



HAL
open science

Valeur pronostique de la tomographie par émission de positons au fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) avant intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

Marion Alcantara

► To cite this version:

Marion Alcantara. Valeur pronostique de la tomographie par émission de positons au fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) avant intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01061181

HAL Id: dumas-01061181

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01061181>

Submitted on 5 Sep 2014

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2014

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par ALCANTARA Marion

Née le 28 novembre 1986 à Lyon

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2014

Valeur pronostique de la tomographie par émission de positons au 18 fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) avant intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

Président de jury: Professeur H. Tilly

Directeur de thèse: Docteur L. Ysebaert

Assesseurs: Professeur F. Jardin
Professeur R. Houot
Docteur H. Ghesquières
Docteur S. Becker

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (Surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (Surnombre)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie

M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (Mise en dispo)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (Surnombre)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique

Mme Christelle **MONTEIL**

Toxicologie

M. Mohamed **SKIBA**

Pharmacie Galénique

Mme Malika **SKIBA**

Pharmacie Galénique

Mme Christine **THARASSE**

Chimie thérapeutique

M. Frédéric **ZIEGLER**

Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane **EL MEOUCHE**

Bactériologie

Mme Juliette **GAUTIER**

Galénique

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pierre **FAINCILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SERVIN** UFR Médecine Générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS:

Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

**CB - Centre HENRI BECQUEREL
Rouvray**

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS	13
INTRODUCTION	16
PATIENTS ET METHODES	19
PATIENTS	19
TRAITEMENT DE RATTRAPAGE ET INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE	19
EVALUATION DE LA REPONSE A L'IMMUNO-CHIMIOETHERAPIE DE RATTRAPAGE ET TEP-FDG	20
ANALYSES STATISTIQUES	21
RESULTATS	22
CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	22
ANALYSE DE LA REPONSE A L'IMMUNO-CHIMIOETHERAPIE DE RATTRAPAGE AVANT INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE ET AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES	23
ANALYSES DE SURVIE	24
CORRELATION ENTRE L'INTERPRETATION PAR LE CLINICIEN DU COMPTE-RENDU D'IMAGERIE ET LA RELECTURE DE LA TEP-FDG	32
TEP-FDG ET MOELLE OSSEUSE	33
DISCUSSION	34
CONCLUSION	40
ANNEXES	41
ANNEXE 1 - CRITERES DE REPONSE DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS SELON L'IWG 1999	41
ANNEXE 2 – CRITERES DE REPONSE MODIFIES IHP 2007	42
ANNEXE 3 – ECHELLE DE DEAUVILLE 5 POINTS	43
ANNEXE 4 – MANUSCRIT SOUMIS POUR PUBLICATION	44
GLOSSAIRE	60
BIBLIOGRAPHIE	61

Remerciements

À Monsieur le Professeur Tilly, pour avoir accepté de juger et présider cette thèse. Pour votre encadrement autour des (très) nombreuses versions du papier et, plus largement, autour de l'ensemble de ma formation. Et pour citer les propos du Docteur Delarue lors du dernier gala du LYSA entertainment, vous êtes pour moi « comme l'hermine à poils roses, une espèce rare en voie de disparition ».

À Monsieur le Docteur Loïc Ysebaert, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, d'avoir traversé la France pour être là ce soir et parce que travailler avec toi est un réel plaisir, tant sur un manuscrit que sur un plateau TV !

À Monsieur le Professeur Fabrice Jardin, pour avoir accepté de juger ce travail et pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans le domaine de la biologie du lymphome que j'affectionne tant.

À Monsieur le Professeur Roch Houot, pour avoir accepté de juger cette thèse et surtout pour avoir permis cette rencontre improbable avec AA. Alizadeh à Lugano et toutes les conséquences pour ma vie future. Et à cette grenade que l'on aurait dû partager !

À Monsieur le Docteur Hervé Ghesquières, pour avoir accepté de juger cette thèse. Je ne pense pas t'avoir déjà dit tout ce que ta présence ce soir autour de cette thèse représente pour moi, les premières consultations d'hématologie auxquelles j'ai assisté (et participé !) et qui m'ont donné envie d'en faire mon métier, mon été au CLB, ton soutien dans mon choix après les résultats de l'ECN ... Merci.

À Madame le Docteur Stéphanie Becker, pour avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour ton aide précieuse et ton efficacité remarquable dans la relecture des examens rouennais.

À Sylvain pour tout le travail que tu as fourni sur ce papier, pour m'avoir tout appris en informatique même si je sais bien que la route est encore longue ... Si un jour on m'avait dit que je partagerais mon bureau avec l'homme idéal je ne l'aurais pas cru, mais c'est fait ! Merci pour ces deux années à tes côtés.

À Anne-Ségolène, une coloc' de rêve ! Et à ton inter-CHU à Créteil qui a sauvé cet article !

À toute l'équipe du service d'hématologie du centre Henri Becquerel,

À Aspasia, ma maman en hématologie. Si ce service est devenu une deuxième famille, sache que tu en occupes la première place.

À Pascal, Nathalie, Stéphane, Emilie et Hélène, pour votre enseignement en hématologie et votre encadrement au quotidien.

À Ophélie, pour le cœur que tu mets à l'ouvrage dans ton nouveau rôle de chef de clinique.

À Aurélie, pour ton investissement dans l'organisation des prochaines journées de l'AIH et à Michaël, Anne-Lise, Vincent, Imène, Bénédicte, mes co-internes d'hématologie.

À Babeth, Emmanuelle, Evelyne et Sabine, pour votre efficacité qui rend le quotidien tellement plus agréable.

À l'ensemble du personnel soignant, pour votre efficacité, votre dévouement et votre bienveillance qui apportent un rayon de soleil dans le quotidien souvent difficile des patients ... et des internes !

À Maryvonne et à toutes les secrétaires d'hématologie, vous êtes les meilleures.

À toute l'équipe du laboratoire de génétique oncologique du centre Henri Becquerel et de l'unité Inserm U918 pour ces deux années passées parmi vous.

À Françoise, Elodie, Philippe, Pascaline, Vinciane, Sandrine, Nathalie, Laetitia, Mathieu, Mélissa et Annie pour votre enseignement en biologie moléculaire et en cytogénétique.

Une dédicace particulière à Philippe pour t'être arraché les cheveux sur le pyroséquenceur et pour ton encadrement sans faille tout au long de mon master.

À Catherine pour la rigueur que tu m'as enseignée.

À Dominique, pour avoir pris le temps de me faire répéter toutes mes présentations orales.

À Monsieur Bastard dont la porte est toujours ouverte.

À Céline, parce que notre relation dépasse largement le cadre de ce laboratoire.

À toute l'équipe du service d'anatomopathologie qui m'accueille actuellement et à ces matinées passées au musée des horreurs avec Monsieur Picquenot !

À Maxime, Mathilde, Gauthier, Florian, Louise, Simon, Cécile, Charles et tous mes co-internes actuels pour cette première saison de Grey's Anatomy. Une spéciale dédicace à Maxime, Louise et Mathilde pour nos dîners presque parfaits, pour votre présence et votre soutien. Et à Maxime pour ces treize ans d'amitié !

À Thomas, pour ton écoute et toutes les confidences révélées au décours de nos voyages en train.

À mes deux commères préférées Sydney et Pierre Alain. Au-delà des commérages, vous êtes pour moi de ces rares personnes avec qui l'on construit rapidement une amitié sincère qui saura, sans aucun doute, traverser les années à venir.

À Antoine et Samia, pour cette année de master partagée en votre compagnie et notre aventure américaine.

À Nico et à tes épaules qui sont toujours là pour moi, pour m'aider à déménager, pour pleurer, pour rire, pour danser ... Et bien sûr un petit mot pour La Feuillie, les betteraves et le brouillard !

À Mathilde, sans qui je n'aurais pas supporté ce premier semestre. A notre premier (et unique) cours de salsa, à nos tea-times nécessaires pour survivre à l'HPDD, à l'homme qui voulait vivre sa vie et à ton rire qui réveillerait les morts ...

À Julien, pour la gentillesse avec laquelle tu m'as accueillie et intégrée au sein de l'AIH.

À Tereza, pour nos débriefings à une heure du matin !

À Séverine, je pense bien sûr à cette période de l'externat que nous avons traversée ensemble, à tous nos dîners, concerts, voyages, soirées... et à tout ce que nous partageons encore pendant notre internat, malgré une distance qui ne nous sépare pas.

À Arnaud, la preuve formelle que l'amitié fille-garçon ça existe !

À Vanessa, il est tout juste impossible de résumer en une phrase nos treize années d'amitié mais sache que je te remercie pour tous les moments partagés ensemble et pour tous ceux qu'il nous reste à vivre.

À Teresa, mi abuela tan querida y a mi abuelita que echo tanto de menos.

À mes parents, je crois qu'il n'existe pas de mot pour vous dire à quel point je vous aime et vous suis reconnaissante de tout ce que avez fait pour moi. Jamais je n'en serais arrivée là sans vous, je vous dois tout, ce travail c'est le votre aussi.

Et puisqu'il est de coutume de garder le meilleur pour la fin, merci à toute mon arche de Noé, à mes petites merveilles et à Belle et Sébastien.

Introduction

Le lymphome folliculaire constitue, par argument de fréquence, la deuxième entité parmi les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) et représente 20 – 25% de l'ensemble des lymphomes ¹, avec une incidence annuelle de 5 – 7/100 000 habitants ², soit environ 3000 – 4000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France.

Le lymphome folliculaire incarne le prototype du lymphome indolent ³, dont l'évolution est caractérisée par une succession de rémissions et rechutes, sans guérison possible malgré les avancées thérapeutiques majeures des dernières années. Il est tout de même important de noter la nette amélioration du pronostic associé au diagnostic de lymphome folliculaire puisque la survie globale dépasse désormais 10 ans pour un grand nombre de patients ^{4,5}. Pour autant, le lymphome folliculaire brille par son hétérogénéité, tant biologique que clinique ⁶, se traduisant par une plus ou moins longue période sans symptôme pour certains patients alors que d'autres présentent une forme plus agressive de la maladie, engageant le pronostic vital.

