



**HAL**  
open science

**Valeur diagnostique de la fixation ostéo-médullaire diffuse en TEP au 18F-FDG lors du bilan d'évaluation préthérapeutique du lymphome diffus à grandes cellules B**

Nathalie Keromnes

► **To cite this version:**

Nathalie Keromnes. Valeur diagnostique de la fixation ostéo-médullaire diffuse en TEP au 18F-FDG lors du bilan d'évaluation préthérapeutique du lymphome diffus à grandes cellules B. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00741721

**HAL Id: dumas-00741721**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00741721>**

Submitted on 15 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE BREST – BRETAGNE OCCIDENTALE**

**Faculté de médecine**

\*\*\*\*\*

Année 2012

N°

**THESE DE**  
**DOCTORAT en MEDECINE**  
**DIPLOME D'ETAT**

Par

**Nathalie KEROMNES**

Née le 19 juillet 1985 à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2012

**Valeur diagnostique de la fixation ostéo-médullaire diffuse en  
TEP au <sup>18</sup>F-FDG lors du bilan d'évaluation préthérapeutique  
du lymphome diffus à grandes cellules B**

Président du jury     Monsieur le Professeur P-Y. SALAUN

Membres du Jury     Monsieur le Professeur C. BERTHOU

Madame le Professeur F. KRAEBER-BODERE

Monsieur le Docteur R. ABGRAL

Monsieur le Docteur P-Y. LE ROUX

Monsieur le Docteur A. TEMPESCU

**UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE**

**FACULTE DE MEDECINE ET  
DES SCIENCES DE LA SANTE B R E S T**

*DOYENS HONORAIRES* : Professeur H. H. FLOCH

Professeur G. LE MENN (†)

Professeur B. SENECAIL

Professeur J. M. BOLES

Professeur Y. BIZAIS (†)

Professeur M. DE BRAEKELEER

DOYEN

Professeur C. BERTHOU

**PROFESSEURS EMERITES**

---

Professeur BARRA Jean-Aubert

Chirurgie Thoracique & Cardiovasculaire

Professeur LAZARTIGUES Alain

Pédopsychiatrie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE**

---

Professeur BLANC Jean-Jacques

Cardiologie

Professeur CENAC Arnaud

Médecine Interne

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

---

BOLES Jean-Michel	Réanimation Médicale
FEREC Claude	Génétique
GARRE Michel	Maladies Infectieuses-Maladies tropicales
MOTTIER Dominique	Thérapeutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1<sup>ERE</sup> CLASSE

---

ABGRALL Jean-François	Hématologie - Transfusion
BOSCHAT Jacques	Cardiologie & Maladies Vasculaires
BRESSOLLETTE Luc	Médecine Vasculaire
COCHENER - LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
COLLET Michel	Gynécologie - Obstétrique
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DE BRAEKELEER Marc	Génétique
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine & Santé au Travail
FENOLL Bertrand	Chirurgie Infantile
GOUNY Pierre	Chirurgie Vasculaire
JOUQUAN Jean	Médecine Interne
KERLAN Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEJEUNE Benoist	Epidémiologie, Economie de la santé & de la prévention
LEHN Pierre	Biologie Cellulaire
LEROYER Christophe	Pneumologie
LE MEUR Yannick	Néphrologie

LE NEN Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
LOZACH Patrick	Chirurgie Digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
OZIER Yves	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine Physique et Réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie - Hépatologie
SENECAIL Bernard	Anatomie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
TILLY - GENTRIC Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement

---

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2<sup>EME</sup> CLASSE

---

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
BERTHOU Christian	Hématologie – Transfusion
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie Infantile
CARRE Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DEHNI Nidal	Chirurgie Générale
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
FOURNIER Georges	Urologie
GILARD Martine	Cardiologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weigo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

LACUT Karine	Thérapeutique
LE GAL Grégoire	Médecine interne
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation Médicale
MARIANOWSKI Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
MISERY Laurent	Dermatologie - Vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et Mycologie
NONENT Michel	Radiologie & Imagerie médicale
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
PAYAN Christopher	Bactériologie – Virologie; Hygiène
PRADIER Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et de réadaptation
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
STINDEL Eric	Biostatistiques, Informatique Médicale et technologies de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'Adultes

#### PROFESSEURS ASSOCIES

---

LE RESTE Jean Yves

Médecine Générale

**MAÎTRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**  
-  
**PRATICIENS HOSPITALIERS**

**HORS CLASSE**

---

ABALAIN-COLLOC Marie Louise	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
AMET Yolande	Biochimie et Biologie moléculaire
LE MEVEL Jean Claude	Physiologie
LUCAS Danièle	Biochimie et Biologie moléculaire
RATANASAVANH Damrong	Pharmacologie fondamentale
SEBERT Philippe	Physiologie

**1ERE CLASSE**

---

ABALAIN Jean-Hervé	Biochimie et Biologie moléculaire
AMICE Jean	Cytologie et Histologie
CHEZE-LE REST Catherine	Biophysique et Médecine nucléaire
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
JAMIN Christophe	Immunologie
MIALON Philippe	Physiologie
MOREL Frédéric	Médecine & biologie du développement et de la reproduction
PERSON Hervé	Anatomie
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
UGO Valérie	Hématologie, transfusion
VALLET Sophie	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
VOLANT Alain	Anatomie et Cytologie Pathologiques

## 2EME CLASSE

---

DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies tropicales
LE GAC Gérauld	Génétique
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
QUERELLOU Solène	Biophysique et Médecine nucléaire
SEIZEUR Romuald	Anatomie-Neurochirurgie

## MAITRES DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM

---

MIGNEN Olivier	Physiologie
----------------	-------------

## MAITRES DE CONFERENCES

---

AMOUROUX Rémy	Psychologie
HAXAIRE Claudie	Sociologie - Démographie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MONTIER Tristan	Biochimie et biologie moléculaire
MORIN Vincent	Electronique et Informatique



## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS

---

**BARRAINE Pierre**

**Médecine Générale**

**LE FLOC'H Bernard**

**Médecine Générale**

**NABBE Patrice**

**Médecine Générale**

## AGREGES DU SECOND DEGRE

---

**MONOT Alain**

**Français**

**RIOU Morgan**

**Anglais**

*Septembre 2011*

# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du jury,**

A Monsieur le Professeur Pierre-Yves SALAUN, qui me fait l'honneur de présider mon jury. Merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci pour ta disponibilité, ton savoir et tes précieux conseils pour cette thèse et tout au long de mon internat, mais aussi pour ta bonne humeur permanente !

A Monsieur le Professeur Christian BERTHOU, qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE, qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir fait découvrir la médecine nucléaire et de m'avoir conseillé de venir jusqu'à Brest.

A Monsieur le Docteur Ronan ABGRAL. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton humour (bon, c'est vrai, je suis bon public...).

A Monsieur le Docteur Pierre-Yves LE ROUX, qui a accepté de co-diriger ce travail. Merci pour ton implication, ta disponibilité (à toute heure !), ta sérénité inébranlable et ta gentillesse.

A Monsieur le Docteur Adrian TEMPESCUL. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et de m'avoir aidée à initier ce travail.

## **A ma famille,**

Mes parents bien sûr, Annie et Jean-Pierre, qui m'ont toujours soutenue et encouragée au fil des ans et de ces longues études. Merci pour tout.

Ma sœur Gwénola, sans qui je n'aurais pas fait médecine. Merci pour tes conseils avisés, ton soutien et ton accueil parisien pendant les longues semaines à Saclay !  
Mon beau-frère Philippe et au petit Antoine, de plus en plus mignon (évidemment...).

Mon frère Laurent, pour sa gentillesse et son soutien, même à l'autre bout de la France.  
Ma belle-sœur Claire, mon neveu Gabriel et ma filleule Mareva, votre joie de vivre est un vrai bonheur, et j'attends à chaque fois avec impatience de vous retrouver !

## **A mes collègues,**

Tous les médecins du service de médecine nucléaire, Marie CAVAREC, Alexandra LE DUC-PENNEC, Solène QUERELLOU et Philippe GUILLO, pour toutes les connaissances qu'ils m'ont transmises pendant mon internat, leur gentillesse et les heures libérées ces derniers temps afin de terminer cette thèse... C'est un plaisir de travailler avec vous tous.

A notre radio-pharmacienne Frédérique BLANC-BEGUIN ; à Alexandre TURZO et Dominique PENE-BAVEREZ, radio-physiciens.

Mes co-internes,

Laëtitia, bon courage pour la dernière ligne droite!

Agnès, bon vent pour les 6 mois parisiens à venir, apprends plein de choses... mais surtout profite!

Philippe, dit Filou, pour les passionnantes conversations footballistiques (entre Ronan, PYL Philou et Filou, on y a souvent droit...) j'rigole!!

Toutes les personnes du service. A notre cadre Marie-Paule (mais quelles belles ballerines!).

L'ensemble des services d'hépatogastro-entérologie, de radiologie et de radiothérapie de Quimper pour leur accueil.

Toutes les personnes aux archives ou dans les services d'hématologie qui m'ont permis de consulter des dossiers à Brest, Quimper et Morlaix.

A Grégoire LE GAL, pour son aide et ses connaissances statistiques.

## **A mes amis,**

Aux copines nantaises de fac : Charlotte, toujours partante pour un voyage, Audrey et Stéphanie, vendéennes pour la vie (une petite virée à St Gilles ?), Claire L, Amélie, Aline et Claire D, toutes éparpillées aux 4 coins de la France.

Aux autres copines nantaises : Anne-Laure, Sophie, Astrid.

Aux nombreux amis rencontrés depuis le début de mon internat :

Florence, sur qui je pouvais compter pour des conseils « cliniques » en stage d'hépatogastro, toujours présente et sur qui je peux toujours compter, merci à toi !

Adèle, pour ce super stage en radio (les rires des « 3 blondes » hantent encore les couloirs...), et tout ce qui a suivi, Mathurin et les chaussures : c'est toi qui m'a pervertie !!!

Anne J, la 3<sup>ème</sup> blonde, pour sa douceur, son écoute et la découverte de Saint-Malo, il était temps !

Nicoleta, la 4<sup>ème</sup> de radio, que j'ai connue dès son arrivée, toujours prête à faire la fête et de bonne humeur.

Morgan, pour les soirées improvisées, les sacs rouges et ta présence, mais s'il te plaît, réponds à ton téléphone !!! (et changes-en par la même occasion...)

Camille, pour la piste 9 vers Bénodet, et la Mawtinique !

Brendan, pour ses connaissances livresques en maroquinerie...

Florent, le SUP et le Dubstep : euh... de quoi ça s'agit ?

Anne LG, Madame Princesse, et qui le vaut bien.

Céline : mais c'est dingouissime !

Anne G, pour sa bonne humeur et son accent chantant. Bienvenue à Zouzou !

Maryline, pour nos petites soirées ciné-Mc Do, qui commencent à dater, je sais...

Valentin, pour le billard ! Et un certain buisson bellillois...

Sabine, Virginie, Aurélie, la p'tite Flo, Sophie, Marion, Caroline, Diane, Yves, Sylvain, Nadja, Max, Laurent, PY et PM, Lucile, Fifou.

Mention spéciale à Marc et David, mes sauveurs en informatique, merci!

# SOMMAIRE

<b>ETAT DE L'ART</b> .....	13
INTRODUCTION.....	14
<b>1 LE LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B</b> .....	15
1.1 Généralités .....	15
1.1.1 Définition .....	15
1.1.2 Epidémiologie .....	15
1.1.3 Anatomopathologie .....	16
1.1.4 Diagnostic.....	18
1.2 Bilan d'évaluation.....	19
1.2.1 Bilan d'extension.....	19
1.2.2 Evaluation pronostique.....	23
1.3 Traitement.....	28
1.3.1 Moyens thérapeutiques.....	28
1.3.2 Stratégie thérapeutique initiale (recommandations de la Société Française d'Hématologie 2009) .....	32
1.3.3 Traitement des rechutes.....	34
1.3.4 Complications.....	34
1.4 Evaluation thérapeutique .....	35
<b>2 LA MOELLE OSSEUSE</b> .....	38
2.1 Physiologie de la moelle osseuse.....	38
2.2 Hématopoïèse .....	40
2.3 Explorations médullaires dans le lymphome diffus à grandes cellules B .....	44
2.3.1 Explorations cytologiques et histologiques.....	44
2.3.2 Imagerie.....	47

3	TEP AU <sup>18</sup> F-FDG ET MOELLE OSSEUSE .....	49
3.1	Fixations ostéo-médullaires du <sup>18</sup> F-FDG.....	49
3.1.1	Variations physiologiques .....	49
3.1.2	Etiologies des hyperfixations .....	50
3.1.3	Etiologies des hypofixations .....	50
3.1.4	Envahissement tumoral .....	51
3.2	Fixations ostéo-médullaires dans les lymphomes .....	51
	CONCLUSION .....	54
	Références bibliographiques .....	57
	<b>ETUDE</b> .....	64
	FDG PET/CT for initial staging of diffuse large B cell lymphoma: is diffuse bone marrow uptake a reflect of disease involvement?.....	65

# **ETAT DE L'ART**

# INTRODUCTION

La tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM) au  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) fait désormais partie intégrante du bilan d'évaluation des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, en particulier au moment de l'évaluation thérapeutique. Elle est également fortement recommandée lors du bilan d'extension initial de la maladie, étant plus sensible et spécifique que la tomodensitométrie. Elle permet de modifier le stade dans 15 à 20% des cas, avec de possibles conséquences sur la prise en charge.

L'atteinte ostéo-médullaire fait partie des atteintes extra-ganglionnaires fréquemment rencontrées dans le lymphome diffus à grandes cellules B. La présence d'une infiltration ostéo-médullaire (stade IV), impacte le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Son diagnostic repose classiquement sur la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire. Cette procédure est invasive et douloureuse et ses performances demeurent imparfaites.

Plusieurs travaux ont évalué la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour l'évaluation de la moelle osseuse, démontrant que la présence d'hyperfixations ostéo-médullaires focales avait une excellente valeur prédictive positive pour la détermination d'un envahissement ostéo-médullaire. Cependant, une TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG négative ne permettait pas d'éliminer un envahissement ostéo-médullaire. De plus, l'hyperfixation ostéo-médullaire diffuse et non plus focale, régulièrement observée sur la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG initiale, n'a pas, à ce jour, été évaluée de façon claire.

L'objectif de ce travail de thèse est donc d'évaluer la signification des hyperfixations ostéo-médullaires diffuses observées en TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG lors du bilan pré-thérapeutique du lymphome diffus à grandes cellules B.



# **1 LE LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B**

## **1.1 Généralités**

### **1.1.1 Définition**

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est une hémopathie maligne agressive appartenant au groupe des lymphomes non hodgkiniens (LNH), avec une atteinte ganglionnaire mais également fréquemment extra-ganglionnaire. Il se caractérise par l'architecture diffuse de sa population tumorale et la grande taille des cellules tumorales. Ces cellules tumorales sont des cellules lymphoïdes matures de phénotype B. Ce type de lymphome peut survenir de novo, ou peut être secondaire, c'est-à-dire survenant dans l'évolution ou la progression d'un autre type d'hémopathie maligne (classiquement lymphome folliculaire, leucémie lymphoïde chronique ou lymphome de la zone marginale).