Le pronostic des patients peut être évalué par le score FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) qui comprend le stade III/IV, l'âge > 60 ans, l'hémoglobine < 12 g/dL, l'élévation des LDH et l'envahissement de plus de 4 aires ganglionnaires. Il permet de stratifier les patients selon trois groupes, faible risque (0-1 facteur), risque intermédiaire (2 facteurs) et risque élevé (3-5 facteurs), dont la survie globale à 10 ans est respectivement de 71%, 51% et 36% ⁷. Plus récemment, une modification de ce score a été proposée, donnant naissance au FLIPI-2, moins utilisé en routine, qui inclut l'âge > 60 ans, l'élévation de la β 2-microglobuline, l'hémoglobine < 12 g/dL, l'envahissement médullaire et la présence d'une adénomégalie > 6 cm de diamètre ⁸. Ces scores sont donc très utiles dans l'évaluation du pronostic des patients mais l'initiation d'un traitement repose sur les critères dits « de forte masse tumorale », ou critères GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires), à savoir la présence d'au moins trois adénomégalies distinctes \geq 3 cm, une masse ganglionnaire \geq 7 cm, une splénomégalie symptomatique, une cytopénie, un épanchement pleural ou péritonéal, une compression d'un organe à risque, l'existence de symptômes B, l'élévation des LDH ou de la β 2-microglobuline ⁹.

Il est aujourd'hui bien établi que le traitement de première ligne des patients présentant un lymphome folliculaire de forte masse tumorale doit reposer sur une immuno-chimiothérapie, avec association de rituximab et chimiothérapie, de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone), R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ou R-bendamustine ^{2,10,11}. Cette induction doit être suivie, chez les patients répondeurs,

d'un traitement de maintenance par rituximab, à raison d'une perfusion tous les 2 mois pendant 2 ans¹⁰⁻¹².

Dans le cadre de la prise en charge des patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, un traitement de rattrapage par immuno-chimiothérapie suivi d'une intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont recommandés^{2,13-17}. A ce propos, un consensus focalisé sur les indications de la transplantation de CSH en cas de lymphome folliculaire a récemment été publié par l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)¹⁷. Les auteurs concluent que l'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) est un traitement de consolidation approprié pour les patients présentant un lymphome folliculaire en première rechute, chimio-sensible, et ce d'autant plus que la durée de réponse au traitement d'immuno-chimiothérapie de première ligne est courte (< 3 ans). Cette stratégie thérapeutique est recommandée également en tant que traitement de consolidation d'un lymphome folliculaire chimio-sensible en deuxième rechute ou ultérieurement.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que les facteurs pronostiques à la rechute du lymphome folliculaire sont rares et les éléments les plus intéressants sont certainement la durée de réponse au traitement d'immuno-chimiothérapie de première ligne^{6,16} ou encore, très récemment publié, le caractère réfractaire au rituximab avant autogreffe de CSH¹⁸.

La tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸fluorodeoxyglucose (FDG) apparaît aujourd'hui comme un outil pronostique prometteur. En dépit d'une ancienne controverse concernant l'hétérogénéité de l'activité métabolique du lymphome folliculaire, il est maintenant confirmé la quasi-constante captation du traceur, quel que soit le grade du lymphome folliculaire¹⁹⁻²¹. De nouvelles recommandations concernant le rôle de la TEP-FDG dans la prise en charge des lymphomes ont été établies par un comité international d'experts (S. Barrington *et al.* JCO, accepté) et il apparaît que la TEP-FDG doit être utilisée au diagnostic de lymphome folliculaire, afin d'en définir précisément le stade, ainsi qu'en milieu et fin de traitement de première ligne, afin d'en évaluer la réponse. A ce propos, une étude prospective s'intéressant à la valeur pronostique de la TEP-FDG chez des patients présentant un lymphome folliculaire de forte masse tumorale et traités en première ligne par 6 cures de R-CHOP et 2 perfusions de rituximab a été récemment publiée²². Il apparaît que la TEP, qu'elle soit pratiquée en milieu ou en fin de traitement, est prédictive de survie sans progression (PFS). En effet, la PFS à 2 ans est de 86% en cas de TEP négative après 4 cures de R-CHOP, versus 61% ($p = 0.0046$) et de 87% lorsque la TEP est négative en fin de traitement, versus 51% ($p < 0.001$). Il est également retrouvé dans cette étude un impact sur la

survie globale (OS), évaluée à 100% contre 88% ($p = 0.01$) selon la négativité de la TEP à l'issue de l'immuno-chimiothérapie.

Plusieurs études ont rapporté par ailleurs la valeur pronostique de la TEP-FDG à l'issue du traitement de rattrapage, avant autogreffe de CSH, en cas de lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire, avec une survie sans évènement (EFS) à 5 ans de 31% pour les patients dont la TEP reste positive avant autogreffe, versus 75% ($p < 0.0001$)²³.

L'étude rétrospective rapportée ici porte donc sur une cohorte de patients présentant un lymphome folliculaire en première rechute après R-CHOP exclusivement, avec ou sans traitement de maintenance par rituximab, traités par immuno-chimiothérapie suivie d'une consolidation par intensification thérapeutique et autogreffe de CSH. Il s'agit de la première étude évaluant la valeur pronostique de la TEP-FDG après traitement de rattrapage et avant autogreffe chez des patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, chimio-sensible.

Patients et méthodes

Patients

Ont été inclus dans cette étude rétrospective tous les patients présentant un lymphome folliculaire chimio-sensible en première rechute ou réfractaire, traités par immuno-chimiothérapie et intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH, dans trois centres français membres du LYSA (LYmphoma Study Association), entre novembre 2007 et janvier 2013.

Tous les patients présentaient un lymphome folliculaire, défini selon la classification OMS 2008¹, de grade 1, 2 ou 3a en première rechute après R-CHOP +/- traitement de maintenance par rituximab. Le caractère réfractaire au R-CHOP était défini par une progression sous traitement ou une rechute moins d'un an après la fin du traitement.

Les lymphomes folliculaires de grade 3b ou transformés en lymphome diffus à grandes cellules B ont été exclus de l'étude.

Tous les patients étaient répondeurs à l'immuno-chimiothérapie de rattrapage, consolidée par intensification thérapeutique et autogreffe de CSH. La chimio-sensibilité était définie par l'absence de progression scannographique.

Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir bénéficié d'une TEP-FDG avant intensification thérapeutique. L'indication d'autogreffe de CSH était maintenue même en cas de positivité de cette TEP dans la mesure où il n'était pas mis en évidence de progression sur le scanner.

L'étude a été approuvée par l'IRB (Institutional Review Board) du Centre Henri Becquerel, Rouen, France.

Traitement de rattrapage et intensification thérapeutique

Le choix de traitement de rattrapage reposait sur la politique locale de chacun des centres et trois groupes d'immuno-chimiothérapies de secondes lignes se sont dessinés:

Groupe 1 – Fludarabine, comprenant 2 cures de FCR (rituximab 375 mg/m² à J1, fludarabine per os 40 mg/m² de J1 à 3 et cyclophosphamide per os 250 mg/m² de J1 à 3), 1 cure de R-DHAP (rituximab 375 mg/m² à J1, dexaméthasone 40 mg de J1 à 4, cisplatine 100 mg/m² à J1 et cytarabine 2000 mg/m² x 2 à J2) suivies du recueil de CSP et de 2 dernières cures de FCR;

Groupe 2 – Aracytine, 4 cures de R-DHAP ou R-DHAOx (où l’oxaliplatine remplace le cisplatine) et recueil de CSP;

Groupe 3 – Ifosfamide, comprenant 3 ou 4 cures de R-IVA (rituximab 375 mg/m² à J2, ifosfamide 1500 mg/m² de J1 à J5, cytarabine 100 mg/m² de J1 à J3 et étoposide 150 mg/m² de J1 à J3) ou R-ICE (rituximab 375 mg/m² à J1, ifosfamide 5000 mg/m² à J2, carboplatine AUC 5 à J2 et étoposide 100 mg/m² de J1 à J3) et recueil de CSP.

L’intensification thérapeutique avant autogreffe de CSP comprenait du BEAM (BCNU 300 mg/m², étoposide 800 mg/m², cytarabine 1600 mg/m² et melphalan 140 mg/m²) ou Z-BEAM (rituximab 250 mg/m² à J-21 et -14, suivi de l’injection d’⁹⁰Yttrium ibritumomab tiuxétan 15 MBq/kg, sans dépasser une dose totale de 1200 MBq, et BEAM) ²⁴.

Évaluation de la réponse à l’immuno-chimiothérapie de rattrapage et TEP-FDG

La réponse au traitement de rattrapage, avant intensification thérapeutique, a été déterminée par les investigateurs suivant les critères de l’IWG 1999 (International Workshop Group, annexe 1) ²⁵.

Les images de TEP ont toutes bénéficié d’une relecture par trois médecins nucléaires expérimentés (AJ, SB et ASC) et les résultats ont été rapportés suivant les critères de réponse modifiés IHP 2007 ²⁶ (annexe 2) et l’échelle de Deauville 5 points ²⁷ (annexe 3). Deux seuils ont été utilisés pour définir la positivité de la TEP selon le score de Deauville, à savoir ≥ 3 ou ≥ 4 .

De plus, lorsque les TEP réalisées avant le traitement de rattrapage étaient disponibles, la valeur du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a été calculée selon la formule suivante ²⁸:

$$(\text{SUV}_{\text{max}} \text{ initial} - \text{SUV}_{\text{max}} \text{ final}) / \text{SUV}_{\text{max}} \text{ initial}.$$

Par ailleurs, les TEP-FDG avant intensification thérapeutique ont été définies comme positives ou négatives suivant l’interprétation par l’investigateur du compte-rendu de l’examen, tel que proposé dans d’autres études ^{20,21}.

Enfin, l’infiltration de la moelle osseuse par le lymphome folliculaire a été évaluée visuellement par les médecins nucléaires sur la TEP-FDG à l’issue du traitement de rattrapage, selon la méthodologie publiée antérieurement ¹⁹.

Analyses statistiques

La survie sans progression (PFS) a été mesurée depuis la date de l'autogreffe de CSH jusqu'à la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues. La survie globale (OS) a été calculée entre l'autogreffe de CSH et le décès du patient. Les courbes de survie ont été construites par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. L'analyse de survie multivariée a été réalisée au moyen d'un modèle de Cox basé uniquement sur l'évaluation de la réponse au traitement de rattrapage par TEP-FDG et le caractère réfractaire au R-CHOP, dans la mesure où la faible taille de la cohorte ne permettait pas d'établir un modèle plus complexe ²⁹. L'ensemble de ces analyses a été réalisé avec le logiciel R (3.0.1), considérant $p < 0.05$ comme statistiquement significatif.

Résultats

Caractéristiques de la population

Les principales caractéristiques des patients sont synthétisées dans le Tableau 1.