### **1.1.2 Epidémiologie**

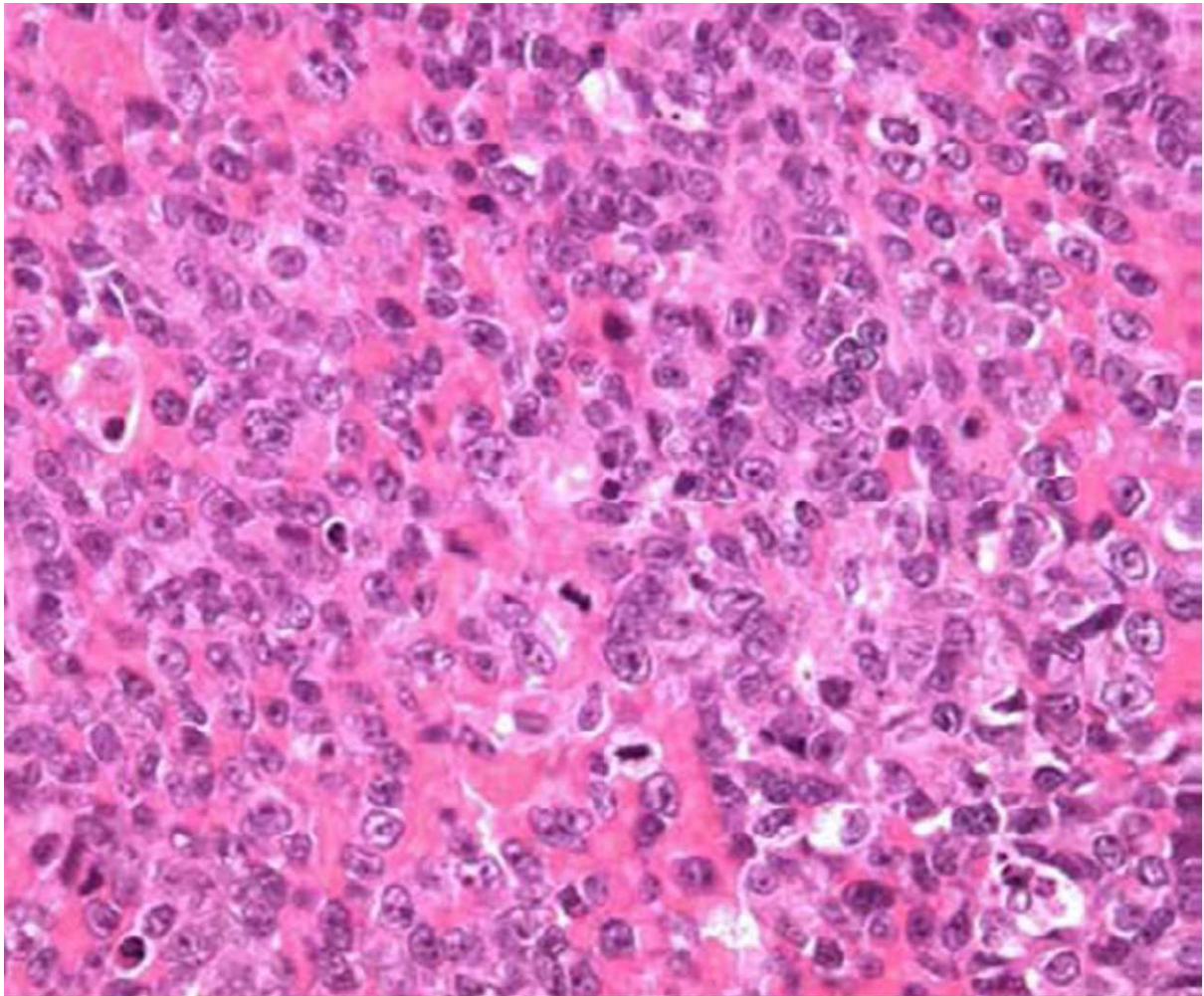
Le LDGCB représente la variété la plus fréquente des lymphomes de l'adulte, avec 30 à 40 % des lymphomes nouvellement diagnostiqués [1] et près de 90% des lymphomes agressifs à cellules matures B [2]. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est de 60 ans. Bien qu'il soit plus fréquent chez l'adulte, le lymphome diffus à grandes cellules peut également survenir chez l'enfant.

Son incidence en France est estimée entre 3000 et 4000 nouveaux cas par an (11600 cas en 2011 pour l'ensemble des LNH, soit 19 pour 100 000 habitants). Le taux de mortalité des LNH était de 6 pour 100 000 habitants en 2011 en France.

## 1.1.3 Anatomopathologie

### 1.1.3.1 Histologie

La grande cellule lymphoïde B est caractérisée par son noyau, qui est plus grand que celui d'un macrophage, ou deux fois plus grand que celui d'un lymphocyte normal (figure 1).



*Figure 1 : grandes cellules B*

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies dont la classification est assez complexe. On utilise actuellement la classification OMS 2008 [3], avec de multiples variantes morphologiques, sous-groupes moléculaires et sous-types. La grande majorité des LDGCB

n'a aucune spécificité clinique ou pathologique et est regroupée sous le terme de LDGCB NOS (« not otherwise specified »).

➤ Variantes morphologiques :

- centroblastique
- immunoblastique
- anaplasique

➤ Sous-groupes moléculaires :

- de type centrofolliculaire (germinal center-like, GCB)
- de type activé B (activated B cell-like, ABC)

➤ Sous-types (« entités distinctes selon le siège ») :

- LDGCB primitif du système nerveux central
- LDGCB cutané primitif, de type jambe (leg-type)
- LDGCB EBV positif du sujet âgé
- lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T

Enfin, il existe d'autres lymphomes à grandes cellules B, parmi lesquels on peut citer :

- le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)
- le lymphome à grandes cellules B intravasculaire
- le LDGCB associé à une inflammation chronique

### **1.1.3.2 Immunohistochimie**

Les grandes cellules B du LDGCB expriment classiquement le CD19, CD20, CD22 et le CD79a. On retrouve une immunoglobuline de surface ou intracytoplasmique dans 50 à 75% des cas, il s'agit plus fréquemment d'une IgM. Le CD30 peut être exprimé, dans les variantes anaplasiques principalement. On peut également observer une expression du CD10 (25-50%) ou du CD5 (10%), ainsi qu'une surexpression du Ki67, habituellement à plus de 40% [4].

### **1.1.3.3 Analyse cytogénétique**

Le LDGCB résulte probablement d'un processus graduel de mutations somatiques, avec en particulier des translocations chromosomiques impliquant les régions promotrices des oncogènes et, souvent, des gènes des immunoglobulines. Les gènes les plus fréquemment réarrangés sont le BCL-2 dans plus de 30% des cas, le BCL-6 dans environ 20% des cas, et le C-MYC dans 5 à 10% des cas [2]. Seule la présence de ce dernier est associée à un mauvais pronostic et une mauvaise réponse au traitement [5].

### **1.1.4 Diagnostic**

Dans 75% des cas, la maladie se déclare par des adénopathies uniques ou multiples, le plus souvent indolores et fermes, superficielles ou profondes. Leur découverte se fait classiquement sur une radiographie thoracique effectuée dans le bilan d'une dyspnée ou lors d'une échographie abdominale réalisée pour douleurs abdominales ou lombaires.

Jusqu'à 40% des cas de LDGCB présente une atteinte extra-ganglionnaire, touchant notamment le tube digestif, les aires lymphoïdes ORL, le système nerveux central, l'os ou la peau. La symptomatologie révélatrice est alors propre à chaque organe et potentiellement très variée : douleurs diverses, troubles neurologiques, lésions cutanées...

S'agissant de lymphomes agressifs, le début d'entrée dans la maladie est souvent brutal, et les masses tumorales sont en général de croissance rapide.

La maladie peut aussi se déclarer par une altération de l'état général, que l'on appelle alors le syndrome B : une fièvre prolongée, des sueurs nocturnes, et/ou un amaigrissement de plus de 10% du poids du corps, et ceci accompagné ou non d'adénopathies.

Le diagnostic de certitude de la maladie est anatomopathologique. Il est apporté par l'examen de la biopsie ganglionnaire. Le plus souvent, une cytoponction ganglionnaire aura été réalisée préalablement. L'adénopathie doit être prélevée dans sa totalité. Il s'agit d'un acte chirurgical réalisé au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale. L'étude histologique montre une disparition complète de l'architecture folliculaire du ganglion lymphatique et son infiltration diffuse par des grandes cellules lymphoïdes B.

## **1.2 Bilan d'évaluation**

### **1.2.1 Bilan d'extension**

#### **1.2.1.1 Clinique**

L'interrogatoire recherche la présence de signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement) et de tout symptôme inhabituel. Il est également intéressant de recueillir les antécédents du patient et de rechercher d'éventuelles comorbidités qui pourraient influencer la prise en charge thérapeutique.

L'examen clinique est complet, mais il s'attarde en particulier sur la palpation de l'ensemble des aires ganglionnaires superficielles ainsi que celle de la rate et du foie.

### **1.2.1.2 Biologie**

Le bilan biologique comprend un hémogramme, un bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), fibrinogénémie, électrophorèse des protéines), une recherche d'évolutivité de la maladie (LDH,  $\beta$ 2-microglobuline). Il comporte également le bilan pré-thérapeutique (fonctions rénale et hépatique). Une sérologie VIH est également réalisée, ainsi que des hépatites B et C.

Un examen cytologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire, sera systématiquement réalisé.

### **1.2.1.3 Imagerie**

Une radiographie thoracique permet de détecter une éventuelle volumineuse masse médiastinale.

Un examen tomodensitométrie cervical et thoraco-abdomino-pelvien est réalisé afin de détecter des adénopathies profondes ou une atteinte viscérale, avec mesure des lésions tumorales [6]. L'échographie abdominale peut préciser la présence de lésions nodulaires hépatiques ou spléniques mais n'est pas systématique. Un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut permettre d'apprécier plus précisément une atteinte osseuse rachidienne, et ses éventuelles conséquences médullaires.

Enfin, la tomographie par émission de positons au  $^{18}\text{F}$ -FDG est maintenant largement répandue et fortement recommandée dans le bilan initial du LDGCB. Il s'agit d'un outil diagnostique majeur dans l'évaluation des lymphomes agressifs avec d'excellentes sensibilité et spécificité (> 95%), amenant à une modification du stade initial dans 10 à 20% des cas [7, 8]. Il est également important d'avoir un examen de référence pour l'évaluation thérapeutique.

#### **1.2.1.4 Biopsie ostéo-médullaire**

La recherche d'une atteinte médullaire du lymphome se fait préférentiellement par l'analyse histologique de la biopsie ostéo-médullaire. Elle est réalisée le plus souvent au niveau de la crête iliaque, de manière unilatérale, plus rarement bilatérale. Un myélogramme peut également être réalisé, par ponction, au niveau du manubrium sternal le plus souvent ; il s'agit alors d'une étude cytologique du frottis médullaire.

#### **1.2.1.5 Classification pré thérapeutique d'Ann Arbor modifiée**

L'ensemble de ces éléments permet d'établir une classification de la maladie apportant des éléments décisionnels sur les choix thérapeutiques. La classification d'Ann Arbor établie en 1971 [9], a été modifiée en 1989 suite à la réunion de Costwolds [10]. Cette classification se base sur le degré d'envahissement de la maladie, la présence de signes généraux, la masse tumorale et l'envahissement par contigüité (tableau 1).

	<b>ANN ARBOR</b>
<b>Stade I</b>	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1, cervical = 1, rate = 1, anneau de Waldeyer = 1) IE : atteinte localisée d'un seul territoire extra-ganglionnaire
<b>Stade II</b>	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). IIE : atteinte extra-ganglionnaire unique avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
<b>Stade III</b>	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III <sub>1</sub>	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III <sub>2</sub>	Atteinte des ganglions latéro aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III <sub>1</sub>
<b>Stade IV</b>	Atteinte extra-ganglionnaire étendue distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence d'au moins un signe général : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de poids &gt; 10% en moins de 6 mois</li> <li>- Fièvre &gt; 38 °C inexplicite</li> <li>- Sueurs nocturnes</li> </ul>
X	Importante masse tumorale : masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral D5-D6 (sur un cliché thoracique de face) ou masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint
a	Absence de signes biologiques d'inflammation
b	Présence d'au moins une anomalie biologique : hyperleucocytose, VS > 40 mm à 1h, fibrinogénémie > 5 g/l, anémie inflammatoire, hyper $\alpha$ 2-globulinémie > 8g/l, hyper $\gamma$ -globulinémie > 18 g/l.

**Tableau 1 : Classification d'Ann Arbor**



## 1.2.2 Evaluation pronostique

### 1.2.2.1 Facteurs individuels

#### ➤ Age

De multiples études ont démontré que l'âge possède un impact important sur la survie des patients. En 1991, Hoskins a montré que les patients de plus de 60 ans traités pour un LDGCB avaient un risque relatif de décès de 3,4 [11]. La même année, chez 737 patients suivis pour un LNH agressif, Coiffier montrait qu'un âge supérieur à 65 ans était associé à un taux de décès plus élevé, un taux de réponse complète plus bas, et un taux de survie globale significativement plus bas (61% de survie à 3 ans chez les patients de moins de 65 ans, 41% chez les patients d'âge supérieur ou égal à 65 ans) [12].

#### ➤ Extension

Dans la plupart des cancers, la dissémination métastatique des cellules tumorales constitue un facteur de mauvais pronostic. C'est également le cas dans le lymphome diffus à grandes cellules. En effet, les stades III et IV sont associés à des taux de survie sans récidive et de survie globale nettement plus bas que les stades I et II [12]. Concernant l'envahissement ostéo-médullaire, le taux de survie à 3 ans des patients sans infiltration était de 65%, contre 39% chez les patients infiltrés.

#### ➤ Biologie

Le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) dans le sang témoigne de la masse tumorale et de son agressivité. Une élévation de son taux est associée à une diminution significative de la

survie (survie à 3 ans de 41% contre 72% en cas de normalité) [12]. La  $\beta$ 2-microglobuline qui témoigne également de la masse tumorale est également un facteur de mauvais pronostic. Il est également rapporté qu'un faible taux d'albumine sérique est un facteur de mauvais pronostic.

#### ➤ **Signes systémiques**

La présence de signes généraux d'évolutivité (fièvre, sueurs, amaigrissement > 10% du poids) est associée à un taux de survie globale plus bas, mais surtout à un faible taux de réponse complète et un taux plus élevé de réponse partielle, d'échec thérapeutique et de décès [12]. Hoskins et al. ont montré un risque relatif de décès de 2,4 en présence de ces symptômes B [11].

#### ➤ **Etat général et comorbidités**

La présence de comorbidités influence fortement le choix des traitements et la survie globale [13].

L'échelle de Performance Status (PS) proposée par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) apporte une information sur le degré d'incapacité du patient (Tableau 2) [14]. Une publication récente de Lim et al. présente un  $PS \geq 2$  comme un facteur de mauvais pronostic majeur dans les lymphomes chez les personnes âgées et en particulier chez les plus de 75 ans [15].

<b>GRADE</b>	<b>PERFORMANCE STATUS</b>
<b>0</b>	Activité totale. Capable de maintenir toutes les performances accomplies antérieurement à la maladie sans restriction
<b>1</b>	Diminution de l'activité physique mais possibilité de se déplacer et capacité d'accomplir des travaux légers ou sédentaires, comme le travail ménager, le travail de bureau
<b>2</b>	Possibilité de se déplacer et de se prendre en charge mais incapacité d'effectuer quelque travail que ce soit. Debout plus de 50% de la journée
<b>3</b>	Capacité de prise en charge limitée. Couché ou assis plus de 50% de la journée
<b>4</b>	Incapacité totale. Incapacité d'assurer sa prise en charge. Assis ou couché 100% du temps
<b>5</b>	Décès

*Tableau 2 : Performance status selon l'ECOG*

### **1.2.2.2 Classifications pronostiques**

#### **➤ Classification d'Ann Arbor**

En complément des éléments permettant de guider les choix thérapeutiques, le classement en stades, selon la classification d'Ann Arbor exposée plus haut, permet de définir des groupes pronostiques [10]. Selon Coiffier et al., le taux de survie à 3 ans était de 96% dans les stades I, de 73% dans les stades II, de 62% dans les stades III, et de 44% dans les stades IV [12]. De plus, il a mis en évidence des taux de réponse complète de 83% dans les stades localisés (I ou II), et de 57% dans les stades avancés (III ou IV). Les taux de survie à 5 ans étaient alors respectivement de 69% et de 44% [16].

### ➤ **Index Pronostique International (IPI)**

Il s'agit d'un index très largement utilisé pour les lymphomes agressifs, établi en 1993 à partir d'une base de données internationale constituée de 3000 dossiers de patients traités par un régime de chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) [16]. L'analyse multivariée a abouti à identifier 5 facteurs de mauvais pronostic:

- L'âge (  $\leq 60$  ans /  $> 60$  ans )
- Le taux de LDH ( normal / élevé )
- Le performance status ECOG ( 0-1 /  $\geq 2$  )
- Le stade Ann Arbor ( I-II / III-IV )
- Le nombre de localisations extra-ganglionnaires ( 0-1 /  $\geq 2$  )

L'IPI constitue un modèle prédictif significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un LNH agressif. Quatre groupes IPI sont définis dans le tableau 3:

<b>Nombre de facteurs</b>	<b>Risque</b>	<b>Survie à 5 ans</b>
0-1	Faible	73%
2	Intermédiaire faible	51%
3	Intermédiaire haut	43%
4-5	Haut	26%

***Tableau 3 : Groupes pronostiques selon l'IPI***

On utilise une déclinaison de l'IPI à 3 facteurs (IPI ajusté à l'âge = IPIaa) :

- Le taux de LDH ( normal / élevé )
- Le performance status ECOG ( 0-1 /  $\geq 2$  )
- Le stade Ann Arbor ( I-II / III-IV )

On identifie toujours 4 groupes pronostiques (tableau 4)

<b>Nombre de facteurs</b>	<b>Risque</b>	<b>Survie à 5 ans <math>\leq 60</math> ans</b>	<b>Survie à 5 ans &gt; 60 ans</b>
0	Faible	83%	56%
1	Intermédiaire faible	69%	44%
2	Intermédiaire haut	46%	37%
3	Haut	32%	21%

*Tableau 4 : Groupes pronostiques selon l'IPI ajusté à l'âge*

## 1.3 Traitement

### 1.3.1 Moyens thérapeutiques

#### 1.3.1.1 Chimiothérapie / Immunothérapie

Le traitement standard utilisé classiquement est une polychimiothérapie de type CHOP, dont le schéma est représenté dans le tableau 5

Chimiothérapie	Posologie (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jours	Toxicité / Surveillance
Cyclophosphamide	750	IV	1	Neutropénie, nausées, vomissement, cystite hémorragique à forte dose
Doxorubicine	50	IV	1	Neutropénie/thrombopénie, Nausées, Mucite, Toxicité cardiaque à 550 mg/m <sup>2</sup> , Alopecie
Vincristine	1,4	IV	1	Neutropénie modérée, iléus paralytique, neuropathie périphérique
Prednisone	60	PO	1 à 5	Rétention hydro-sodée, diabète

*Tableau 5 : CHOP*

La polychimiothérapie CHOP est désormais le plus souvent associée à une immunothérapie par le Rituximab qui est un anticorps anti-CD20 (caractéristique des lymphocytes B). Une première étude menée par le Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) en 2000 a mis en évidence une supériorité du CHOP associé au Rituximab par rapport au CHOP seul (survie sans progression à 5 ans de 47% versus 29%) [17], confirmé par de multiples autres études. Le traitement consiste en 4 perfusions hebdomadaires, à la dose de 375mg/m<sup>2</sup> par semaine.

En 2003, Tilly et al mettent en évidence une supériorité du schéma intensifié ACVBP (tableau 6) comparé au CHOP, avec des meilleures survies sans récurrence et globale [18, 19], ce qui semble être également le cas lorsque les deux schémas sont associés à l'immunothérapie anti CD-20, chez des patients de moins de 60 ans, (l'ACVBP ayant plus de toxicité que le CHOP) [20].

<b>Chimiothérapie</b>	<b>Posologie (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Jours</b>	<b>Toxicité / Surveillance</b>
Vindésine	2	IV	1	Neutropénie modérée, iléus paralytique, neuropathie périphérique
Cyclophosphamide	1200	IV	1	Neutropénie, nausées, vomissement, cystite hémorragique à forte dose
Doxorubicine	75	IV	1	Neutropénie/thrombopénie, Nausées, Mucite, Toxicité cardiaque à 550 mg/m <sup>2</sup> , Alopecie
Bléomycine	10 unités/m <sup>2</sup>	IV	1 et 5	Réaction immuno-allergique, fibrose pulmonaire
Prednisone	60	PO	1 à 5	Rétention hydro-sodée, diabète

**Tableau 6 : ACVBP**

Il existe plusieurs autres protocoles de polychimiothérapies intensives utilisables chez les patients jeunes à haut risque : les schémas CHOEP (association d'un CHOP et d'Etoposide, tableau 7) [21], ou EPOCH [22] où l'étoposide, la doxorubicine et la vincristine sont administrées en continu pendant 96 heures (tableau 8).

<b>Chimiothérapie</b>	<b>Posologie (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Jours</b>	<b>Toxicité / Surveillance</b>
Cyclophosphamide	750	IV	1	Neutropénie, nausées, vomissement, cystite hémorragique à forte dose
Doxorubicine	50	IV	1	Neutropénie/thrombopénie, Nausées, Mucite, Toxicité cardiaque à 550 mg/m <sup>2</sup> , Alopecie
Etoposide	100	IV	1 et 3	Neutropénie/thrombopénie nausées, vomissement, mucite
Vincristine	1,4	IV	1	Neutropénie modérée, iléus paralytique, neuropathie périphérique
Prednisone	60	PO	1 à 5	Rétention hydro-sodée, diabète

**Tableau 7 : CHOEP**

<b>Chimiothérapie</b>	<b>Posologie (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Jours</b>	<b>Toxicité / Surveillance</b>
Etoposide	50	IV	1 à 4	Neutropénie/thrombopénie nausées, vomissement, mucite
Doxorubicine	10	IV	1 à 4	Neutropénie/thrombopénie, Nausées, Mucite, Toxicité cardiaque à 550 mg/m <sup>2</sup> , Alopecie
Vincristine	0,4	IV	1 à 4	Neutropénie modérée, iléus paralytique, neuropathie périphérique
Cyclophosphamide	750	IV	5	Neutropénie, nausées, vomissement, cystite hémorragique à forte dose
Prednisone	60	PO	1 à 5	Rétention hydro-sodée, diabète

**Tableau 8 : EPOCH**



La cryoconservation de sperme est proposée systématiquement avant le début de la chimiothérapie chez l'homme jeune en raison du risque de stérilité induite.

De même, une cryoconservation des ovaires chez la femme jeune est à discuter avec la patiente et le Centre de Biologie de la Reproduction.

### **1.3.1.2 Prophylaxie méningée**

La survenue d'une rechute méningée s'observe dans environ 5% des cas de LNH agressifs et son incidence augmente avec l'IPI. Une prophylaxie est très fortement recommandée chez les patients ayant un  $IPI_{aa} \geq 1$  [23]. Elle repose sur la réalisation de quatre injections intrathécales de Méthotrexate, parfois associées à des perfusions intraveineuses de Méthotrexate.

### **1.3.1.3 Radiothérapie**

La radiothérapie a longtemps été utilisée en association avec la chimiothérapie CHOP comme traitement standard de première ligne des patients avec une maladie localisée. Cependant, elle est aujourd'hui largement abandonnée au profit du Rituximab notamment, ou d'autres polychimiothérapies.

Elle pourrait rester intéressante chez les patients âgés présentant de volumineuses masses tumorales et avec une réponse partielle après immuno-chimiothérapie [2, 24].

### **1.3.1.4 Intensification par greffe de cellules souches**

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après intensification de la chimiothérapie intervient dans le cadre d'un échec thérapeutique et dans le traitement des rechutes, chez les moins de 65 ans.

Dans de très rares cas, on peut proposer une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez des patients au pronostic sombre, avec une maladie réfractaire ou un échec de l'autogreffe. Cette procédure est associée à un très fort taux de mortalité, entre 20 et 30%.

### **1.3.2 Stratégie thérapeutique initiale (recommandations de la Société Française d'Hématologie 2009)**

#### **1.3.2.1 Patients de moins de 60 ans**

➤ **En cas d'IPIaa faible (0 – 1)**

Deux régimes ont montré une supériorité par rapport à l'ancien standard associant une chimiothérapie de type CHOP et une radiothérapie :

-L'association ACVBP suivie d'une consolidation séquentielle dans les formes à IPI=0 [19].

- L'association CHOP plus rituximab (6 ou 8 cycles) [25].

➤ **En cas d'IPIaa élevé (2 - 3)**

L'intensification de la chimiothérapie paraît apporter un bénéfice par rapport à l'ancien standard de 8 cycles de CHOP. Cette intensification peut se faire avec des chimiothérapies conventionnelles : schémas ACVBP avec consolidation, CEEP (cyclophosphamide, épirubicine, eldésine et prednisone) ou CHOEP.

Même si de nombreux groupes considèrent le CHOP comme un régime insuffisant pour ces formes graves, le régime rituximab-CHOP, 8 cures, est celui qui est le plus utilisé en dehors de la France pour ces patients (recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO)) [26]. Il reste une option possible au même titre qu'un programme d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches en traitement de consolidation après ces

chimiothérapies, laquelle était considérée comme un standard en France avant l'avènement du rituximab [23, 27]. L'autogreffe a montré dans cette situation - mais avant l'ère du rituximab - une efficacité supérieure à celle du CHOP seul.

### **1.3.2.2 Patients de plus de 60 ans**

L'association CHOP, 8 cycles espacés de 21 jours, et rituximab est le traitement standard [17]. Pour les malades présentant une forme localisée, 6 cycles de R-CHOP semblent suffisants.

### **1.3.2.3 Radiothérapie**

Il n'y a pas de place démontrée pour la radiothérapie complémentaire dans le traitement de première ligne des lymphomes diffus à grandes cellules de phénotype B [28].

### **1.3.2.4 Prophylaxie neuro-méningée**

Le risque de progression/rechute méningée augmente avec l'IPI. Une prophylaxie est conseillée pour les patients ayant un IPI<sub>aa</sub>  $\geq 1$  [23]. Elle est également réalisée dans certaines localisations comme le testicule et le cavum. Elle repose habituellement sur quatre injections intrathécales de méthotrexate parfois associées à des perfusions intraveineuses de méthotrexate à haute dose.

### **1.3.3 Traitement des rechutes**

Les rechutes survenant plus d'un an après la fin du traitement restent de meilleur pronostic que les formes réfractaires ou rechutant dans l'année suivant la première ligne thérapeutique.

L'approche standard du traitement des rechutes du sujet jeune fait appel à une polychimiothérapie de rattrapage avec consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Classiquement, le schéma utilisé est le DHAP associant du cisplatine, de la cytarabine et de la dexaméthasone [29]. Mais d'autres schémas thérapeutiques sont utilisables, on peut retenir par exemple l'ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide) [30] ou l'ESHAP (étoposide, cisplatine, cytarabine et méthylprednisolone) [31].

### **1.3.4 Complications**

#### **1.3.4.1 Complications non malignes**

Les complications cardiovasculaires figurent parmi les complications non malignes les plus fréquentes. La toxicité cardiaque est majoritairement liée à l'utilisation des anthracyclines (doxorubicine), responsables d'une dysfonction ventriculaire à long terme.

Les complications pulmonaires (fibrose) sont liées à l'utilisation de la bléomycine et de la doxorubicine.

Les complications infectieuses sévères les plus fréquentes sont les pneumonies, les bactériémies, les infections cutanées, les méningites.

Les conséquences sur la fertilité sont dominées par le risque de stérilité, et résultent essentiellement des chimiothérapies contenant des alkylants, dont fait partie le cyclophosphamide. L'azoospermie est dans ce cas quasi constante et le plus souvent définitive [32].

### **1.3.4.2 Complications malignes**

Le risque de second cancer doit être pris en compte et justifie une surveillance régulière au-delà de dix ans. Après traitement d'un lymphome diffus à grandes cellules, on observe une incidence accrue des leucémies aiguës [33].

## **1.4 Evaluation thérapeutique**

### **1.4.1 Clinique**

L'interrogatoire recherche notamment la présence de signes généraux et apprécie le performance status. L'examen clinique s'attarde sur la palpation des aires ganglionnaires périphériques et de tout organe initialement envahi.

### **1.4.2 Biologique**

Le bilan biologique comprend un hémogramme, un bilan inflammatoire, un dosage des LDH, une évaluation des fonctions hépatiques et rénales, et le contrôle de tout paramètre perturbé initialement.

### **1.4.3 Imagerie**

La radiographie pulmonaire est contrôlée en cas de forte masse médiastinale initiale.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne recherche la persistance de masses ganglionnaires et/ou viscérales. Une étude comparative avec l'examen pré-thérapeutique recherche une modification de taille des lésions initiales.

L'échographie abdominale peut être utile afin de contrôler l'évolution des lésions spléniques ou hépatiques.

#### **1.4.4 Tomographie par émission de positons**

La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est indiquée et a un rôle essentiel dans le bilan de fin de traitement [34], permettant une évaluation avec une exactitude de 80 à 90%, largement supérieure à la TDM dont l'exactitude ne dépasse pas 40% [35, 36]. La TEP permet en effet de distinguer le tissu tumoral du tissu cicatriciel. Sa valeur prédictive négative va de 85 à plus de 90% dans les études incluant des patients atteints de LDGCB.

Il est recommandé de réaliser la TEP d'évaluation au moins 3 semaines après la chimiothérapie afin de minimiser le risque de faux positifs.

La réalisation d'une TEP précoce pour évaluation thérapeutique intermédiaire est très intéressante et de plus en plus réalisée. Elle a une valeur pronostique majeure : dans une population de 90 patients atteints de LNH agressifs ayant bénéficié d'une TEP après 2 cures de chimiothérapie, le pronostic des patients TEP négative et TEP positive était significativement différent, avec une survie sans évènement de 82% contre 43%, et une survie globale de 90% contre 61% [37]. En revanche l'impact d'une éventuelle modification thérapeutique en fonction des résultats de la TEP intermédiaire n'a pas été à ce jour clairement établi.

#### **1.4.5 Biopsie tissulaire**

Une biopsie peut être proposée dans certains cas douteux. Cependant, le geste est invasif et le résultat n'a de valeur que positif, le prélèvement pouvant être effectué dans une zone non active.