Caractéristiques	Population totale n = 59	Groupe 1 Fludarabine n = 16	Groupe 2 Aracytine n = 28	Groupe 3 Ifosfamide n = 15	P
Age*	55 [28-67]	56 [40-65]	54.5 [37-65]	56 [28-67]	0.841 ^a
Sexe - masculin	36 (61.0%)	9 (56.3%)	18 (64.3%)	9 (60.0%)	0.867 ^b
Maintenance par rituximab post R-CHOP	9 (15.3%)	4 (25.0%)	4 (14.3%)	1 (6.7%)	0.356 ^b
PFS médiane post R-CHOP (mois)	17	8.5	19	18	0.184 ^c
Réfractaire au R-CHOP	25 (42.4%)	11 (68.8%)	9 (32.1%)	5 (33.3%)	0.0437 ^b
Score FLIPI à la rechute					
0 - 1	22 (40.0%)	7 (46.7%)	7 (26.9%)	8 (57.1%)	0.450 ^b
2	17 (30.9%)	4 (26.7%)	10 (38.5%)	3 (21.4%)	
3 - 5	16 (29.1%)	4 (26.7%)	9 (34.6%)	3 (21.4%)	
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques					
CD34+ (10 ⁶ /kg)*	5.1 [2.2-44.8]	4.4 [2.2-11.5]	5.3 [2.7-19.8]	8.4 [2.8-44.8]	0.291 ^a
BEAM	22 (37.3%)	9 (56.3%)	9 (32.1%)	4 (26.7%)	0.174 ^b
Z-BEAM	37 (62.7%)	7 (43.8%)	19 (67.9%)	11 (73.3%)	
Critères de réponse IWG 1999					
CR/CRu	43 (72.9%)	12 (75.0%)	22 (78.6%)	9 (60.0%)	0.228 ^b
PR	10 (16.9%)	1 (6.3%)	4 (14.3%)	5 (33.3%)	
SD	6 (10.2%)	3 (18.8%)	2 (7.1%)	1 (6.7%)	
Critères de réponse modifiés IHP 2007					
TEP-FDG négative	37 (62.7%)	10 (62.5%)	20 (71.4%)	7 (46.7%)	0.278 ^b

Tableau 1 - Caractéristiques des patients et évaluation de la réponse avant intensification thérapeutique

CR: réponse complète ; CRu: réponse complète incertaine ; PR: réponse partielle ; SD: maladie stable ; *: médiane ; a: Test de Kruskal-Wallis ; b: Test du χ^2 ; c: Test du log-rank

Cinquante-neuf patients au total ont été inclus dans l'étude, 16 ont reçu de la fludarabine (groupe 1), 28 ont bénéficié d'un traitement de rattrapage basé sur l'aracytine (groupe 2) et 15 ont été traités par ifosfamide (groupe 3).

L'âge médian est de 55 ans [28-67] et 61% sont des hommes.

Il est à noter que la durée de réponse au traitement de première ligne est courte, avec une PFS médiane post R-CHOP de 17 mois pour l'ensemble de la cohorte, respectivement 8.5, 19 et 18 mois dans les groupes 1, 2 et 3 ($p = 0.18$). Quarante-deux pour cent des patients sont considérés

réfractaires au R-CHOP. Sur ce critère, la distribution n'est pas homogène entre les groupes puisque 68.8% des patients traités par fludarabine sont considérés réfractaires au R-CHOP, contre 32.1% et 33.3% dans les groupes 2 et 3 respectivement ($p = 0.04$).

Quarante pour cent de la population totale présente un score FLIPI de faible risque à la rechute, 30.9% de risque intermédiaire et 29.1% de haut risque. La distribution des scores FLIPI à la rechute n'est pas significativement différente entre les trois groupes de traitement ($p = 0.450$).

Le Z-BEAM a été utilisé comme conditionnement d'autogreffe chez 62.7% des patients, pour 37.3% de BEAM.

Il n'est pas observé de différence statistiquement significative du nombre de cellules CD34+ collectées entre les différents types d'immuno-chimiothérapie de rattrapage.

Le suivi médian est de 37.5 mois.

Analyse de la réponse à l'immuno-chimiothérapie de rattrapage avant intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Suivant les critères de réponses de l'IWG 1999, 43 patients (72.9%) obtiennent une réponse complète (CR) ou réponse complète incertaine (CRu), 10 patients (16.9%) parviennent à une réponse partielle (PR) alors qu'une stabilité de la maladie (SD) est observée chez 6 patients (10.2%) (Tableau 1).

Après relecture des différentes TEP-FDG par les experts, 37 (62.7%) sont négatives, avant intensification thérapeutique, selon les critères de réponse modifiés IHP 2007 (Tableau 1). Lorsque la positivité de la TEP est définie par un score sur l'échelle de Deauville ≥ 3 , 35 patients (59.3%) ont une TEP négative avant autogreffe. Si l'on considère positive une TEP à partir du moment où le score de Deauville est ≥ 4 , 48 patients (81.4%) parviennent à une TEP négative avant intensification thérapeutique.

Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de différence significative en termes de réponse selon le type d'immuno-chimiothérapie de rattrapage, quelque soit le critère d'évaluation utilisé (Tableau 1).

Il est également observé que 8/43 patients (18.6%) aboutissant à une CR/CRu et 8/10 patients (80.0%) parvenant à une PR à l'issue du traitement de rattrapage gardent une TEP-FDG positive selon les critères IHP 2007. Les TEP-FDG restent positives également chez tous les patients dont la maladie est considérée stable avant intensification thérapeutique.

Le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a pu être calculé chez 42/59 patients pour lesquels une TEP avant traitement de rattrapage était disponible. La stratification des patients en fonction du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a été réalisée avec un seuil de 70%, sélectionné pour maximiser la prédiction de la rechute (sans considération pour le délai de rechute). L'étude de la courbe ROC a permis de retenir le seuil de 70% parmi les différents seuils offrant le même niveau de précision.

Analyses de survie

Les PFS et OS à 3 ans pour l'ensemble de la population sont respectivement de 63.1% [50.9-78.3] et 90.5% [82.8-98.8].

La PFS médiane est de 43 mois pour l'ensemble de la population alors que la survie globale médiane n'est pas atteinte.

Aucune différence significative de survie n'a été retrouvée entre les différents scores FLIPI à la rechute (Figure 1A et 1B), conditionnements d'autogreffe (Figure 2A et 2B) ou traitements de rattrapage (Figure 3A et 3B).

En revanche, la réponse déterminée sur la TEP-FDG avant intensification thérapeutique impacte la PFS, quel que soit le critère d'évaluation utilisé. En effet, les PFS à 3 ans suivant la négativité de la TEP sur les critères IHP 2007, un score de Deauville < 3 ou un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 70\%$ sont respectivement de 72.6% [58.5-90.0] versus 45.5% [26.6-77.8] ($p = 0.039$, Figure 4A), 74.9% [61.0-92.0] versus 42.8% [24.7-74.4] ($p = 0.02$, Figure 4B) et 72.4% [57.5-91.3] versus 13.3% [2.2-81.7] ($p < 10^{-3}$, Figure 4C).

En analyse multivariée, l'évaluation de la réponse au traitement de rattrapage avant intensification thérapeutique par TEP-FDG est un facteur prédictif de PFS lorsqu'elle est combinée au caractère réfractaire au R-CHOP (critères IHP HR 4.14, $p = 0.004$; score de Deauville ≥ 3 HR 5.07, $p = 0.002$ et $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 70\%$ HR 5.65, $p = 0.0008$).

La PFS médiane n'est pas atteinte chez les patients dont la TEP-FDG se négative avant intensification thérapeutique suivant les critères modifiés IHP 2007 ou dont le score de Deauville est strictement inférieur à 3 alors qu'elle est de 30 ou 28 mois si l'examen reste positif selon IHP 2007 ou score de Deauville ≥ 3 respectivement. Lorsque l'on considère les patients dont le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ à l'issue du traitement de rattrapage est supérieur ou égal à 70%, la PFS médiane est calculée à 49 mois alors qu'elle est de 21 mois si $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 70\%$.

Il n'est pas observé d'impact de la réponse métabolique sur la survie globale.

Lorsque l'on utilise un score de Deauville ≥ 4 afin de définir une TEP positive, il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative, avec une PFS à 3 ans de 19.5% [3.6-100] pour les patients dont la TEP reste positive avant autogreffe versus 70.1% [57.4-85.5] ($p = 0.10$, Figure 5).

Dans une analyse en sous-groupe des 42 patients pour lesquels le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a pu être déterminé, les scores de Deauville ≥ 3 et ≥ 4 impactent significativement la PFS à 3 ans (Figure 6). Pour autant, la différence de survie entre les groupes est plus significative lorsque le seuil de positivité de la TEP-FDG est défini par un score de Deauville ≥ 3 . En effet, la PFS à 3 ans est de 77.6% [61.8-97.5] contre 28.7% [11.7-70.4] ($p = 0.002$) pour les patients avec une TEP selon Deauville ≥ 3 alors que la PFS calculée à 3 ans est de 69.9% [55.0-88.9] versus 0% ($p = 0.01$) en cas de score de Deauville ≥ 4 .

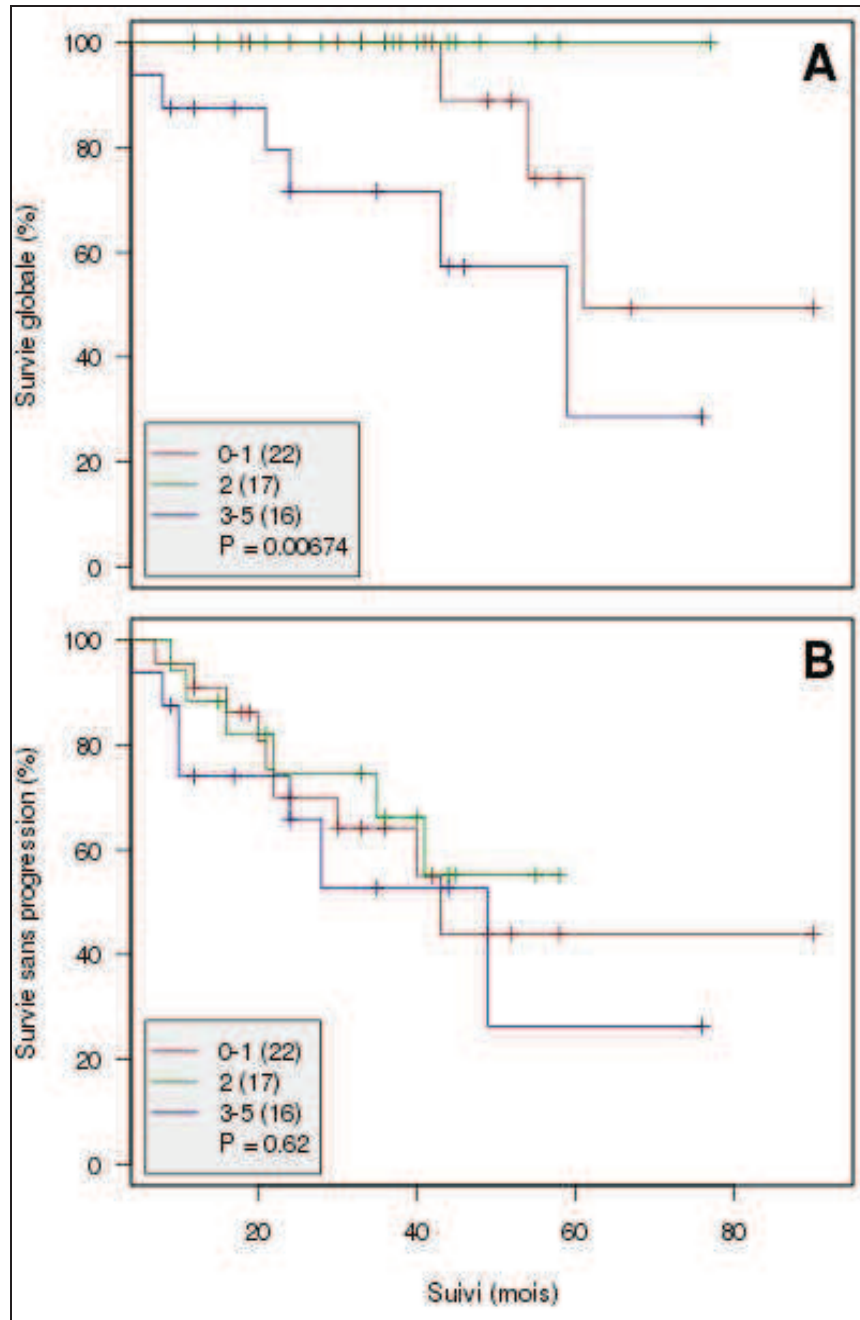


Figure 1 - Survie globale (A) et survie sans progression (B) en fonction du score FLIPI à la rechute
 0-1: risque faible ; 2: risque intermédiaire ; 3-5: haut risque

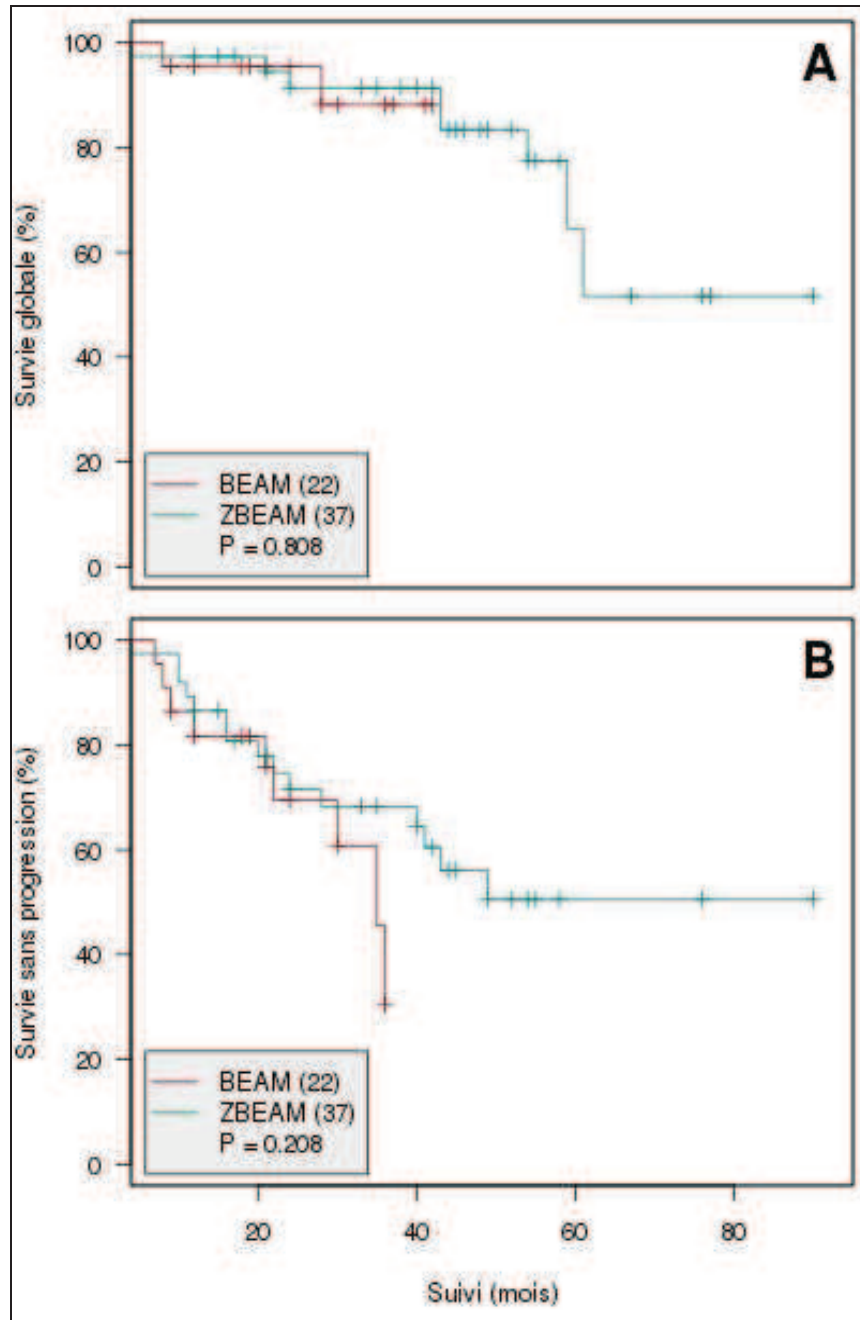


Figure 2 - Survie globale (A) et survie sans progression (B) selon le type de conditionnement

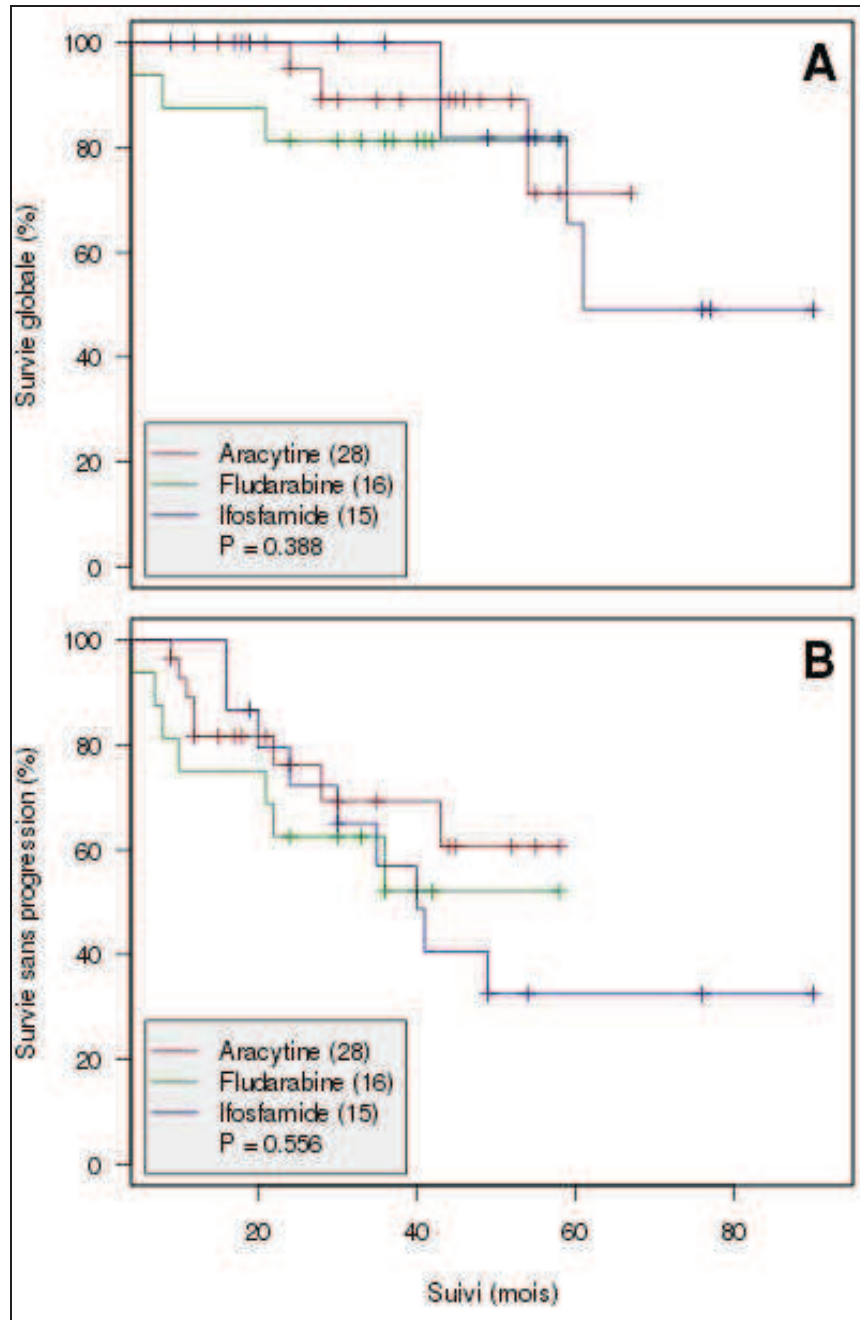


Figure 3 - Survie globale (A) et survie sans progression (B) selon l'immuno-chimiothérapie de rattrapage