## **1.4.6 Biopsie ostéo-médullaire**

Des biopsies ostéo-médullaires (BOM) répétées peuvent être réalisées en cas d'envahissement ostéo-médullaire initial.

## 2 LA MOELLE OSSEUSE

### 2.1 Physiologie de la moelle osseuse

L'os est constitué de minéraux ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{PO}_4^-$ ...) associés à des fibres organiques (collagène surtout et ostéocalcine).

La partie externe est formée de l'os cortical, tissu dense calcifié, qui au niveau de la diaphyse entoure la cavité médullaire où se trouve la moelle osseuse. Cet os cortical a plutôt un rôle mécanique. Vers la métaphyse et l'épiphyse, l'os cortical devient plus fin, et laisse place à de l'os spongieux (trabéculaire), formé de lamelles osseuses qui loge la moelle hématopoïétique, et est en continuité avec le canal médullaire. L'os spongieux a surtout un rôle métabolique : c'est une source abondante de facteurs de croissance. Le périoste est une membrane fibreuse qui recouvre les os.

La moelle osseuse est située dans les espaces médullaires des os du squelette axial, séparée du tissu osseux proprement dit par l'endoste, couche mésenchymateuse particulière, où ostéoblastes et ostéoclastes assurent le remaniement permanent du tissu osseux, par leurs activités antagonistes.

La moelle est un mélange de tissu hématopoïétique et de tissu graisseux et selon la prépondérance de l'un ou l'autre, on aura de la moelle rouge, active, où domine le tissu hématopoïétique, ou de la moelle jaune, presque exclusivement adipeuse, avec de rares îlots myéloïdes.

La vascularisation (artères, artérioles et par les sinusoides) est très riche, son volume est le même que celui du tissu hématopoïétique.

Le stroma ou tissu de soutien médullaire comporte des cellules réticulaires fibroblastiques, des adipocytes, des cellules endothéliales et des ostéoblastes qui délimitent et structurent les logettes hématopoïétiques. Il s'y associe des molécules de la matrice extracellulaire : collagène, laminine, fibronectine, protéoglycanes et des cytokines ancrées sur les membranes



cellulaires ou la matrice. Les cellules stromales régulent l'hématopoïèse mais aussi l'adipogénèse et l'ostéogénèse.

Les adipocytes comblent les vides en cas de régression de la masse hématopoïétique, mais régressent facilement en cas de reprise de la fonction hématopoïétique; ils semblent différents des adipocytes extra-médullaires et hétérogènes. A côté de leur rôle de réservoir énergétique, les adipocytes sont des cellules endocrines sécrétant des cytokines et des facteurs de croissance impliqués dans le remodelage osseux et l'activité hématopoïétique.

L'involution médullaire se traduit par une régression progressive de la moelle rouge qui est remplacée par de la moelle jaune. A la naissance, tous les os sont remplis de moelle active, mais dès l'âge de 3 ans, la moelle des os longs (diaphysaire, puis épiphysaire) se transforme en moelle jaune. A l'âge de 25 ans, les territoires de la moelle hématopoïétique et de la moelle adipocytaire sont acquis; la moelle hématopoïétique se concentre sur le squelette axial (rachis: principalement les corps vertébraux, sternum, gril costal, ceinture pelvienne) et la portion proximale du squelette appendiculaire (extrémité épi-métaphysaire proximale des humérus et des fémurs). Tous les os du crâne contiennent de la moelle hématopoïétique à l'exception des maxillaires, de l'arcade zygomatique et de l'ethmoïde. Au cours du vieillissement, la répartition entre moelle hématopoïétique et moelle adipocytaire se modifie. Ainsi au niveau rachidien, le volume de la moelle rouge décroît de 60 à 30% car elle est convertie progressivement en moelle jaune entre la première et la huitième décennie. Toute variation des besoins de l'hématopoïèse est susceptible de modifier l'équilibre entre les territoires de la moelle hématopoïétique et de la moelle adipocytaire : une reconversion de la moelle jaune en moelle rouge s'engage en sens inverse de la dégénérescence adipocytaire, de façon centrifuge, commençant par le squelette axial suivi par le squelette appendiculaire.

Les métastases ne surviennent pas dans la moelle adipocytaire, celle-ci étant moins vascularisée que la moelle rouge. Cependant, lorsque la fonction de la moelle hématopoïétique est compromise en raison de l'infiltration tumorale et/ou des traitements (radiothérapie, chimiothérapie) ou à l'occasion de processus réactionnels (hémolyse), une conversion de la moelle adipocytaire en moelle hématopoïétique se produit au niveau du squelette appendiculaire, exposant ainsi de nouveaux sites au processus métastatique. La moelle rouge peut multiplier son volume par trois et son débit cellulaire par sept (sa "plasticité" est très grande).

La matrice extracellulaire médullaire comporte :

- des composants fibrillaires synthétisés par les cellules stromales qui forment un réseau complexe (fibres de collagène mature de type I, fibres dites "de réticuline", glycoprotéines associées au collagène, microfibrilles de collagène III ou IV);
- des composants non fibrillaires (glycosaminoglycanes, héparanes sulfates, intégrines, laminines, fibronectine, facteurs de croissance : GM-CSF, IL-3). Ils constituent des niches adhésives médullaires : en effet, ils ont une action adhésive pour les fibroblastes, anti-adhésive pour les cellules hématopoïétiques et ils pourraient jouer un rôle dans la sectorisation de la moelle en secteurs fonctionnels.

## 2.2 Hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines :

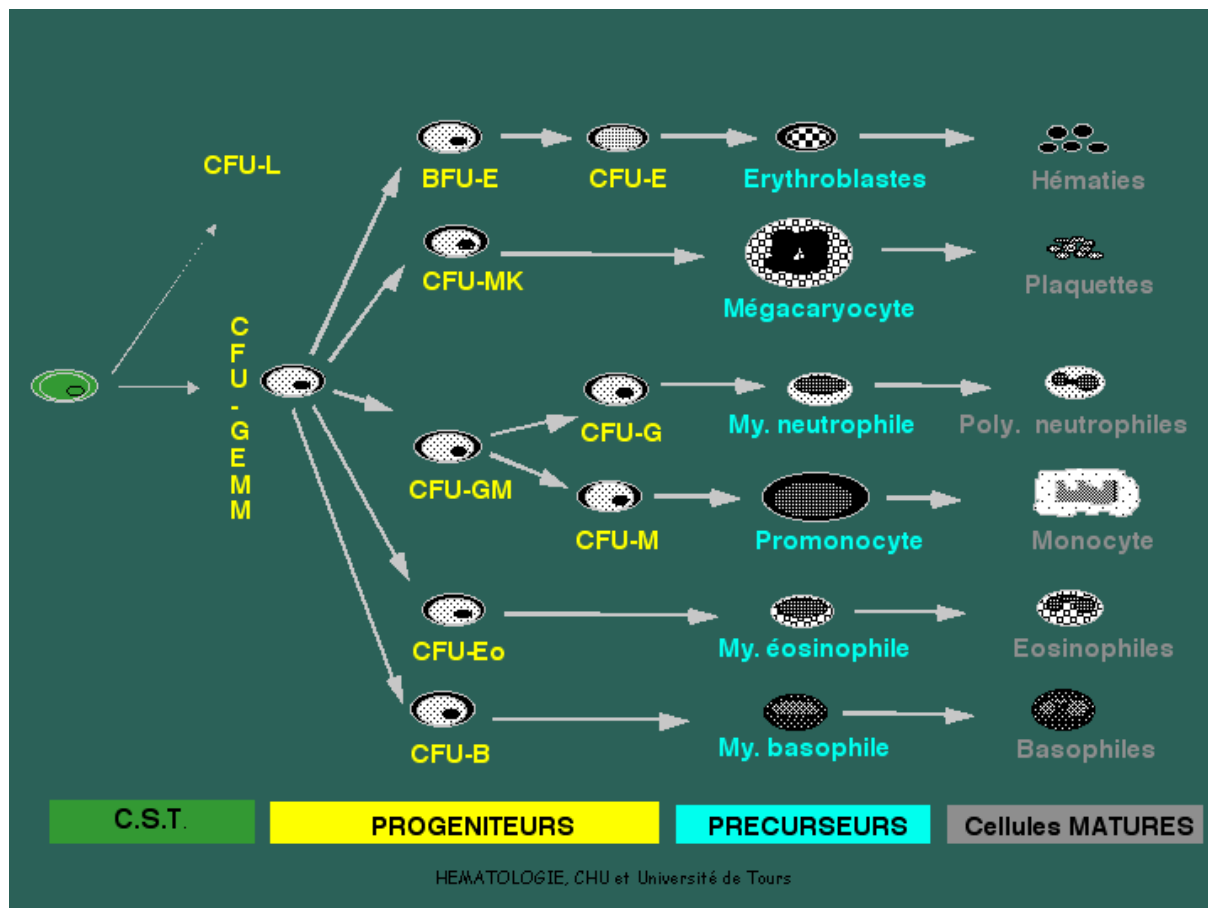
- Polynucléaires Neutrophiles (PNN), Basophiles (PNB), Eosinophiles (PNE). Ces éléments figurés du sang ont une demi-vie de 24 heures.
- Globules rouges (GR) ou érythrocytes, durée de vie 120 jours.
- Plaquettes (thrombocytes), durée de vie 7 jours.

La composition cellulaire de la moelle hématopoïétique adulte est la suivante :

- Cellules granuleuses 60%
- Cellules érythroïdes 25%
- Cellules mégacaryocytaires 0.5%
- Lymphocytes\* 10%
- Plasmocytes 3%

\* La composition de la moelle en lymphocytes varie avec l'âge, elle est de 50% jusqu'à la fin du premier mois, de 20% chez le petit enfant.

Toutes les cellules sanguines (hématies, polynucléaires, monocytes, lymphocytes et plaquettes) sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche multipotente ou cellule souche primitive. Sous l'influence de facteurs stimulants, une cellule souche multipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur. Après plusieurs divisions qui aboutissent à des cellules souches engagées, au potentiel de différenciation de plus en plus limité, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée. On aboutit alors aux précurseurs, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Ces précurseurs se divisent et mûrissent (Figure 2). Ils correspondent à la majorité des cellules vues sur un étalement de myélogramme ou sur une biopsie ostéo-médullaire (BOM). La maturation terminale aboutit aux cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang. L'hématopoïèse comporte donc quatre compartiments : les cellules souches multipotentes, les progéniteurs, les précurseurs, les cellules matures.



*Figure 2 : Schéma de l'hématopoïèse*

Les facteurs influençant l'hématopoïèse sont le microenvironnement médullaire, certaines vitamines et oligoéléments, et les facteurs de croissance.

Les cellules du stroma médullaire sécrètent la matrice extracellulaire et les facteurs de croissance. La matrice extracellulaire permet l'adhésion des cellules souches, en particulier grâce au collagène.

Des vitamines et oligoéléments sont indispensables à l'hématopoïèse (vitamine B12, acide folique, fer).

On distingue schématiquement trois types de facteurs de croissance selon leur lieu d'action au cours de l'hématopoïèse:

➤ **Les facteurs de promotion:**

Ils augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire, et sensibilisent les cellules souches multipotentes à l'action des autres facteurs de croissance.

Ce sont principalement l'IL 6 et le SCF (Stem Cell Factor), le Flt3-ligand, le LIF (Leukemia Inhibiting Factor).

➤ **Les facteurs multipotents:**

Ils agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion et ils permettent la survie et la différenciation des cellules souches.

Ce sont principalement l'IL 3 et le GM-CSF (CSF = Colony Stimulating Factor).

➤ **Les facteurs restreints:**

Ils agissent sur les cellules souches engagées et favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs.

Ce sont principalement :

- le G-CSF (lignée granuleuse neutrophile),
- le M-CSF (lignée monocyttaire),
- l'IL 5 (lignée granuleuse éosinophile),
- l'IL 4 (lignée granuleuse basophile),
- l'IL 6 (lignée mégacaryocytaire),
- l'EPO (lignée érythroïde),
- la TPO (thrombopoïétine, mégacaryocytaire).

## **2.3 Explorations médullaires dans le lymphome diffus à grandes cellules B**

### **2.3.1 Explorations cytologiques et histologiques**

#### **2.3.1.1 Myélogramme**

Il s'agit d'une étude cytologique du frottis médullaire obtenu par ponction et aspiration de la moelle osseuse. Elle est réalisée à l'aide d'un trocart au niveau du sternum ou de l'épine iliaque postéro-supérieure et nécessite des précautions d'asepsie. L'examen du frottis, après séchage et coloration, permettra en quelques heures de donner des renseignements quantitatifs (richesse médullaire) et qualitatifs (répartition des différentes lignées hématopoïétiques). L'examen ne donne aucun chiffre absolu mais des pourcentages traduisant les proportions relatives des diverses cellules nucléées médullaires normales.

L'analyse cytologique médullaire associe une description précise de la morphologie des cellules, recherche des anomalies cytologiques et d'éventuelles cellules anormales hématopoïétiques et extra-hématopoïétiques. La coloration de Perls permet de rechercher la présence de fer dans les érythroblastes, et la coloration d'enzymes (myélopéroxydases, estérases..) est utile au classement des hémopathies.

#### **2.3.1.2 Biopsie ostéo-médullaire**

Elle permet de réaliser une étude histologique de la moelle osseuse pour étudier la structure de la moelle osseuse hématopoïétique et d'analyser le stroma médullaire. C'est un examen spécialisé complémentaire du myélogramme. Son étude permet d'observer l'ensemble du tissu osseux : son analyse est réalisée par l'anatomo-pathologiste.

Le geste se réalise au niveau de l'épine iliaque postéro supérieure sous anesthésie locale, à l'aide d'un trocart spécial à BOM. Le trocart doit traverser la peau, le périoste et la corticale

osseuse pour arriver dans les espaces médullaires. Après extraction du trocart, la carotte est poussée hors du trocart à l'aide d'un mandrin spécial et introduite dans le liquide de conservation. La carotte biopsique se recueille sur un fixateur et le fragment histologique fait l'objet d'une décalcification, déshydratation, inclusion en paraffine, il est coupé et coloré.

La richesse médullaire est appréhendée sur le rapport des surfaces occupées respectivement par les cellules myéloïdes et les cellules adipeuses. Il est normalement de l'ordre de 40 à 60% chez l'adulte [38]. La richesse médullaire est augmentée quand l'espace occupé par les cellules graisseuses diminue. La nature des cellules hématopoïétiques présentes est analysée, mais leur analyse morphologique fine est moins précise qu'à l'examen du myélogramme.

L'examen des fibres de soutien et des vaisseaux se fait par coloration de la réticuline. Une augmentation de la trame de réticuline ou collagène de la moelle traduit l'existence d'une fibrose médullaire.

La BOM permet la recherche de cellules lymphomateuses ou métastatiques. L'infiltration médullaire peut être de type focal et nodulaire, notamment dans les métastases.

Un immunomarquage de certaines populations cellulaires médullaires peut être réalisé sur la pièce de BOM à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques d'antigènes : antigène CD34 pour les cellules souches hématopoïétiques, CD13 et CD33 pour les populations myéloïdes, CD19 et CD20 pour la population lymphoïde B, CD3 pour la population lymphoïde T.