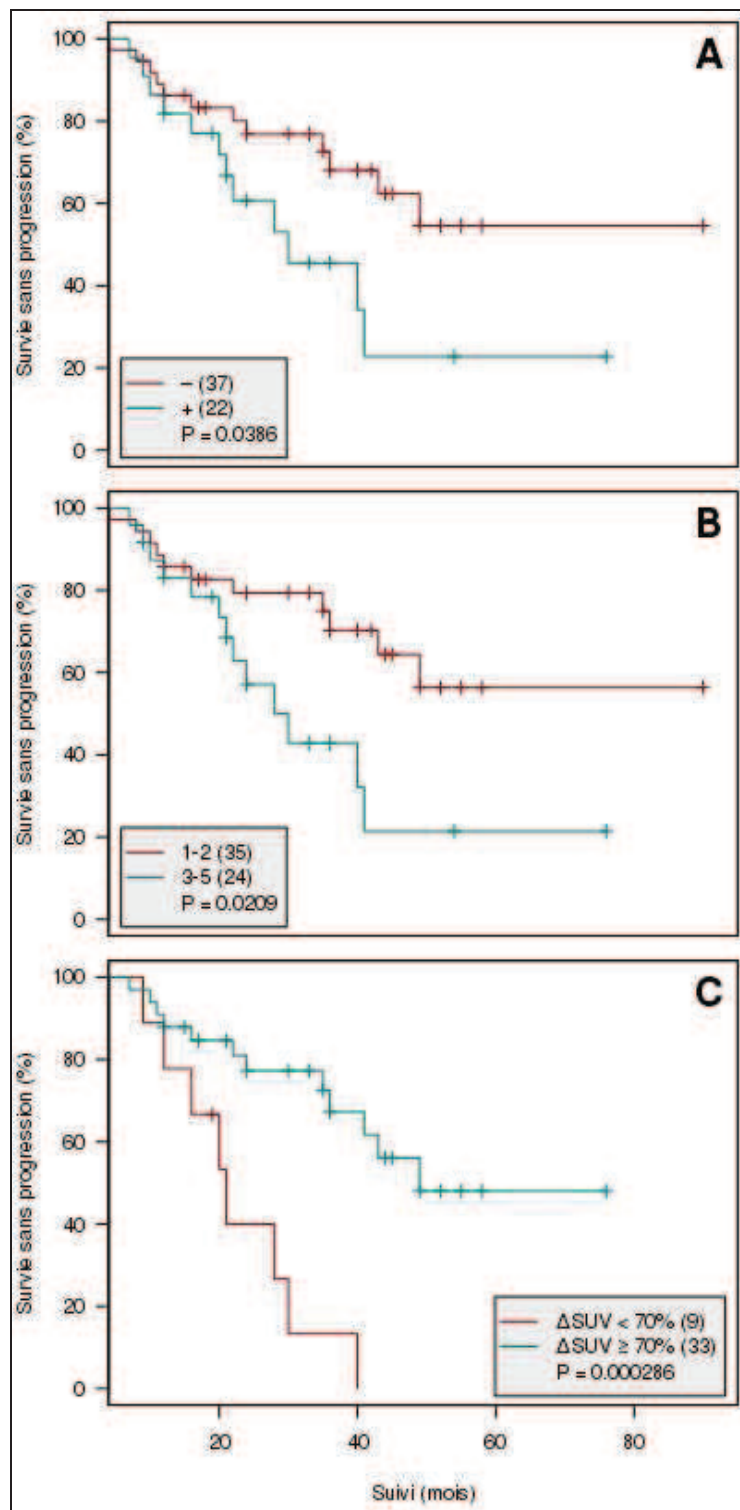


Figure 4 - Survie sans progression selon la réponse avant intensification thérapeutique déterminée sur la TEP

Critères de réponse modifiés IHP 2007 (A)

Echelle de Deauville 5 points avec un seuil de positivité défini par un score ≥ 3 (B)

Calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (C)

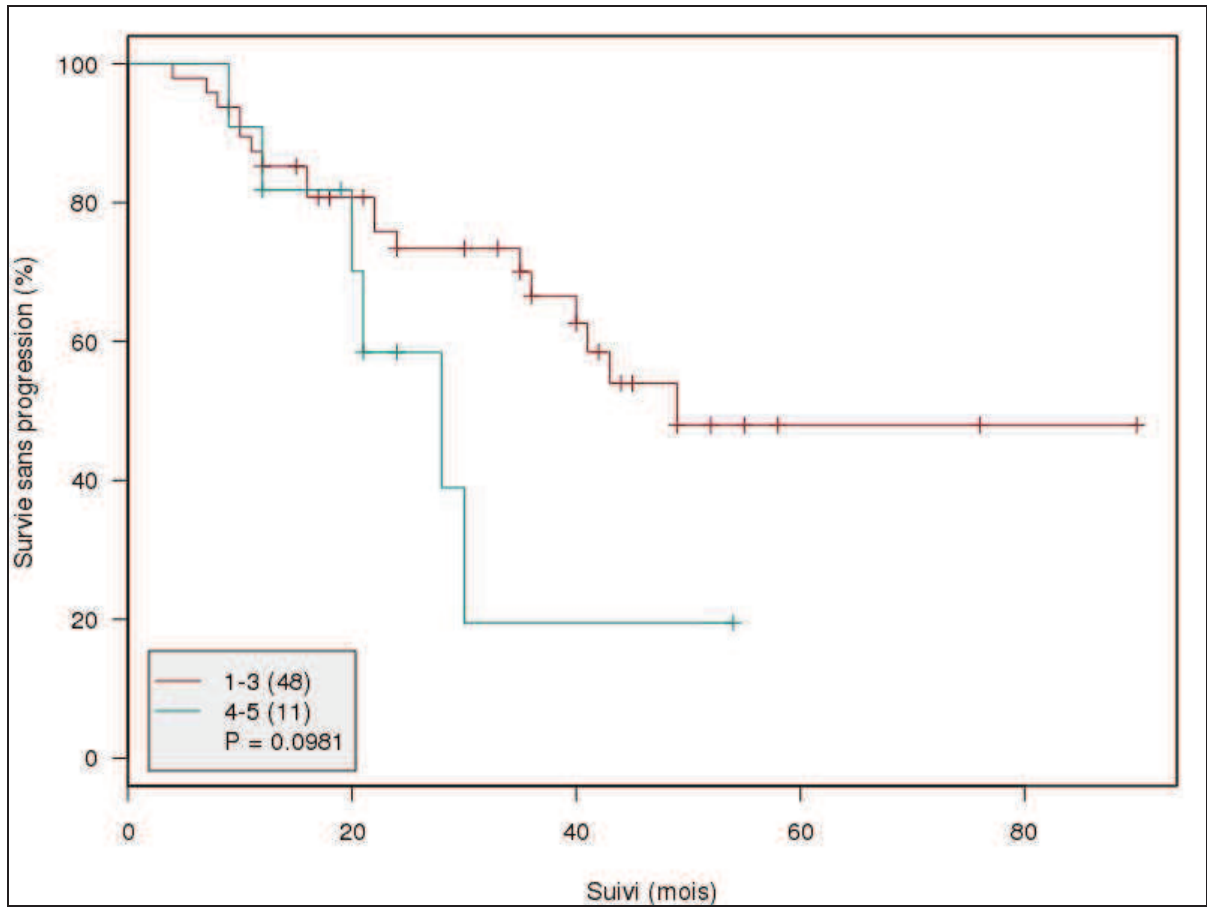


Figure 5 - Survie sans progression selon la réponse avant intensification thérapeutique déterminée sur la TEP
Echelle de Deauville 5 points avec un seuil de positivité défini par un score ≥ 4

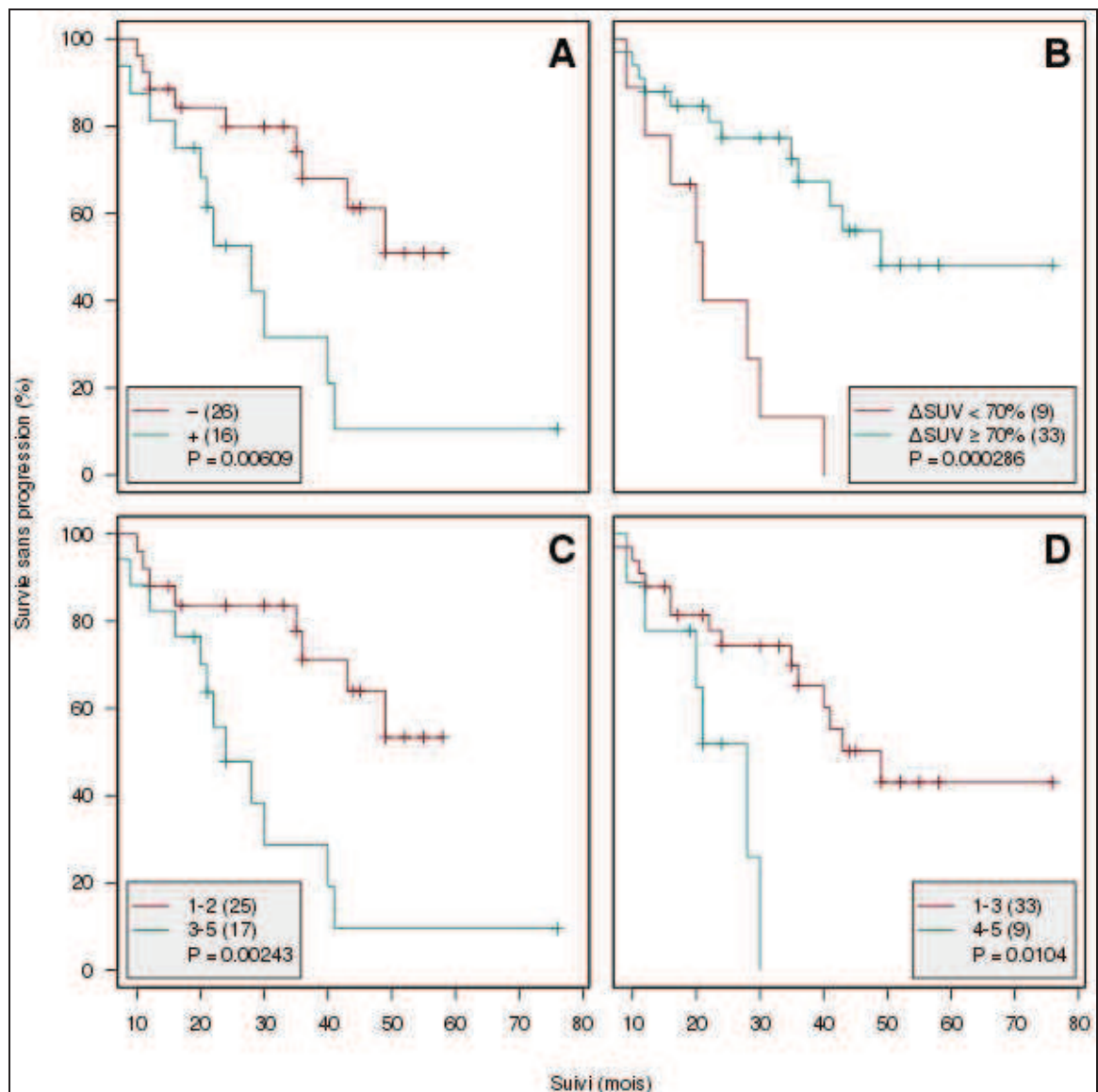


Figure 6 - Analyse en sous-groupe de la survie sans progression selon la réponse avant intensification thérapeutique pour les 42 patients dont les TEP avant et après traitement de rattrapage étaient disponibles

Critères de réponses modifiés IHP 2007 (A)

Calcul du ΔSUV_{max} (B)

Echelle de Deauville 5 points avec un seuil de positivité défini par un score ≥ 3 (C)

Echelle de Deauville 5 points avec un seuil de positivité défini par un score ≥ 4 (D)

Corrélation entre l'interprétation par le clinicien du compte-rendu d'imagerie et la relecture de la TEP-FDG

Il est observé dans cette étude une bonne corrélation entre l'interprétation par le clinicien du compte-rendu de la TEP-FDG avant intensification thérapeutique et sa relecture par le médecin nucléaire (Tableau 2).

		Relecture: critères modifiés IHP 2007	
TEP-FDG*		Négatives	Positives
Négatives		34	3
Positives		3	19
		Fisher's $p < 1.e-08$	
		Relecture: score de Deauville ≥ 3	
TEP-FDG*		Négatives	Positives
Négatives		33	4
Positives		2	20
		Fisher's $p < 1.e-09$	
		Relecture: score de Deauville ≥ 4	
TEP-FDG*		Négatives	Positives
Négatives		37	0
Positives		11	11
		Fisher's $p < 1.e-05$	

Tableau 2 - Corrélation entre l'interprétation par l'investigateur local du compte-rendu de la TEP-FDG avant intensification thérapeutique et sa relecture par le médecin nucléaire

* TEP-FDG avant intensification thérapeutique définies comme positives ou négatives suivant l'interprétation par l'investigateur du compte-rendu de l'examen.

En effet, parmi les 37 TEP négatives après relecture suivant les critères modifiés IHP 2007, 34 sont également considérées négatives par l'investigateur et, parmi les 22 positives selon IHP, 19 sont définies positives après interprétation du compte-rendu par le clinicien ($p < 10^{-8}$).

Cette corrélation reste très bonne lorsqu'un score de Deauville ≥ 3 définit une TEP positive puisque sur les 24 examens positifs, 20 sont également considérés positifs par l'investigateur. Dans cette situation, 35 TEP-FDG apparaissent négatives après relecture, dont 33 sont aussi définies comme négatives par l'investigateur local ($p < 10^{-9}$).

Par contre, la définition d'une TEP positive par un score de Deauville ≥ 4 amène à une moins bonne concordance puisque parmi les 48 examens négatifs, 37 seulement sont considérés comme négatifs

par le clinicien. Toutes les TEP-FDG dont le score de Deauville est supérieur ou égal à 4 sont bien définies comme positives par l'investigateur local ($p < 10^{-5}$).

TEP-FDG et moelle osseuse

L'envahissement médullaire par le lymphome folliculaire a pu être évalué sur la TEP-FDG avant intensification thérapeutique chez 52 patients.

La fixation médullaire du ^{18}F FDG est considérée normale pour 50 patients. Dans les 2 cas où la fixation du traceur apparaît pathologique, nous ne disposons pas de l'analyse histologique correspondante.

Sur l'ensemble des 50 patients pour lesquels l'infiltration médullaire est considérée négative sur la TEP-FDG, les biopsies ostéo-médullaires ont été pratiquées dans 29 cas et sont négatives pour 28 d'entre elles.

Discussion

Notre étude rapporte pour la première fois la forte valeur pronostique de l'évaluation par TEP-FDG de la réponse à l'immuno-chimiothérapie de rattrapage, avant intensification thérapeutique, chez des patients qui présentent un lymphome folliculaire en première rechute ou réfractaire chimio-sensible.

Les données présentées ici suggèrent donc que l'évaluation de la réponse avant autogreffe de cellules souches chez ces patients devrait reposer sur la TEP-FDG, tel que proposé pour évaluer la réponse au traitement de première ligne^{20-22,30}. En effet, les TEP-FDG pratiquées à l'issue de l'induction par immuno-chimiothérapie de type R-CHOP ou R-CVP dans l'étude PRIMA^{12,20} et R-CHOP, R-CVP ou R-FM dans la cohorte italienne du FOLL05^{21,31} ont été analysées rétrospectivement. Dans chacune de ces études, les TEP-FDG ont été définies comme positives ou négatives suivant l'interprétation par l'investigateur du compte-rendu de l'examen. Cent vingt-deux TEP ont été analysées dans l'étude rapportée par Trotman *et al.*²⁰ avec une PFS à 42 mois de 32.9% pour les patients dont la TEP reste positive à l'issue de l'induction contre 70.7% en cas de négativation de celle-ci ($p < 0.001$). Des résultats superposables sont retrouvés après évaluation de la réponse au traitement de première ligne par TEP-FDG chez 202 patients de l'étude FOLL05²¹. Les auteurs rapportent en effet une PFS à 3 ans de 35% pour les patients dont la TEP reste positive à l'issue de l'induction contre 66% si celle-ci se négative ($p < 0.001$).

Très récemment, Tychyj-Pinel *et al.*³² ont procédé à la relecture centralisée de 60 TEP-FDG réalisées à l'issue du traitement d'induction dans le cadre de l'étude PRIMA, en parallèle de la première étude publiée et citée ci-dessus²⁰. Il n'est pas retrouvé de différence significative en terme de PFS lorsque les critères utilisés pour définir la positivité de la TEP sont les critères IHP 2007 ou encore le score de Deauville ≥ 3 . En revanche, la PFS à 42 mois est de 25.0% lorsque la TEP est définit comme positive par un score de Deauville ≥ 4 , contre 61.4% ($p = 0.01$).

L'étude prospective publiée par Dupuis *et al.*²² a inclus 121 patients présentant un lymphome folliculaire de forte masse tumorale, traités en première ligne par 6 cures de R-CHOP suivies de 2 perfusions de rituximab, sans traitement de maintenance. Les résultats sont rapportés en utilisant l'échelle de Deauville 5 points, avec une positivité de la TEP définie par un score ≥ 4 . La PFS à 2 ans est alors de 86% en cas TEP négative en milieu de traitement d'induction, après 4 cures de R-CHOP, versus 61% ($p = 0.0046$) et de 87% lorsque la TEP est négative en fin de traitement, versus 51% ($p < 0.001$).

L'ensemble de ces études concluent donc à la valeur pronostique indépendante de la TEP-FDG utilisée pour déterminer la réponse au traitement de première ligne des patients présentant un lymphome folliculaire de forte masse tumorale.

Au vu de ces différentes données, les critères IHP devaient être rediscutés puisqu'en 2007 les auteurs ne recommandaient pas l'utilisation de la TEP-FDG en dehors d'essais cliniques en cas de lymphome folliculaire ^{26,33}. En conséquence, un comité d'experts s'est récemment réuni en marge du congrès de l'ICML (International Conference on Malignant Lymphoma) et a établi un nouveau consensus sur la place de l'imagerie métabolique dans la prise en charge des lymphomes (S. Barrington *et al.* JCO, accepté). Concernant le lymphome folliculaire, il apparaît que la TEP-FDG doit être pratiquée au diagnostic afin de définir précisément le stade de la maladie, en procédant à une évaluation visuelle utilisant une échelle de SUV fixe. La TEP doit être renouvelée en milieu et fin d'un traitement de première ligne de type R-chimiothérapie, afin d'en évaluer la réponse. Les auteurs rapportent que le score de Deauville doit être utilisé pour évaluer la réponse en milieu et fin de traitement, avec 1 et 2 représentatifs d'une réponse métabolique complète. Un score de Deauville à 3 témoigne d'une réponse métabolique complète sur la TEP intermédiaire, en milieu de traitement, mais sa signification en fin de traitement n'est pas clairement établie. Il est de surcroît bien précisé qu'en cas d'essai clinique évaluant une stratégie de désescalade thérapeutique il est préférable de ne pas considérer un score à 3 en fin de traitement comme une bonne réponse (S. Barrington *et al.* JCO, accepté).

Nos données suggèrent qu'un seuil de positivité ≥ 3 sur l'échelle de Deauville apporte la meilleure valeur pronostique à l'issue du traitement d'immuno-chimiothérapie de rattrapage et avant consolidation par intensification thérapeutique, dans ce contexte de lymphome folliculaire en première rechute ou réfractaire. L'hypothèse principale est que notre étude s'intéresse à l'évaluation de la réponse en fin de traitement de rattrapage, où l'on attend une fixation du traceur la plus faible possible, c'est-à-dire un score de Deauville de 1 ou 2 ³⁴.

Gentzler *et al.* ont analysé rétrospectivement la réponse métabolique avant autogreffe de CSH chez 32 patients présentant un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire, en utilisant l'échelle de Deauville 5 point ³⁵. Les PFS et OS à 5 ans sont respectivement de 85% et 100% lorsque la réponse métabolique complète est obtenue avant intensification thérapeutique versus 52% et 48% ($p = 0.09$ et 0.009 respectivement). Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative quel que soit le score de Deauville utilisé pour définir la réponse métabolique complète (1-2 ou 1-2-3) mais le faible nombre de patients limite l'interprétation de ces résultats.

Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que l'analyse quantitative du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ améliore l'appréciation de la réponse au traitement en cas de lymphome diffus à grandes cellules B et permet une meilleure évaluation pronostique (S. Barrington *et al.* JCO, accepté)³⁶. Notre étude souligne le rôle que pourrait avoir l'évaluation du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ dans la détermination de la réponse avant intensification thérapeutique d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire.

Cependant, il est important de noter que notre étude ne permet pas de comparer entre eux les trois différents critères d'évaluation de la réponse métabolique, en l'absence de cohorte de validation.

En termes de biais, on note ici les limites classiques liées au caractère rétrospectif de l'étude mais il semble intéressant de préciser l'absence de biais techniques sur l'analyse visuelle et semi-quantitative puisque chaque examen a été pratiqué sur la même machine avec les mêmes paramètres pour un même patient.