### **2.3.1.3 Intérêt dans le lymphome à grandes cellules B**

La BOM et le myélogramme sont tous deux recommandés dans le bilan initial du lymphome à grandes cellules B, ils font partie du bilan minimum recommandé par l'ESMO [26].

Cependant, la biopsie semble plus sensible que le myélogramme pour la détection d'un envahissement ostéo-médullaire, des agrégats de cellules lymphomateuses pouvant rester adhérents aux travées osseuses et donc non obtenus par simple aspiration [39, 40]. Dans l'étude de Juneja, parmi 99 patients atteints de LNH avec envahissement à la BOM, seulement 57 avaient un myélogramme positif, et plus particulièrement 8 parmi les 20 patients atteints de LDGCB [41].

Plusieurs études ont montré une meilleure sensibilité de la BOM pratiquée de façon bilatérale en comparaison avec la BOM unilatérale [41-43].

Dans le LDGCB, un envahissement ostéo-médullaire est présent à la biopsie dans 11 à 27% des cas [44, 45]. A titre d'exemple, une étude menée récemment chez 795 patients a mis en évidence un envahissement chez 125 d'entre eux, soit 15,7% [46].

Il est intéressant de distinguer deux types d'infiltrat cellulaire dans les envahissements ostéo-médullaires des LDGCB :

- l'envahissement concordant, c'est-à-dire dont la BOM est concordante avec la biopsie ganglionnaire ou tissulaire, à base de grandes cellules.
- l'envahissement discordant, avec une prédominance de petites cellules lymphoïdes à la BOM.

Le premier type d'infiltration est un facteur de mauvais pronostic, affectant de façon significative la survie des patients, alors que la présence d'une infiltration ostéo-médullaire à petites cellules n'affecte en rien le pronostic [46, 47]. Ce type d'envahissement est au moins aussi fréquent que l'envahissement à grandes cellules, il représente selon les études 33% à 72% des envahissements médullaires des LDGCB [44, 45, 47, 48].



## **2.3.2 Imagerie**

### **2.3.2.1 Radiographie**

La radiographie osseuse standard n'a pas d'intérêt dans la recherche d'un envahissement ostéo-médullaire car il faut une perte considérable d'os trabéculaire pour qu'une anomalie de la moelle osseuse devienne radiologiquement évidente [49].

### **2.3.2.2 Tomodensitométrie**

La variabilité importante de proportion entre moelle rouge et moelle jaune selon les différents sites a pour conséquence d'entraîner une variabilité importante de densités en imagerie tomodensitométrie. Par exemple, au niveau des diaphyses la densité est de l'ordre de -100 UH (Unités Hounsfield) en raison de la prédominance de moelle jaune, alors qu'elle approche les 100 UH dans les régions métaphysaires et épiphysaires [49].

Ceci implique que les modifications de densité liées à une pathologie ne peuvent être objectivées qu'en cas d'asymétrie par rapport à la région controlatérale.

### **2.3.2.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**

L'IRM corps entier semble avoir une meilleure précision diagnostique que la TEP-TDM dans la détection des métastases osseuses de cancers [50]. Ceci notamment en raison d'une meilleure résolution spatiale et d'un champ de vue plus grand.

Les lésions lymphomateuses de la moelle osseuse ont des temps de relaxation T1 et T2 plus longs qu'une moelle normale [51].

Dans les lymphomes, quelques études suggèrent l'intérêt potentiel de l'IRM corps entier dans l'envahissement médullaire [52, 53].

#### **2.3.2.4 Scintigraphie osseuse**

La scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -diphosphonate présente très peu d'intérêt dans l'évaluation des lymphomes, largement remplacée par la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG, plus sensible et spécifique pour l'atteinte osseuse [54].

La scintigraphie au citrate de  $^{67}\text{Ga}$  était utilisée avant l'avènement de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG dans le bilan initial et d'évaluation des lymphomes [55]. Concernant la moelle osseuse, la scintigraphie au gallium possède une sensibilité de 93% et une spécificité de 91% dans le diagnostic de lymphome ostéomédullaire [56]. En pratique, elle n'est pas recommandée dans le bilan de la maladie.

## 3 TEP AU <sup>18</sup>F-FDG ET MOELLE OSSEUSE

### 3.1 Fixations ostéo-médullaires du <sup>18</sup>F-FDG

#### 3.1.1 Variations physiologiques

L'intensité de fixation du <sup>18</sup>F-FDG dans la moelle rouge est variable selon l'âge et la localisation [57]. Des mesures de SUV maximum (standardized uptake value) chez des sujets indemnes d'invasion médullaire ont été effectuées sur les régions suivantes : humérus, fémur, manubrium sternal, douzième vertèbre thoracique (T12), cinquième vertèbre lombaire (L5), épine iliaque antéro-supérieure (ASIS) (tableau 9).

SUV <sub>max</sub>	Humerus		Femur		L5		T12		ASIS		Manubrium	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
2~15 (12)	1.0~1.6	1.0~1.7	1.1~1.8	0.9~1.7	1.5~2.0	1.3~2.1	1.3~1.9	1.1~2.4	1.0~1.6	1.2~1.8	0.9~2.1	1.2~1.8
16~25 (20)	0.7~1.6	0.7~1.7	1.0~1.8	0.8~1.5	1.3~2.0	1.3~2.0	1.3~2.0	1.3~2.3	0.8~1.7	1.0~1.8	0.4~1.9	0.7~1.8
26~35 (10)	0.7~1.4	0.7~1.2	1.1~1.6	0.9~1.2	1.6~1.8	1.3~1.8	1.4~1.8	1.1~2.1	1.0~1.7	1.1~1.6	0.5~1.3	0.7~1.5
36~45 (20)	0.4~1.5	0.6~1.2	0.8~1.6	0.7~1.3	1.2~2.0	1.5~1.9	1.3~2.1	1.3~2.0	1.0~1.8	0.9~1.5	0.5~1.6	1.0~1.5
46~55 (14)	0.5~1.2	0.6~1.3	0.8~1.3	0.7~1.3	1.2~2.1	1.3~1.8	1.0~1.9	1.0~1.1	0.8~1.6	0.9~1.4	0.7~1.7	0.8~1.2
56~65 (16)	0.5~1.1	0.5~0.9	0.6~1.4	0.7~1.1	1.5~2.1	1.3~2.0	1.3~1.9	1.2~1.7	0.8~1.7	0.8~1.3	0.6~1.6	0.7~1.2
66~75 (14)	0.4~0.8	0.4~0.8	0.6~1.2	0.6~0.8	1.2~1.9	0.9~1.7	0.9~1.8	1.2~1.6	0.8~1.2	0.6~1.2	0.8~1.1	0.7~1.3
76~85 (6)	0.6~0.8	0.5~0.8	0.9~1.2	0.6~0.9	1.0~1.4	1.4~1.7	1.3~1.7	1.5~1.6	0.9~1.1	0.6~0.9	0.8~1.0	0.7~1.1

*Tableau 9 : Fan et al. [57] : SUV max par âges et par sexe*

Il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes concernant l'intensité et la distribution de l'activité de la moelle rouge. L'intensité de fixation diminue de façon significative avec l'avancée en âge au niveau des extrémités (humérus, fémur) mais diminue de façon beaucoup moins marquée au niveau axial (L5, T12, manubrium, épine iliaque).

### 3.1.2 Etiologies des hyperfixations

Une hyperfixation ostéo-médullaire diffuse en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG peut être observée devant toute situation induisant une stimulation de l'hématopoïèse [58].

Ainsi, une étude réalisée par Murata et al. en 2006 a comparé l'hyperfixation ostéo-médullaire diffuse avec différents paramètres hématologiques [59]. Ceci a permis de mettre en évidence une importante corrélation entre la TEP et le taux de leucocytes, particulièrement de neutrophiles. Il semble également exister un lien entre l'hyperfixation ostéo-médullaire diffuse en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG et l'anémie : une corrélation inverse entre le niveau de fixation et le taux d'hémoglobine a en effet été observée [60].

De la même manière, l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques de type G-CSF ou érythropoïétine (EPO) peut induire une hyperfixation ostéo-médullaire diffuse [61-63]. Ces hyperfixations posent problème pour l'évaluation post-thérapeutique de la moelle osseuse dans les lymphomes, les patients recevant très fréquemment des facteurs de croissance. On estime qu'il faut environ un mois après la dernière injection de facteurs de croissance granulocytaires pour que l'intensité de la fixation dans la moelle osseuse retourne à son état basal.

Des hyperfixations ostéo-médullaires du  $^{18}\text{F}$ -FDG sont également décrites au cours des myélodysplasies [64], des bêta-thalassémies majeures [65] ou d'ostéites multifocales non bactériennes [66].

### 3.1.3 Etiologies des hypofixations

La cause d'hypofixation ostéo-médullaire du  $^{18}\text{F}$ -FDG la plus fréquemment observée est la radiothérapie [67]. On observe également des hypofixations en cas de métastase à centre nécrotique (hypofixation centrale et hyperfixation périphérique) et en cas d'hémangiome osseux [68, 69].

### 3.1.4 Envahissement tumoral

Dans un contexte de recherche de métastases osseuses de cancers solides, la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG possède une sensibilité comparable à la scintigraphie osseuse et une meilleure spécificité [70]. L'avantage de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG étant l'acquisition en mode tomographique et une moindre fixation en regard des lésions ostéo-articulaires bénignes non spécifiques. A l'inverse de la scintigraphie osseuse, la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est plus sensible dans la détection de métastases osseuses lytiques que de métastases osseuses condensantes. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les métastases lytiques soient plus consommatrices de glucose et que les métastases condensantes soient le siège d'une activité ostéoblastique accrue. Dans le cancer de la prostate, dont les métastases sont à prédominance ostéocondensantes, la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est moins sensible que la scintigraphie osseuse [71].

## 3.2 Fixations ostéo-médullaires dans les lymphomes

De nombreux travaux ont évalué l'intérêt de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour la recherche d'infiltration ostéo-médullaire des lymphomes. La grande majorité de ces travaux s'est intéressée aux hyperfixations focales, et non à des hyperfixations ostéo-médullaires diffuses.

En 1998, une première étude réalisée par Moog et al. a comparé la TEP et la BOM chez 78 patients atteints de lymphome de Hodgkin (LH) ou de LNH, suggérant le fort potentiel de la TEP à détecter l'envahissement ostéo-médullaire des lymphomes [72]. En plus de confirmer les lésions observées à la biopsie, la TEP apportait une information complémentaire, avec une modification du stade tumoral chez 8 patients (10.3%). Au total, la sensibilité et la spécificité de la TEP dans cette étude étaient respectivement de 79% et 97%. Cette étude se concentrait exclusivement sur l'analyse des hyperfixations focales en TEP.

En 2012, Hong et al. ont mené une étude chez 89 patients atteints de LDGCB, comparant la TEP à une BOM bilatérale, et ont conclu à une valeur limitée de la TEP dans la détection d'un envahissement ostéo-médullaire [73]. En effet, il existait une importante discordance entre les résultats des deux examens : en particulier, 14 patients présentaient une BOM positive et 7 d'entre eux avaient une TEP négative. Les auteurs ont de plus comparé ces résultats avec la

survie des patients, et il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre les résultats de la TEP et les survies globale et sans évènement, contrairement aux résultats des BOM.

Cependant, trois méta-analyses successives ont confirmé l'intérêt de la TEP que suggérait Moog et al. : en 2005, la méta-analyse de Pakos portant sur 13 études retrouvait des sensibilité et spécificité globales de 51 et 91%, avec une sensibilité plus élevée dans le LH que les LNH (respectivement 76% et 43%) [74]. Cette méta-analyse suggérait que la TEP ne pouvait pas remplacer la BOM mais apportait un complément utile à celle-ci, notamment pour la détection de lésions focales à distance du site de biopsie. En 2010, Wu et al. rapportaient sur un ensemble de 32 études des sensibilité et spécificité globales de 91% et 90% [75]. En 2011, la méta-analyse de Chen portant sur 8 études a révélé une sensibilité de 74% et une spécificité de 84% de la TEP dans les LNH agressifs [76]. La TEP semblait avoir une meilleure sensibilité dans les LNH agressifs que dans les LNH indolents (sensibilités globales de 74% vs 46%). Cependant, comme mentionné dans cette dernière méta-analyse, la majorité des travaux menés a pris en compte des hyperfixations osseuses focales, et certains d'entre eux ont pris en compte indifféremment des hyperfixations ostéo-médullaires diffuses et focales.

Une étude menée en 2008 par Pelosi et al. chez 194 patients retrouvait des sensibilités de la TEP et de la BOM assez comparables mais avec une mauvaise concordance : en effet, parmi les 49 patients avec envahissement ostéo-médullaire confirmé, seulement 10 avaient les deux examens positifs [77]. Ils ont conclu à une complémentarité des deux examens et suggéré que la TEP, réalisée avant la BOM, pouvait guider les biopsies, allant ainsi dans le sens des résultats de Pakos et al.. De plus, dans une étude de Schaefer et al. menée chez 50 patients atteints de LH et de LNH agressifs et présentant des hyperfixations focales, 18 ont pu bénéficier d'une biopsie guidée par la TEP, révélant pour tous une infiltration lymphomateuse [78].

Il apparaît donc que la présence d'hyperfixations focales en TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG correspond à un envahissement ostéo-médullaire.

Dans leur étude, Pelosi et al ont émis l'hypothèse que les faux-négatifs de la TEP pouvaient être expliqués par une infiltration médullaire de faible degré. En effet, les 17 patients de leur série qui étaient des faux-négatifs de la TEP, présentaient tous une infiltration minimale de moins de 20%. Une étude de Paone et al. a essayé d'expliquer cet important taux de faux-négatifs par les différents types d'infiltrat cellulaire : il a été mis en évidence une corrélation entre la positivité de la TEP et une infiltration concordante - c'est-à-dire à grandes cellules.

De même, la négativité de la TEP était corrélée à l'infiltration discordante, composée d'une majorité de petites cellules [79].

Aucune étude n'a, à ce jour, étudié spécifiquement l'apport diagnostique d'une hyperfixation ostéo-médullaire diffuse dans le bilan d'extension du LDGCB.

## CONCLUSION

La présence d'hyperfixations ostéo-médullaires focales en TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG lors du bilan initial du LDGCB semble être représentative d'un envahissement ostéo-médullaire, avec une bonne valeur prédictive positive. Cependant la valeur prédictive négative de la TEP paraît plus limitée, et pourrait être liée à la présence d'un envahissement modéré de la moelle osseuse.

De plus, l'association d'une hyperfixation ostéo-médullaire diffuse, couramment observée lors du bilan d'extension initial des LDGCB, et d'un envahissement ostéo-médullaire, n'a pas, à ce jour, été clairement évaluée.

L'objectif de ce travail de thèse est donc d'évaluer la signification de cette hyperfixation ostéo-médullaire diffuse, et en particulier de rechercher un éventuel lien avec une infiltration ostéo-médullaire.