En outre, les nouvelles recommandations établies par le consensus international (S. Barrington *et al.* JCO, accepté) précisent que la sensibilité de la TEP-FDG permet de déterminer s'il existe un envahissement médullaire par un lymphome non Hodgkinien agressif ou lymphome de Hodgkin. Par contre il est spécifié que la biopsie ostéo-médullaire reste nécessaire en cas de lymphome folliculaire ou lymphome du manteau. En effet, une étude ancillaire du protocole FOLL05 s'est intéressée aux TEP-FDG réalisées au diagnostic du lymphome folliculaire. Sur 108 patients ne présentant pas de lésion osseuse sur la TEP, l'histologie conclut à l'envahissement médullaire par le lymphome folliculaire dans 46 cas, soit 43%³⁷.

Nos données sont limitées par le faible nombre de patients mais divergent des résultats publiés puisque nous observons une bonne valeur prédictive négative de la TEP-FDG dans l'évaluation de l'infiltration médullaire, tel que décrite pour d'autres lymphomes captant le traceur par ailleurs³⁷. La question de l'intérêt de la biopsie ostéo-médullaire en l'absence d'argument scintigraphique pour la persistance d'un envahissement médullaire avant autogreffe de CSH reste donc ouverte.

Enfin, les résultats présentés ici suggèrent qu'il existe une bonne corrélation entre l'interprétation par le clinicien du compte-rendu de la TEP-FDG avant intensification thérapeutique et sa relecture par le médecin nucléaire lorsque sont utilisés les critères modifiés IHP 2007 ou le score de Deauville avec un seuil de positivité ≥ 3 . Ces données viennent donc renforcer l'intérêt d'évaluer la réponse métabolique avant intensification thérapeutique dans la pratique quotidienne.

Dans le monde du lymphome folliculaire en rechute, les études publiées précédemment ont souvent inclus des patients dont le traitement de première ligne était hétérogène^{38,39}. Notre étude vient confirmer, dans une population homogène de patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, tous traités par R-CHOP en première ligne, qu'une rémission de bonne qualité peut être obtenue après traitement de rattrapage par immuno-chimiothérapie et intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH, tel que rapporté avant et à l'ère du rituximab^{13,14,38,40,41}.

Une analyse récente du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) s'est intéressée au devenir de 184 patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire traités par immuno-chimiothérapie et intensification thérapeutique comportant une autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques⁴². L'OS rapportée à 3 ans est significativement supérieure pour les patients autogreffés. Cette différence est expliquée par un taux de mortalité liée à la transplantation (TRM) supérieur en cas d'allogreffe et, de manière intéressante, cette TRM apparaît tardivement avec 24% à 3 ans en cas d'allogreffe contre 3% à 3 ans en cas d'autogreffe ($p < 0.0001$). Ces données restent à interpréter avec précaution du fait de l'utilisation par les auteurs d'un modèle statistique pour comparer les autogreffes et allogreffes, en l'absence de randomisation des patients. Parmi les 135 patients autogreffés, l'OS à 3 ans est de 86% et la survie sans échec (FFS) de 56%, ce qui est similaire à nos résultats. L'âge > 60 ans et le nombre de traitements antérieurs apparaissent comme des facteurs pronostiques indépendants après analyse multivariée au sein des patients ayant bénéficié d'une autogreffe de CSH. Enfin, on note que dans cette étude aucune donnée de TEP n'est discutée.

Récemment, un consensus de l'EBMT s'est focalisé sur les indications de la transplantation de CSH en cas de lymphome folliculaire¹⁷ et les auteurs concluent que l'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de CSH est un traitement de consolidation approprié pour les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute, chimio-sensible. Par contre il n'apparaît pas licite de proposer ce type de stratégie thérapeutique en première rémission, en dehors d'un essai clinique. Les auteurs précisent également qu'en cas de première rechute chimio-sensible du lymphome folliculaire, l'autogreffe de CSH est d'autant plus indiquée que le score FLIPI à la rechute est élevé ou que la durée de réponse au traitement d'immuno-chimiothérapie de première ligne est courte (< 3 ans). La population rapportée dans notre étude présente bien cette dernière caractéristique puisque la durée de réponse au R-CHOP est inférieure à 3 ans chez 81% (48/59) des patients.

La question essentielle qui se pose alors est de savoir comment améliorer le pronostic des patients dont la TEP-FDG reste positive avant intensification thérapeutique. Parmi les différentes options, pourraient être proposées la modification du conditionnement d'autogreffe, en associant, par exemple, un radio-immunoconjugué, ou encore l'amélioration du traitement de rattrapage ou, finalement, l'utilisation d'un traitement de maintenance après l'autogreffe de CSH.

L'⁹⁰Yttrium ibritumomab tiuxétan (zevalin) est le premier radio-immunoconjugué à avoir été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement des lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires. Il cible le même épitope que le rituximab et permet donc l'irradiation spécifique des lymphocytes tumoraux ⁴³. Dans une étude prospective de phase II, Decaudin *et al.* ont rapporté que l'association de zevalin au BEAM, avant autogreffe de CSH, présente un profil de toxicité acceptable ²⁴. Les patients inclus présentaient un lymphome de bas grade, en rechute ou réfractaire, exprimant le CD20, dont 67 lymphomes folliculaires. L'EFS et l'OS à 2 ans sont respectivement de 63% et 97%. En l'absence d'étude randomisée, il est aujourd'hui impossible de conclure à une supériorité de ce mode de conditionnement sur un schéma de type BEAM classique.

Dans notre analyse rétrospective et non randomisée, nous ne rapportons pas d'avantage en faveur d'un conditionnement par Z-BEAM.

Une autre idée concernant le conditionnement d'autogreffe consiste à modifier la chimiothérapie utilisée et c'est pourquoi l'étude de phase II BENEFIT se propose d'évaluer l'efficacité d'un conditionnement par BeEAM (bendamustine, étoposide, cytarabine et melphalan) avant autogreffe de CSH en première et deuxième rechutes de lymphome folliculaire. La réponse avant intensification thérapeutique sera alors évaluée par TEP-FDG.

Par ailleurs, on peut espérer améliorer les taux de réponse au traitement de rattrapage en associant à l'immuno-chimiothérapie une nouvelle molécule ciblant, par exemple, la voie de signalisation du BCR (B-cell receptor), tels que les inhibiteurs de Bruton's tyrosine kinase ou inhibiteurs de PI3K ⁴⁴, ou encore ayant une action sur le microenvironnement tumoral, tel que le pidilizumab ⁴⁵.

Enfin, l'efficacité d'un traitement de maintenance par rituximab après autogreffe a été évaluée dans une étude prospective randomisée sur 280 patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ⁴⁶. Le schéma de maintenance reposait sur une perfusion de rituximab tous les 2 mois quatre fois de suite. Les auteurs rapportent un bénéfice en PFS, de 54% à 10 ans pour les patients ayant reçu le traitement de maintenance contre 37% ($p = 0.012$). Il est donc légitime de se poser la question de

l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique dans les cas où la TEP reste positive avant intensification thérapeutique.

Conclusion

La TEP-FDG a aujourd'hui un rôle central dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes et de nouvelles recommandations sur la place de l'imagerie métabolique dans ce contexte sont en cours de publication.

Ce nouveau consensus précise que la TEP-FDG est recommandée au diagnostic de lymphome folliculaire ainsi qu'en milieu et fin d'un traitement de première ligne de type R-chimiothérapie, afin d'en évaluer la réponse.

Nous rapportons pour la première fois que la réponse à l'immuno-chimiothérapie de rattrapage évaluée par TEP-FDG avant intensification thérapeutique est un facteur pronostique prometteur chez des patients présentant un lymphome folliculaire en première rechute ou réfractaire chimio-sensible.

Ce travail a fait l'objet d'une présentation affichée au 55^{ème} congrès de l'*American Society of Hematology* qui s'est tenu à la Nouvelle-Orléans du 7 au 10 décembre 2013.

L'article original né de cette étude et soumis pour publication est présenté en annexe 4.

Annexes

Annexe 1 - Critères de réponse des lymphomes non Hodgkiniens selon l'IWG 1999

Table 2. Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma

Response Category	Physical Examination	Lymph Nodes	Lymph Node Masses	Bone Marrow
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
CRu	Normal	Normal	Normal	Indeterminate
PR	Normal	Normal	> 75% decrease	Normal or indeterminate
	Normal	Normal	Normal	Positive
Relapse/progression	Normal	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
	Decrease in liver/spleen	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
	Enlarging liver/spleen; new sites	New or increased	New or increased	Reappearance

NOTE. See text for definitions of "normal" and "indeterminate."

Annexe 2 – Critères de réponse modifiés IHP 2007

Table 2. Response Definitions for Clinical Trials				
Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	$\geq 50\%$ decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by $\geq 50\%$ of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, $\geq 50\%$ increase in SPD of more than one node, or $\geq 50\%$ increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	$> 50\%$ increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

Abbreviations: CR, complete remission; FDG, ^{18}F fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; PR, partial remission; SPD, sum of the product of the diameters; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Annexe 3 – Echelle de Deauville 5 points

Score 1: absence de fixation résiduelle du traceur.

Score 2: fixation tumorale inférieure ou égale à la fixation médiastinale.

Score 3: fixation tumorale supérieure à la fixation médiastinale mais inférieure ou égale à la fixation du foie sain.

Score 4: fixation tumorale modérément supérieure à la fixation du foie sain.

Score 5: fixation tumorale nettement supérieure à la fixation du foie sain.

Annexe 4 – Manuscrit soumis pour publication

Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) before autologous stem cell transplantation predicts outcome in refractory/relapsed follicular lymphoma

Marion Alcantara¹, Jehan Dupuis², Sylvain Mareschal³, Anne Julian⁴, Anne Ségolène Cottureau⁵, Stéphanie Becker⁵, Sydney Dubois³, Lucie Oberic⁶, Anne Huynh⁶, Michel Meignan⁷, Guy Laurent⁶, Hervé Tilly¹, Corinne Haioun² and Loïc Ysebaert⁶.

1. Service d'Hématologie, Centre Henri Becquerel, Université de Rouen, rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex 1.
2. Unité Hémopathies Lymphoïdes, CHU Henri Mondor et Université Paris-Est, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, France.
3. Unité Inserm U918, Centre Henri Becquerel, IRIB, rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex 1.
4. Service de Médecine nucléaire, CHU Purpan, 1 place Dr Baylac, F31059 Toulouse, France.
5. Service de Médecine Nucléaire, Centre Henri Becquerel, rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex 1.
6. Service d'Hématologie, CHU Purpan, 1 place Dr Baylac, F31059 Toulouse, France.
7. Service de Médecine Nucléaire, CHU Henri-Mondor.