# Index des tableaux

Tableau 1 : Classification d'Ann Arbor	22
Tableau 2 : Performance status selon l'ECOG	25
Tableau 3 : Groupes pronostiques selon l'IPI	26
Tableau 4 : Groupes pronostiques selon l'IPI ajusté à l'âge	27
Tableau 5 : CHOP	28
Tableau 6 : ACVBP	29
Tableau 7 : CHOEP	30
Tableau 8 : EPOCH	30
Tableau 9 : Fan et al. [57] : SUV max par âges et par sexe	49

# Index des figures

Figure 1 : Grandes cellules B	16
Figure 4 : Schéma de l'hématopoïèse	42

## Références bibliographiques

1. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1417-29.
2. Mey U, Hitz F, Lohri A, Pederiva S, Taverna C, Tzankov A, et al. Diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:0.
3. Swerdlow SH, Campo E. WHO Classification: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press Lyon, France. 2008.
4. Said J. Diffuse aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(4):216-35.
5. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114(17):3533-7.
6. Société Française d'Hématologie. Référentiel 2009. [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL\\_SFH\\_2008\\_2009.pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf). (consulté le 18 Août 2012).
7. Buchmann I, Moog F, Schirrmeister H, Reske SN. Positron emission tomography for detection and staging of malignant lymphoma. *Recent Results Cancer Res*. 2000;156:78-89.
8. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110(10):3507-16.
9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1.
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-6.
11. Hoskins PJ, Ng V, Spinelli JJ, Klimo P, Connors JM. Prognostic variables in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOP-B. *J Clin Oncol*. 1991;9(2):220-6.
12. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol*. 1991;9(2):211-9.
13. van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Breed WP, Coebergh JW. Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996. *Ann Hematol*. 1999;78(7):315-9.

14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
15. Lim ST, Hee SW, Quek R, Tao M. Performance status is the single most important prognostic factor in lymphoma patients aged greater than 75 overriding other prognostic factors such as histology. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):149-51.
16. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
17. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-26.
18. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(13):4284-9.
19. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1197-205.
20. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Ferme C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1858-67.
21. Gang AO, Strom C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol*. 2012;23(1):147-53.
22. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, Cole D, Pearson D, Drbohlav N, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99(8):2685-93.
23. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol*. 2000;11(6):685-90.
24. Pfreundschuh M, Ziepert M, Reiser M. The role of radiotherapy to bulky disease in the rituximab era: results from two prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL) for elderly patients with DLBCL. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112:Abstract 584.

25. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trnety M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-91.
26. Jost LM, Kloke O, Stahel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 1:i58-9.
27. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1287-95.
28. Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6387-93.
29. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988;71(1):117-22.
30. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3776-85.
31. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12(6):1169-76.
32. Meistrich ML. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(2):261-6.
33. Morton LM, Curtis RE, Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4935-44.
34. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.
35. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen, II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica.* 2006;91(4):522-9.
36. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease

and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*. 1999;94(2):429-33.

37. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005;106(4):1376-81.

38. Al-Adhadh AN, Cavill I. Assessment of cellularity in bone marrow fragments. *J Clin Pathol*. 1983;36(2):176-9.

39. Talaulikar D, Shadbolt B, Bell J, Khan K, Dahlstrom JE, McDonald A, et al. Clinical role of flow cytometry in redefining bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) - a new perspective. *Histopathology*. 2008;52(3):340-7.

40. Pittaluga S, Tierens A, Dodoo YL, Delabie J, De Wolf-Peeters C. How reliable is histologic examination of bone marrow trephine biopsy specimens for the staging of non-Hodgkin lymphoma? A study of hairy cell leukemia and mantle cell lymphoma involvement of the bone marrow trephine specimen by histologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction techniques. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(2):179-84.

41. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*. 1990;43(8):630-2.

42. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med*. 1975;82(3):365-6.

43. Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, Forman SJ, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*. 2002;94(5):1522-31.

44. Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007;110(4):1278-82.

45. Campbell J, Seymour JF, Matthews J, Wolf M, Stone J, Juneja S. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol*. 2006;76(6):473-80.

46. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-7.

47. Chigrinova E, Mian M, Scandurra M, Greiner TC, Chan WC, Vose JM, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with concordant bone marrow involvement has peculiar genomic profile and poor clinical outcome. *Hematol Oncol*. 2011;29(1):38-41.
48. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1163-72.
49. Vogler JB, 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988;168(3):679-93.
50. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, et al. Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol*. 2007;17(4):939-49.
51. Kwee TC, de Klerk JM, Nievelstein RA. Imaging of bone marrow involvement in lymphoma: state of the art and future directions. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:391-402.
52. Brennan DD, Gleeson T, Coate LE, Cronin C, Carney D, Eustace SJ. A comparison of whole-body MRI and CT for the staging of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(3):711-6.
53. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol*. 2008;66(2):325-31.
54. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 1999;40(9):1407-13.
55. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 Suppl 1:S65-81.
56. Israel O, Mekel M, Bar-Shalom R, Epelbaum R, Hermony N, Haim N, et al. Bone lymphoma: 67Ga scintigraphy and CT for prediction of outcome after treatment. *J Nucl Med*. 2002;43(10):1295-303.
57. Fan C, Hernandez-Pampaloni M, Houseni M, Chamroonrat W, Basu S, Kumar R, et al. Age-related changes in the metabolic activity and distribution of the red marrow as demonstrated by 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol*. 2007;9(5):300-7.
58. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Ann Nucl Med*. 2009;23(7):643-9.
59. Murata Y, Kubota K, Yukihiro M, Ito K, Watanabe H, Shibuya H. Correlations between 18F-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT. *Nucl Med Biol*. 2006;33(8):999-1004.

60. Nunez R, Rini JN, Tronco GG, Tomas MB, Nichols K, Palestro CJ. [Correlation of hematologic parameters with bone marrow and spleen uptake in FDG PET]. *Rev Esp Med Nucl.* 2005;24(2):107-12.
61. Hollinger EF, Alibazoglu H, Ali A, Green A, Lamonica G. Hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake simulates the appearance of diffuse metastatic disease on whole-body PET imaging. *Clin Nucl Med.* 1998;23(2):93-8.
62. Kazama T, Swanston N, Podoloff DA, Macapinlac HA. Effect of colony-stimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(12):1406-11.
63. Blodgett TM, Ames JT, Torok FS, McCook BM, Meltzer CC. Diffuse bone marrow uptake on whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient taking recombinant erythropoietin. *Clin Nucl Med.* 2004;29(3):161-3.
64. Inoue K, Okada K, Harigae H, Taki Y, Goto R, Kinomura S, et al. Diffuse bone marrow uptake on F-18 FDG PET in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Nucl Med.* 2006;31(11):721-3.
65. Aflalo-Hazan V, Gutman F, Kerrou K, Montravers F, Grahek D, Talbot JN. Increased FDG uptake by bone marrow in major beta-thalassemia. *Clin Nucl Med.* 2005;30(11):754-5.
66. Hong YH. Three cases of fever of unknown origin (FUO) with acute multifocal non-bacterial osteitis (NBO) as reactive osteomyelitis. *Rheumatol Int.* 2011.
67. Meyer MA, Nathan CO. Reduced F-18 fluorodeoxyglucose uptake within marrow after external beam radiation. *Clin Nucl Med.* 2000;25(4):279-80.
68. Dominguez M, Rayo J, Serrano J, Sanchez R, Infante J, Garcia L, et al. Vertebral hemangioma: "Cold" vertebrae on bone scintigraphy and fluorodeoxy-glucose positron emission tomography-computed tomography. *Indian J Nucl Med.* 2011;26(1):49-51.
69. Basu S, Nair N. "Cold" vertebrae on F-18 FDG PET: Causes and characteristics. *Clin Nucl Med.* 2006;31(8):445-50.
70. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer.* 2000;88(12 Suppl):2927-33.
71. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology.* 1996;199(3):751-6.
72. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):603-9.



73. Hong J, Lee Y, Park Y, Kim SG, Hwang KH, Park SH, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2012;91(5):687-95.
74. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2005;46(6):958-63.
75. Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, Yin Y, Xu JR. 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012;81(2):303-11.
76. Chen YK, Yeh CL, Tsui CC, Liang JA, Chen JH, Kao CH. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2011;36(7):553-9.
77. Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52(1):9-16.
78. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(1):60-7.
79. Paone G, Itti E, Haioun C, Gaulard P, Dupuis J, Lin C, et al. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(5):745-50.

# ETUDE

# **FDG PET/CT for initial staging of diffuse large B cell lymphoma: is diffuse bone marrow uptake a reflect of disease involvement?**

## **Abstract**

*Objective:* Positron emission tomography using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose with computed tomography ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) has a major role in management of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). Detection of bone marrow involvement (BMI) at initial staging is important, upgrading disease to stage IV, and affecting treatment and prognosis. Diffuse bone marrow uptake (BMU) can be observed on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT performed for initial staging of DLBCL. The aim of this study was to evaluate the meaning of this diffuse BMU for BMI assessment.

*Methods:* We analysed retrospectively data from patients who underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for initial staging of DLBCL. Diffuse BMU was assessed using a visual qualitative analysis according to liver uptake (grade 1 = below liver uptake, 2 = equal to liver uptake, 3 = above liver uptake), and a semi-quantitative analysis, by measurement of maximum standardized uptake value (SUV) in the sacral promontory. We compared the BMU with BMI on bone marrow biopsy (BMB), presence of bone foci on PET, Ann Arbor stage, B clinical and inflammatory symptoms, leukocyte count, lactic dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), fibrinogen and  $\beta 2$  microglobulin, parameters of disease extension and inflammation.

*Results:* A total of 86 patients (median age 59, range: 19-91, 32 women, 54 men) were analysed. Forty five of them had a BMU grade 1, 28 grade 2, and 13 grade 3. Bone marrow was considered involved in 13 patients. No statistical correlation was found between diffuse BMU and BMI, using qualitative or semi-quantitative method ( $p=0.594$  and  $p=0.116$  respectively). A correlation was found between diffuse BMU visual grading and inflammatory markers: biological systemic symptoms ( $p=0.003$ ), CRP ( $p=0.002$ ) and fibrinogen ( $p=0.020$ ).

*Conclusion:* Our study suggests that a diffuse bone marrow uptake seen on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT at initial staging of DLBCL is not representative of bone marrow involvement, but can be due to inflammatory changes.

## Introduction

It is now well established that positron emission tomography using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose with computed tomography ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) has a major role in management of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), especially for therapeutic evaluation but also for initial staging [1]. Indeed, pre-treatment  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is able to detect an additional number of DLBCL sites compared to conventional staging methods, resulting in a modification of stage in about 15–20% of patients with an impact on management in about 5–15% [2].

Bone marrow assessment is a key point in staging lymphomas. Indeed, bone marrow infiltration, which is found in 10-30 % of patients [3-6], upgrades the disease to stage IV, affecting both treatment and prognosis.

Iliac crest bone marrow biopsy (BMB) remains the standard procedure for the detection of bone marrow involvement (BMI) [7]. However, this is an invasive procedure, which allows the analysis of only a very limited area, and therefore associated with a high rate of false-negative results [8, 9]. Several studies evaluated  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for the detection of BMI in non Hodgkin's lymphoma (NHL), with discordant results. Recently, Hong et al. concluded in a limited value of PET/CT to detect BMI in patients with DLBCL; half of their patients with positive BMB had negative PET/CT [10]. On the opposite, two meta-analyses showed a real interest: one of them demonstrated a high pooled sensitivity and specificity (91% and 90%) of PET/CT in diagnosing BMI in lymphoma [11]. The other suggested PET/CT could be more interesting for detection of BMI in aggressive NHL, with a pooled sensitivity of 74%, than in indolent NHL, where it was only 46% [12]. However, most of these studies have only investigated focal FDG uptakes.

On the other hand, diffuse bone marrow uptake (BMU) is also frequently observed at initial staging and can be difficult to interpret. In a previous paper, we showed that diffuse BMU at initial staging of Hodgkin lymphoma (HL) was more likely due to bone marrow inflammatory change than to BMI [13]. The question arises whether this is the case in DLBCL, knowing that DLBCL is a less inflammation provider disease than HL.

So, the aim of our study was to clarify the meaning of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT diffuse BMU in pre-treatment staging, and especially in comparison with bone marrow involvement, disease extension parameters and inflammatory markers.

## Materials and methods

### Patients

We analysed retrospectively data from patients who underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for initial staging of histologically proven DLBCL at the University Hospital of Brest between February 2006 and May 2012. All patients underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT before the first line of chemotherapy. Patients with medical history of lumbar or pelvic irradiation were excluded, as well as patients who received injection of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) during the previous month. Patient characteristics, including Ann Arbor stage, B clinical and biological symptoms, presence of bone foci on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, leukocyte count, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, lactic dehydrogenase (LDH),  $\beta 2$  microglobulin, and BMB results, were collected.

### $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT acquisition

All scans were performed on a Gemini GXLi PET/CT scanner (Philips, Eindhoven, The Netherlands). Patients were fasting at least 4 h, with a blood glucose level which had to be less than 8 mmol/l before the injection of approximately 350 MBq (4-6 MBq/kg) of  $^{18}\text{F}$ -FDG. PET and CT imaging were performed after a period of approximately 60 min, during which patients remained in a quiet room. No muscle relaxants were administered, and patients were allowed to breathe normally during PET and CT acquisitions. PET data were acquired in a three-dimensional mode from skull base to upper thigh, reconstructed using a row action maximum-likelihood algorithm (RAMLA) iterative, with or without the attenuation correction, using CT data. The Gemini scanner consists of a six-slice multidetector-row spiral CT scanner with a transverse field of view (FOV) of 600 mm. The CT parameters – a collimation of 6×3 mm, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 100 mAs – are standard for PET/CT studies and allow a good differentiation between the tissues, with a good spatial resolution while ensuring that the patient doesn't receive a high radiation dose. The acquired images (PET, CT and PET/CT fusion) were reviewed in axial, sagittal and coronal reformatting.

## **Bone marrow uptake analysis on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging**

BMU was evaluated using visually and semi-quantitative method. Diffuse BMU level was visually evaluated in homogeneous areas without considering eventual bone foci, graded according to liver uptake (1 = below liver uptake, 2 = equal to liver uptake, 3 = above liver uptake). Presence or absence of bone focal uptakes was also reported.

The semi-quantitative method consisted in a calculation of the maximum standardized uptake values (SUV) using a region of interest (ROI) drawn manually on the sacral promontory, using CT data for anatomical location.

## **Statistical analysis**

The visually BMU level and sacrum SUV were statistically compared to patient characteristics: age, parameters reflecting extent of disease (Ann Arbor staging, LDH,  $\beta$ 2 microglobulin), presence of bone foci on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, bone marrow biopsy, and parameters reflecting inflammatory activation (clinical and biological symptoms, leukocyte count, CRP and fibrinogen).

Comparison between groups of BMU level was performed using a Fisher's exact test for qualitative parameters and non-parametric Kruskal-Wallis test for quantitative parameters. The analysis of SUV was performed with Mann-Whitney test for qualitative data and Spearman's rank correlation test for quantitative data.

Performance of <sup>18</sup>F-FDG PET diffuse BMU to detect bone/bone marrow involvement was also assessed. The gold standard was determined on the basis of histology, imaging (MRI, CT or FDG PET for bone/bone marrow assessment) and follow-up. Indeed, diffuse BMU was considered as a true-positive (TP) to detect bone/bone marrow involvement, if the involvement was confirmed by histopathology or by the presence of focused lesions on conventional imaging or <sup>18</sup>F-FDG PET which were modified after treatment (progression or response of initial focal lesion region confirmed in the follow-up). The absence of diffuse BMU was considered to be false-negative (FN) if bone/bone marrow involvement was positive by histopathology or by imaging method plus follow-up. A false-positive (FP) was a

diffuse BMU and negative findings on histopathology or imaging modalities. A true-negative (TN) was defined as the absence of diffuse BMU with negative findings on histopathology or imaging modalities.

# Results

## Patient characteristics

Eighty-six patients (32 women, 54 men, median age 59, range: 19-91) were analysed. Ann Arbor stage and presence of B clinical and biological symptoms were collected for all patients. Leukocyte count ( $n=80$ ), CRP ( $n=79$ ), fibrinogen ( $n=70$ ), LDH ( $n=82$ ),  $\beta 2$  microglobulin ( $n=32$ ) and BMB results ( $n=31$ ) were also collected. All that characteristics are summarized in Table 1.

Characteristics	Distribution
Sex ( $n=86$ )	
Male	54 (63%)
Female	32 (37%)
Ann Arbor classification ( $n=86$ )	
I	24 (28%)
II	14 (16%)
III	14 (16%)
IV	34 (40%)
Systemic symptoms	
A/B ( $n=80$ )	66 (82%) / 14 (18%)
a/b ( $n=78$ )	30 (38%) / 48 (62%)
Bone foci on $^{18}\text{F}$ -FDG PET ( $n=86$ )	
Yes	10 (12%)
No	76 (88%)
Bone marrow involvement on biopsy ( $n=31$ )	
Yes	4 (13%)
No	27 (87%)
	Mean $\pm$ SD
Leukocyte count/ $\text{mm}^3$ ( $n=80$ )	7797 $\pm$ 2579
CRP, mg/L ( $n=79$ )	33.3 $\pm$ 48.6
Fibrinogen, g/L ( $n=70$ )	4.61 $\pm$ 1.64
LDH, IU/L ( $n=82$ )	596 $\pm$ 557
$\beta 2$ microglobulin, mg/L ( $n=32$ )	2.85 $\pm$ 1.38

**Table 1: Patient characteristics**



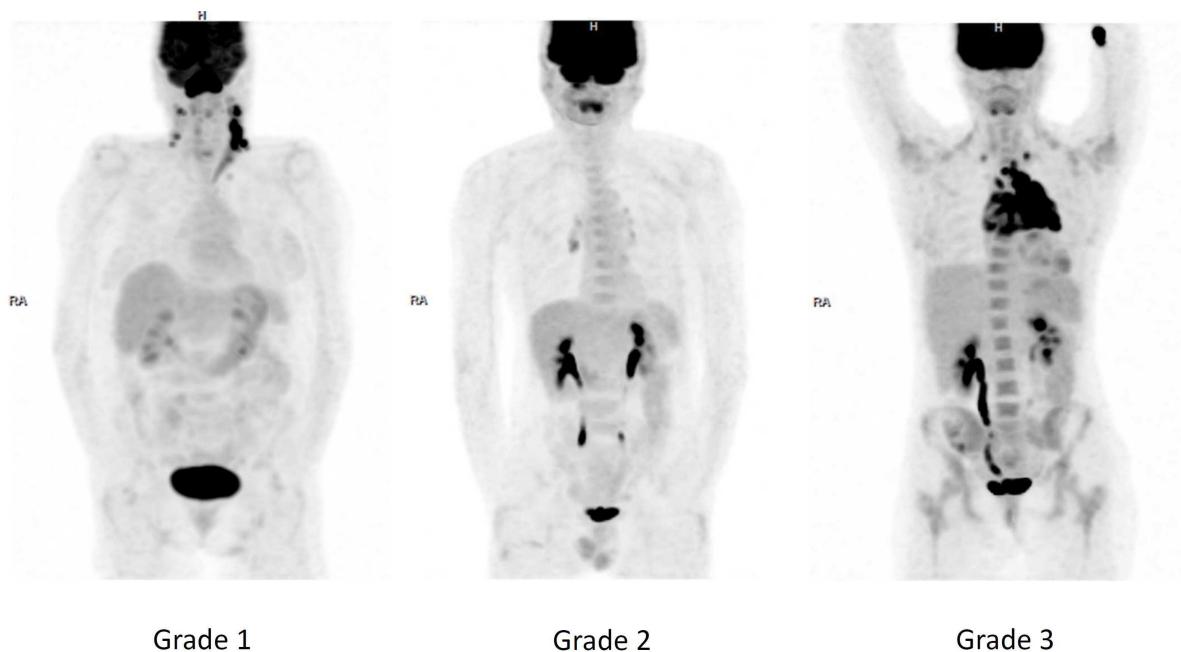
## BMI evaluation

Four of the 31 patients (13%) who underwent BMB presented a lymphomatous involvement. Among the 4 positive BMB, 3 consisted of large cells, and 1 of small cells.

We observed bone focal uptakes for 10 patients (12%), one of them had a positive BMB, one had a guided biopsy confirming disease, and eight had decreased or disappeared focal uptakes on follow-up. So, according to the defined gold standard, bone marrow was considered involved for 13 patients (15%).

## Qualitative analysis of BMU

Diffuse BMU was visually graded according to liver uptake as grade 1 for 45 patients (52%), grade 2 for 28 patients (33%) and grade 3 for 13 patients (15%). Figure 1 shows an example of each grade. Table 2 shows the repartition of patient characteristics in these 3 groups.



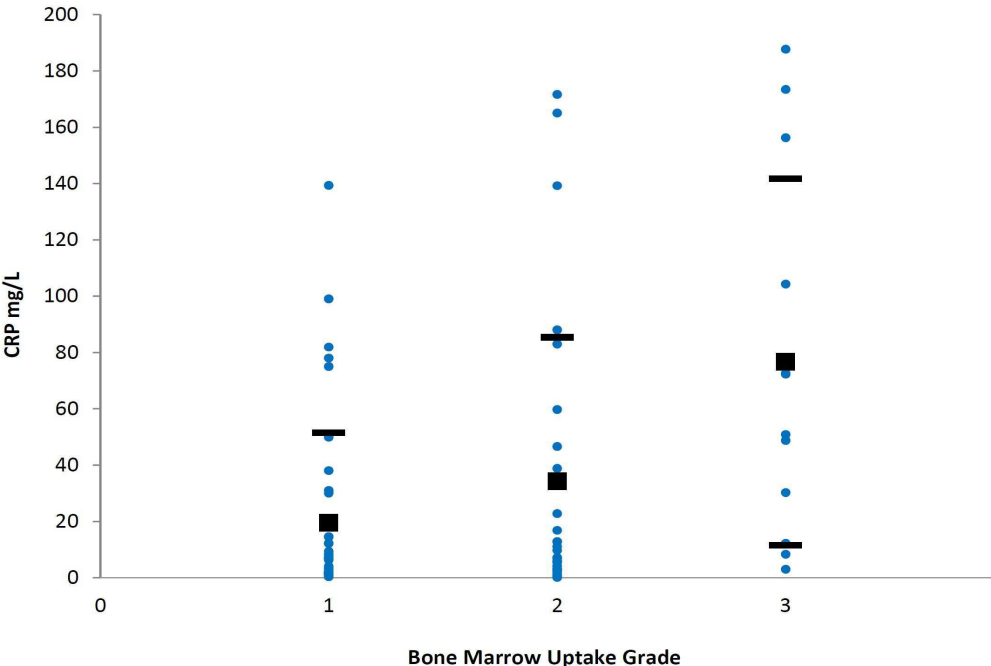
*Figure 1: Diffuse bone marrow uptake according to liver uptake*

No statistical correlation was found between BMU level and BMI ( $p=0.594$ ): among the 13 patients with BMI, seven were in group 1, three in group 2 and three in group 3. There was

not either any correlation between diffuse BMU and presence of bone foci ( $p=0.587$ ) or with BMB results ( $p=0.414$ ). No statistical correlation was found between BMB positivity and the presence of bone foci ( $p=0.999$ ): 1 patient among the 4 (25%) with positive BMB, and 3 among the 27 (11%) with negative BMB, had bone foci.

About disease extension parameters, we found a correlation between BMU level and LDH ( $p=0.034$ ), but not with Ann Arbor stage ( $p=0.550$ ) or  $\beta 2$  microglobulin ( $p=0.115$ ).

On the other hand, we found a statistical correlation with nearly all inflammatory markers: biological systemic symptoms ( $p=0.003$ ), CRP ( $p=0.002$ ) (figure 2) and fibrinogen ( $p=0.020$ ). We also found a correlation between diffuse BMU and patient age ( $p=0.037$ ).



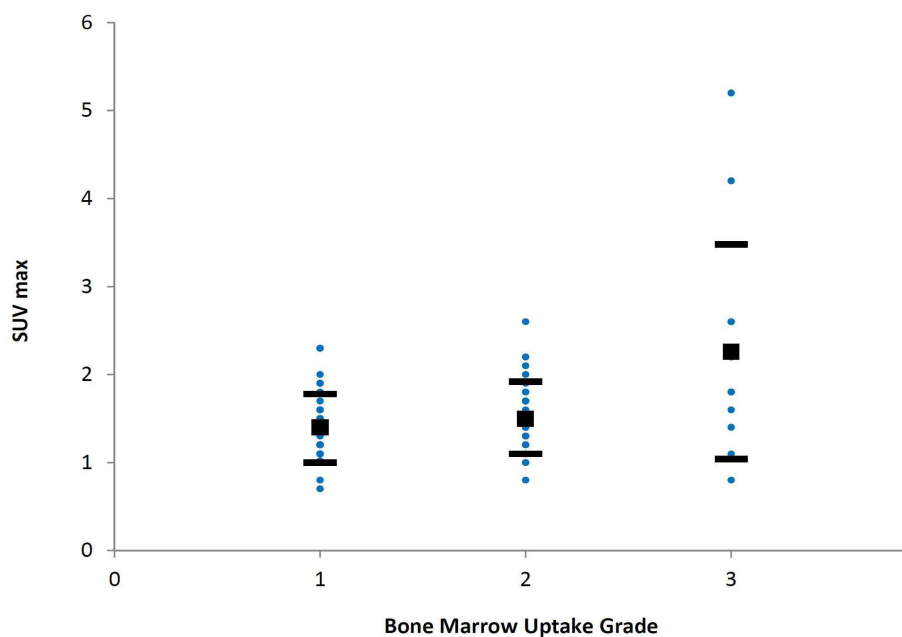
*Figure 2: CRP according to diffuse BMU (n=79)*

	Demographic parameters	BMU grade 1	BMU grade 2	BMU grade 3	Univariate analysis
Clinical parameters	Age (mean $\pm$ SD)	63 $\pm$ 13	55 $\pm$ 17	52 $\pm$ 15	$p=0.037^*$
	Ann Arbor classification (I/II/III/IV)	15/9/5/16	7/4/6/11	2/1/3/7	$p=0.550$
	Clinical systemic symptoms (A/B)	37/5	21/5	8/4	$p=0.202$
Bone marrow involvement	Bone foci on $^{18}\text{F}$ -FDG PET (no/yes)	38/7	26/2	12/1	$p=0.587$
	Positive BMB (no/yes)	10/1	12/1	5/2	$p=0.414$
	Bone marrow involvement (no/yes)	38/7	25/3	10/3	$p=0.594$
Biological parameters	Leukocyte count/ $\text{mm}^3$ (mean $\pm$ SD)	7505 $\pm$ 2560	7752 $\pm$ 2455	8792 $\pm$ 2840	$p=0.263$
	CRP, mg/L (mean $\pm$ SD)	19.6 $\pm$ 31.9	34.3 $\pm$ 51.1	76.7 $\pm$ 65.1	$p=0.002^*$
	Fibrinogen, g/L (mean $\pm$ SD)	4.25 $\pm$ 1.62	4.58 $\pm$ 1.57	5.62 $\pm$ 1.48	$p=0.020^*$
	LDH, IU/L (mean $\pm$ SD)	476 $\pm$ 414	601 $\pm$ 629	974 $\pm$ 669	$p=0.034^*$
	B2 microglobulin mg/L (mean $\pm$ SD)	2.70 $\pm$ 1.19	2.61 $\pm$ 1.40	4.23 $\pm$ 1.44	$p=0.115$
	Biological systemic symptoms (a/b)	19/20	11/15	0/13	$p=0.003^*$
	Sacrum SUV (mean $\pm$ SD)	1.40 $\pm$ 0.38	1.51 $\pm$ 0.41	2.26 $\pm$ 1.22	$p=0.008^*$

**Table 2: Correlation between BMU visual grading and demographics**

### Semi-quantitative analysis of BMU

Maximum sacral SUV was measured for all patients ( $n=86$ ). Mean SUV max was  $1.56 \pm 0.66$ . Demographic data according to SUV are summarized in Table 3. Qualitative evaluation using BMU level and semi-quantitative evaluation using sacral SUV were correlated ( $p=0.008$ ), as represented in figure 3. SUV was correlated with patient age ( $p=0.003$ ).

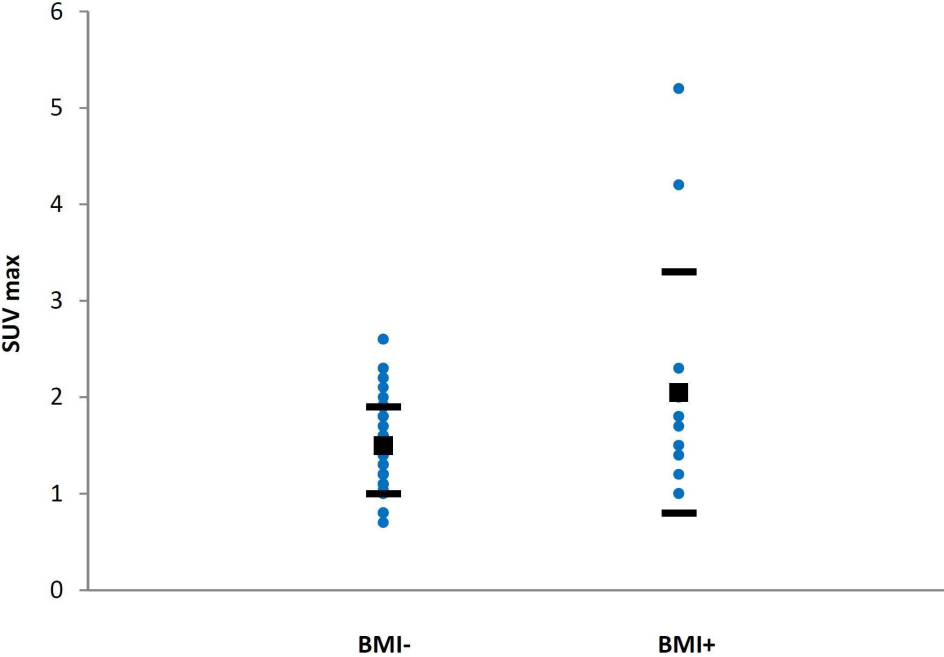


**Figure 3: Maximum sacral SUV according to diffuse BMU**

When we used binary results to analyse biological parameters (normal vs increased), we only found a correlation between SUV and CRP level ( $p=0.044$ ), without any other link with other inflammation parameters ( $p=0.327$  for clinical B symptoms,  $p=0.110$  for biological B symptoms,  $p=0.529$  for fibrinogen and  $p=0.298$  for leukocyte count). When we used quantitative linear values, we did not find any correlation, even with CRP ( $p=0.103$ ).

About markers of disease extension, no correlation was found between SUV and Ann Arbor stage ( $p=0.151$ ), LDH level ( $p=0.484$ ), or  $\beta 2$  microglobulin level ( $p=0.764$ ).

Sacral SUV was not correlated to the presence of bone foci on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ( $p=0.174$ ) or with BMI ( $p=0.116$ ), as shown in figure 4.



*Figure 4: Maximum sacral SUV according to BMI*

	Demographic parameters	Sacrum SUV (mean ± SD)	Univariate analysis
Clinical parameters	Age (mean ± SD) 58.3 ± 15.4	1.56 ± 0.66	<i>p</i> =0.003*
	Ann Arbor classification		
	Stage I	1.45 ± 0.53	<i>p</i> =0.151
	Stage II	1.38 ± 0.34	
	Stage III	1.49 ± 0.48	
	Stage IV	1.76 ± 0.85	
	Clinical systemic symptoms		
A	1.58 ± 0.69	<i>p</i> =0.327	
B	1.43 ± 0.53		
Bone marrow involvement	Bone foci on <sup>18</sup> F-FDG PET		
	No	1.53 ± 0.61	<i>p</i> =0.174
	Yes	1.86 ± 0.90	
	Positive BMB		
	No	1.64 ± 0.46	<i>p</i> =0.360
	Yes	2.58 ± 1.83	
Bone marrow involvement			
No	1.48 ± 0.44	<i>p</i> =0.116	
Yes	2.05 ± 1.25		
Biological parameters	Leukocyte count/mm <sup>3</sup>		
	Normal	1.52 ± 0.54	<i>p</i> =0.298
	Increased	1.88 ± 1.15	
	CRP, mg/L		
	Normal	1.40 ± 0.44	<i>p</i> =0.044*
	Increased	1.69 ± 0.75	
	Fibrinogen, g/L		
	Normal	1.53 ± 0.59	<i>p</i> =0.529
	Increased	1.66 ± 0.78	
	LDH, IU/L		
	Normal	1.48 ± 0.43	<i>p</i> =0.484
	Increased	1.68 ± 0.82	
	B2 microglobulin mg/L		
	Normal	1.52 ± 0.44	<i>p</i> =0.764
Increased	1.46 ± 0.40		
Biological systemic symptoms			
a	1.41 ± 0.34	<i>p</i> =0.110	
b	1.70 ± 0.80		

**Table 3: Correlation between sacrum SUV and demographics**

## **Performance of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in assessment of BMI**

According to the defined gold standard and considering diffuse BMU grade 3 as a positive scan, sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT to detect BMI were, respectively, 23%, 86%, 23% and 86%. Accuracy was 77%. When we considered diffuse BMU both grades 2 and 3 as a positive scan, Se, Sp, PPV and NPV were, respectively, 46%, 52%, 15% and 84%. Accuracy was 51%.

According to BMB results only as bone marrow involvement, only 31 patients were assessable. When diffuse BMU grade 3 was considered as a positive scan, Se, Sp, PPV and NPV were, respectively, 50%, 81%, 29% and 92%. Accuracy was 77%. When we considered diffuse BMU both grades 2 and 3 as a positive scan, Se, Sp, PPV and NPV were, respectively, 75%, 63%, 23% and 94%. Accuracy was 65%.

## Discussion

In this study, we assessed the diagnostic value of diffuse BMU at initial staging of DLBCL. Our results suggest that diffuse BMU is not representative of BMI. On the opposite, diffuse BMU seems to be correlated with inflammatory changes.

Indeed,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET diffuse bone marrow uptake can be seen quite frequently at initial staging of malignant lymphomas, mainly in HL, but also in aggressive NHL, which leads in difficulties in significance. Is this the reflect of a diffuse BMI, or only inflammatory activation? In our study, we focused on the most frequently type of aggressive NHL, the DLBCL. For now, BMB remains the gold standard for the assessment of BMI [1, 7] but it is an invasive and painful procedure, with a few adverse events, principally haemorrhage, rare but which can be serious [14]. Furthermore, the analysis is limited to a very small fraction of the bone marrow and BMI at locations other than the iliac crest can be missed. In HL and NHL, unilateral BMB is false-negative compared to bilateral iliac biopsy in up to 80 % of the patients [8, 9] and many studies have yet showed an increase from 5 to 26% in disease detection when bilateral BMB was performed for patients with lymphoma and from 11 to 22% in patients with lymphoma and other neoplastic disease [8, 15-18]. Therefore, routine non-invasive procedure would be of interest to improve bone marrow assessment in lymphoma.

Many studies have already evaluated FDG-PET and bone marrow involvement in NHL/DLBCL [9, 10, 17, 19-24]. Most of them only investigated focal uptakes to assess BMI. In the most recent, Hong et al. analysed 89 patients with DLBCL who underwent bilateral iliac crest BMB and FDG-PET at initial staging. Results were also compared to overall survival (OS) and event-free survival (EFS) [10]. Their positive PET criteria were both diffuse pattern (diffuse widespread uptake or 3 or more focal uptakes) and focal pattern (one or two focal uptakes) and they suggested that FDG-PET/CT had a limited value to detect BMI and was less correlated with OS and EFS than BMB. Another study from Schaefer et al., still evaluating FDG focal uptakes, suggested that FDG-PET/CT was superior to BMB, CT or both combined [9]. Furthermore, 18 patients had guided-biopsy of FDG-avid lesions, and all biopsies were positive for lymphomatous infiltration. Two recent meta-analyses confirmed the potential interest of FDG PET for bone marrow assessment. Especially, Chen et al. reported pooled sensitivity and specificity for the detection of aggressive NHL BMI of 74 % (95% CI,

65– 83%) and 84% (95% CI, 80–89%), respectively. So, FDG focal uptakes appear to be representative of BMI, with good PPV, but with a lower NPV.

In a population of 194 patients, including 112 with aggressive NHL, Pelosi et al. concluded that  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT couldn't substitute BMB, but that the two procedures were complementary. Indeed, their sensitivities were comparable but with a high discordance between them and with false negative results for both procedures [23]. The authors suggested the possibility of two different presentation patterns of BMI in malignant lymphoma: mono or multifocal BMI and diffuse BMI, and that PET false negative results could be explain by minimal disease, particularly diffuse BMI. Indeed, among the 17 patients with false-negative PET, BMB showed each time a lymphomatous BMI with a low degree of infiltration, less than 20%.

In our study, we assessed the diagnostic value of diffuse BMU, following the hypothesis that it could also reflect BMI. However, diffuse BMU was not correlated with BMI, using as well qualitative visual analysis ( $p=0.594$ ) than semi-quantitative analysis ( $p=0.116$ ). Even when we compared diffuse BMU with BMB results only, there was no significant correlation. One limitation of our study is that only 31 of the 86 (36%) patients underwent a BMB. However, according to our gold standard including histology, imaging and follow-up, 13 of 86 patients had BMI (15%), which corresponds to literature data, reporting from 10% to 30% of BMI in DLBCL [3-6]. About disease extension parameters, we only found a correlation with LDH ( $p=0.034$ ), but not with B2 microglobulin or Ann Arbor stage. So, our results suggested that diffuse BMU at initial staging of DLBCL is not representative of BMI.

However, we found statistically significant correlations with biological systemic symptoms ( $p=0.003$ ), CRP ( $p=0.002$ ) and fibrinogen ( $p=0.020$ ) when compared with visual analysis. These data were concordant with the results of Inoue et al., who suggested that a FDG BMU greater than or equal to that of the liver indicates BM activation, and that the most likely cause is inflammation [25]. These results are also concordant with those previously reported at initial staging of Hodgkin lymphoma (HL), despite the fact that DLBCL is a less inflammation provider disease than HL [13]. However, BMU was not correlated with leukocyte count, often described as a cause of BMU [13, 26, 27]. As previously described, these data may suggest a role of inflammatory factors/cytokines on hematopoietic stimulating factors [28, 29]. In the same way, the correlation between diffuse BMU and LDH level described previously, could suggest that cytolysis may have an action on hematopoiesis.



Many studies showed that BMI of DLBCL has two different patterns, and that it can often be discordant from the primary tumour, consisted predominantly of small lymphoid cells. Concordant bone marrow involvement is composed of a majority of large transformed lymphoid cells. Only concordant BMI would influence negatively OS and EFS [5, 6]. Recently, Paone et al. suggested that FDG uptake differs according to these two types of infiltrate: indeed, in their series, PET positivity in the bone marrow appeared significantly associated with concordant BMI, while PET negativity was associated with discordant BMI ( $p=0.024$ ) [30]. These two types of involvement seem to be correlated also with the degree of infiltration. Indeed, a study from Campbell et al. found an association between concordant BMI and an increasing degree of infiltration, whereas the minimal marrow involvement (<10%) was systematically associated with discordant BMI [4]. In our study, 1 of 4 patients with positive BMB presented a discordant BMI, his diffuse BMU was evaluated as grade 2. Out of the 3 patients with concordant BMI, one had a grade 1 BMU, and 2 had grade 3. So, in our serie, we did not observe any correlation between diffuse BMU on FDG-PET and histological pattern on biopsy.

As alternative techniques to diagnose BMI, morphological evaluation as magnetic resonance imaging (MRI), has been evaluated. However, for now, only few studies of small populations assessed MRI in this indication, without reporting better performances than  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT [17, 31, 32]. Larger studies, with direct comparison of histology, MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT are warranted.

In conclusion, our study suggests that a diffuse BMU seen on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT at initial staging of DLBCL is not representative of bone marrow involvement, but can be due to inflammatory changes.

## References

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
2. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110(10):3507-16.
3. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1163-72.
4. Campbell J, Seymour JF, Matthews J, Wolf M, Stone J, Juneja S. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol*. 2006;76(6):473-80.
5. Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007;110(4):1278-82.
6. Chigrinova E, Mian M, Scandurra M, Greiner TC, Chan WC, Vose JM, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with concordant bone marrow involvement has peculiar genomic profile and poor clinical outcome. *Hematol Oncol*. 2011;29(1):38-41.
7. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):571-8.
8. Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, Forman SJ, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*. 2002;94(5):1522-31.
9. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(1):60-7.
10. Hong J, Lee Y, Park Y, Kim SG, Hwang KH, Park SH, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2012;91(5):687-95.
11. Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, Yin Y, Xu JR. 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81(2):303-11.

12. Chen YK, Yeh CL, Tsui CC, Liang JA, Chen JH, Kao CH. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2011;36(7):553-9.
13. Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, Campion L, Cambefort P, Moreau A, et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1813-21.
14. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol*. 2005;58(4):406-8.
15. Menon NC, Buchanan JG. Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathology*. 1979;11(1):53-7.
16. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*. 1990;43(8):630-2.
17. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol*. 2008;66(2):325-31.
18. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med*. 1975;82(3):365-6.
19. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*. 2003;101(10):3875-6.
20. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):603-9.
21. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998;91(9):3340-6.
22. Fuster D, Chiang S, Andreadis C, Guan L, Zhuang H, Schuster S, et al. Can [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma? *Nucl Med Commun*. 2006;27(1):11-5.
23. Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52(1):9-16.
24. Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(8):1469-76.

25. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Ann Nucl Med*. 2009;23(7):643-9.
26. Nunez R, Rini JN, Tronco GG, Tomas MB, Nichols K, Palestro CJ. [Correlation of hematologic parameters with bone marrow and spleen uptake in FDG PET]. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24(2):107-12.
27. Murata Y, Kubota K, Yukihiro M, Ito K, Watanabe H, Shibuya H. Correlations between 18F-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT. *Nucl Med Biol*. 2006;33(8):999-1004.
28. Hollinger EF, Alibazoglu H, Ali A, Green A, Lamonica G. Hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake simulates the appearance of diffuse metastatic disease on whole-body PET imaging. *Clin Nucl Med*. 1998;23(2):93-8.
29. Blodgett TM, Ames JT, Torok FS, McCook BM, Meltzer CC. Diffuse bone marrow uptake on whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient taking recombinant erythropoietin. *Clin Nucl Med*. 2004;29(3):161-3.
30. Paone G, Itti E, Haioun C, Gaulard P, Dupuis J, Lin C, et al. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):745-50.
31. Brennan DD, Gleeson T, Coate LE, Cronin C, Carney D, Eustace SJ. A comparison of whole-body MRI and CT for the staging of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(3):711-6.
32. Lin C, Luciani A, Itti E, El-Gnaoui T, Vignaud A, Beaussart P, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient mapping for staging patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur Radiol*. 2010;20(8):2027-38.

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

\*\*\*\*\*

AUTORISATION D'IMPRIMER

\*\*\*\*\*

Présentée par Monsieur le Professeur ..... SALAUN Pierre-Yves .....

Titre de la thèse Valeur diagnostique de la fixation oséo-médullaire  
diffuse en TEP au <sup>18</sup>F-FDG lors du bilan d'évaluation  
pré-thérapeutique du lymphome non hodgkinien diffus à grande  
cellule B.

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE :

OUI...

NON...

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

M. M. KEROMNES Nathalie .....

Fait à BREST, le 6 septembre  
2012

VISA du Doyen de la faculté

A BREST, le

Le Doyen,



Le Président du Jury de Thèse,

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest  
Service de Médecine Nucléaire  
et de Biophysique  
Professeur P.Y. SALAUN  
Chef de Service

**KEROMNES Nathalie** – Valeur diagnostique de la fixation ostéo-médullaire diffuse en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG lors du bilan d'évaluation préthérapeutique du lymphome diffus à grandes cellules B – 77 f., 11 ill., 12 tabl.

Th. : Med. : Brest 2012

**RESUME** :

La tomographie par émission de positons au  $^{18}\text{F}$ -fluorodéoxyglucose (TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG) a un rôle majeur dans la prise en charge des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Une hyperfixation ostéo-médullaire diffuse peut être observée sur la TEP préthérapeutique, et nous avons voulu évaluer sa signification.

Nous avons relu les TEP de 86 patients adressés pour bilan initial de LDGCB, et comparé le niveau de fixation ostéo-médullaire avec des paramètres d'envahissement médullaire (notamment la biopsie ostéo-médullaire, et la présence d'hyperfixations ostéo-médullaires focales), des paramètres d'extension de la maladie, et des marqueurs de l'inflammation.

Notre étude n'a pas mis en évidence de lien significatif entre l'hyperfixation ostéo-médullaire diffuse et la présence d'un envahissement. En revanche, nous avons mis en évidence une corrélation avec le syndrome inflammatoire : présence de signes systémiques biologiques b ( $p=0,003$ ), C-Reactive Protein ( $p=0,002$ ) et fibrinogène ( $p=0,020$ ).

Notre étude suggère donc que la présence d'une hyperfixation ostéo-médullaire diffuse sur la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG préthérapeutique des LDGCB n'est pas prédictive d'un envahissement médullaire, mais serait plutôt en lien avec la composante inflammatoire de la maladie.

**MOTS-CLES** :

LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B  
TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS  
 $^{18}\text{F}$ -FDG  
FIXATION OSTEO-MEDULLAIRE DIFFUSE  
ENVAHISSEMENT OSTEO-MEDULLAIRE

**JURY** :

Président : Monsieur le Professeur SALAUN  
Membres : Monsieur le Professeur BERTHOU  
Madame le Professeur KRAEBER-BODERE  
Monsieur le Docteur ABGRAL  
Monsieur le Docteur LE ROUX  
Monsieur le Docteur TEMPESCU

**DATE DE SOUTENANCE** :

21 septembre 2012

**ADRESSE DE L'AUTEUR** :

KEROMNES Nathalie  
30 rue Voltaire  
29200 BREST  
keromnesnathalie@yahoo.fr