Correspondence : Dr L.Ysebaert, Service d'Hématologie, CHU Purpan, 1 place Dr Baylac, F31059 Toulouse, France. Phone : +33561772334, Fax : +33561779452. Email address: ysebaert.l@chu-toulouse.fr.

Running title: PET before ASCT in relapsed FL

Word count: 2212

Table: 1, Figures: 2, supplemental file: 0.

Acknowledgements: this work was partly supported by the CAPTOR project (Investissements d'avenir ANR-11-PHUC-001).

Abstract

Rationale: Salvage of young patients with follicular lymphoma (FL) after R-CHOP includes salvage immuno-chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). The prognostic value of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is unknown.

Patients and methods: We retrospectively analyzed 59 patients with refractory/relapsed FL after first-line R-CHOP who were chemo-sensitive (by CT evaluation) to the salvage treatment and proceeded to ASCT. As the role of PET-CT in defining chemo-sensitivity in this setting is not clearly established, we focused on its prognostic value when performed after salvage treatment, before ASCT.

Results: Median progression-free survival (PFS) after R-CHOP was 17 months, including 42% R-CHOP refractory (progression/relapse < 12 months). The estimated 3-year PFS and overall survival (OS) were 63.1% [50.9-78.3] and 90.5% [82.8-98.8] respectively and did not differ significantly according to either FLIPI score at relapse, conditioning regimen, or the type of salvage. PFS was significantly lower in PET-CT positive patients, according to the IHP-revised response criteria, with a 3-year PFS of 45.5% [26.6-77.8] *versus* 72.6% [58.5-90.0] ($p = 0.039$). To better refine prognosis, we applied two types of cutoffs: a Deauville 5-point scale positive threshold of ≥ 3 (3-year PFS of 74.9% [61.0-92.1%] *versus* 42.8% [24.7-74.4] ($p = 0.02$)), and a $\geq 70\%$ $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ threshold between pre-salvage and pre-ASCT PET-CT (3-year PFS of 72.4% [57.5-91.3] *versus* 13.3% [2.2-81.7] ($p < 10^{-3}$)). PET-CT evaluation before ASCT independently correlated to PFS in our series.

Conclusions: PET-CT negativity before ASCT is a desirable and achievable goal in the management of chemo-sensitive FL relapsing after R-CHOP frontline.

Introduction

Follicular lymphoma (FL) is the second most common type of non-Hodgkin lymphoma (NHL) ¹ whose natural history is characterized by a sequence of remissions and relapses ². High-tumor burden FL is defined by GELF criteria ³ and the standard of care is based on rituximab combined with chemotherapy, followed by two years of rituximab maintenance (RM) ^{4,5}.

Positron emission tomography – computed tomography (PET-CT) using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG) is a powerful method of metabolic imaging. Several studies have demonstrated that FL is almost always glucose avid ⁶⁻⁸ and FDG PET-CT is now recommended by an international consensus for FL management (S. Barrington, JCO in press). Recently, a prospective study showed that either interim or final PET-CT after R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) was strongly predictive of outcome, with a two-year overall survival (OS) of 100% for PET-negative patients versus 88% ($p = 0.01$) ⁹.

In previously published studies dealing with relapsed FL, first-line and subsequent therapies are often heterogeneous ¹⁰⁻¹². We focused our retrospective analysis exclusively on patients who first-relapsed after R-CHOP +/- RM. In this population, salvage R-chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is a recommended salvage treatment option ¹³⁻¹⁶. Indeed, the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) recently published the conclusions of a consensus project dealing with the role of hematopoietic stem cell transplantation in the management of FL, and high-dose therapy (HDT) followed by ASCT was considered an appropriate option in first chemo-sensitive relapse ¹⁷. Nevertheless some patients relapse quickly while others achieve long-term remission following ASCT. At this time, there is a lack of prognostic factors in relapsed FL ¹⁶. To our knowledge, we present herein the first study investigating the prognostic value of PET-CT in patients with first chemo-sensitive relapsed FL treated with salvage R-chemotherapy followed by HDT-ASCT.

Patients and methods

Patients

From November 2007 to January 2013, patients with first chemo-sensitive (by CT evaluation) relapsed FL treated in three French LYSA centers were retrospectively analyzed. PET-CT was mandatory before ASCT; patients with a positive PET were allowed to proceed to ASCT if they showed no evidence of progression by CT.

Patients all presented with a FL (grade 1, 2 or 3a) at first relapse after R-CHOP +/- RM and responded to salvage before ASCT. R-CHOP refractoriness was defined as progression on treatment or relapse less than 1 year after the end of the treatment. The study was approved by the institutional review board of the Centre Henri Becquerel, Rouen, France.

Treatment

Depending on treating physicians, three groups of salvage emerged: **group 1**-Fludarabine-based containing 2 cycles of FCR (rituximab 375 mg/m² on day 1, oral fludarabine 40 mg/m² on days 1-3 and oral cyclophosphamide 250 mg/m² on days 1-3), 1 cycle of R-DHAP (rituximab 375 mg/m² on day 1, dexamethasone 40 mg on days 1-4, cisplatin 100 mg/m² on day 1 and cytarabine 2000 mg/m² x 2 on day 2) followed by stem cell harvest and 2 last cycles of FCR; **group 2**-Aracytine-based including 4 cycles of R-DHAP or R-DHAox (oxaliplatin replaces cisplatin) and stem cell harvest; and **group 3**-Ifosfamide-based with 3 to 4 cycles of R-IVA (rituximab 375 mg/m² on day 2, ifosfamide 1500 mg/m² on days 1-5, cytarabine 100 mg/m² on days 1-3 and etoposide 150 mg/m² on days 1-3) or R-ICE (rituximab 375 mg/m² on day 1, ifosfamide 5000 mg/m² on day 2, carboplatin AUC 5 on day 2 and etoposide 100 mg/m² on days 1-3) and stem cell harvest. HDT before ASCT consisted of BEAM (BCNU 300 mg/m², etoposide 800 mg/m², cytarabine 1600 mg/m² and melphalan 140 mg/m²) or Z-BEAM (rituximab 250 mg/m² on days -21 and -14, followed by ⁹⁰Y ibrutinomab tiuxetan 15 MBq/kg, with a maximum total dose of 1200 MBq, and BEAM) ¹⁸.

Response evaluation and PET-CT

Responses after salvage were determined according to the 1999 International Workshop Criteria (IWC) ¹⁹. PET-CT reviews were performed by three experienced nuclear medicine physicians (AJ, SB, and ASC). The results were reported using both the IHP-revised response criteria and the Deauville 5-point scale (score 1, no residual uptake; score 2, uptake ≤ mediastinum; score 3, uptake > mediastinum but ≤ liver; score 4, uptake moderately > liver; score 5, uptake markedly increased and/or progression of the lesions) ^{20,21}. Two thresholds for PET positivity were compared (PET positive if residual activity ≥ 3 or ≥ 4).

Furthermore, the $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ between pre- and post-salvage PET was computed as previously described ²² when PET-CTs before salvage therapy were available (n=42/59).

Statistical analysis

PFS was defined as the time between the date of transplant and progression or death from any cause. OS was calculated from the date of transplant until death or last follow-up. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier estimator, and comparisons made with the

log rank test. Multivariate Cox analysis was performed with only PET-CT response before ASCT and R-CHOP refractoriness, as fitting more complex models to such a modest cohort could raise biases²³. All statistical analyses were performed using the R language (3.0.1) and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Patients' characteristics

Main characteristics are summarized in Table 1. Overall, 59 patients who received salvage chemoimmunotherapy followed by HDT-ASCT were included in our study. Median age was 55 years [28 – 67] and 61% were men. Median PFS after R-CHOP was 17 months and 42% of the patients were considered R-CHOP refractory.

Sixteen patients received fludarabine-based immunochemotherapy (group 1), 28 received aracytine-based treatment (group 2) and 15 were treated with the ifosfamide-based regimen (group 3). Median follow-up was 37.5 months.

Conventional and PET-CT based response evaluation

According to IWC response criteria, 43 patients achieved CR/CRu (72.9%), 10 PR (16.9%) and 6 presented with SD (10.2%) (Table 1).

After PET review by the expert panel, 37 (62.7%) had a negative PET (according to IHP-revised response criteria) before ASCT. With a cutoff value of Deauville-scale ≥ 3 , 35 (59.3%) patients had a negative PET, and with a higher positive cutoff of ≥ 4 , 48 (81.4%) patients were considered PET negative before ASCT.

In 42/59 patients with a pre-salvage PET available, the optimal cutoff value of 70% for $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ based analysis was set to maximize PFS prediction accuracy (event *versus* censoring), using ROC analysis to split the tie.

We found that 8 out of 43 patients (18.6%) who achieved CR/CRu still had a positive PET-CT according to the IHP criteria and 8 out of 10 patients (80.0%) achieving PR remained PET positive before ASCT. All the patients with SD before ASCT had a positive PET according to the IHP criteria. PET-CT results did not differ significantly according to the treatment group (Table 1).

Survival Analysis

The estimated 3-year PFS and OS for the whole population were 63.1% [50.9-78.3] and 90.5% [82.8-98.8] respectively and did not differ significantly according to either FLIPI score at relapse, conditioning regimen, or the type of salvage (Figure 1). According to univariate analysis, PET negativity and R-CHOP refractoriness correlated to PFS, but not OS. Estimated 3-year PFS according to the IHP-revised criteria, Deauville score < 3 , and $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 70\%$ respectively were as follows: 72.6% [58.5-90.0] *versus* 45.5% [26.6-77.8] ($p = 0.039$, Figure 2A), 74.9% [61.0-92.0] *versus* 42.8% [24.7-74.4] ($p = 0.02$, Figure 2B), and 72.4% [57.5-91.3] *versus* 13.3% [2.2-81.7] ($p < 10^{-3}$, Figure 2C).

When using a higher threshold of Deauville score ≥ 4 to define PET positivity, we found no significant difference with a 3-year PFS of 19.5 [3.6-100] *versus* 70.1 [57.4-85.5] ($p = 0.10$). Multivariate Cox analysis showed that PET-CT response assessment before ASCT is a strong predictor of PFS when combined with R-CHOP refractoriness (IHP criteria HR 4.14, $p = 0.004$, Deauville score < 3 HR 5.07, $p = 0.002$ and $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 70\%$ HR 0.177; $p = 0.0008$).

Conventional response evaluation using 1999 IWC criteria was less efficient in predicting survival than PET-CT. Indeed, 3-year PFS was 68.8% [55.4-85.5] for patients achieving

CR/CRu versus 48.6% [19.5-100] for those achieving PR and 33.3% [10.7-100] for patients who had SD ($p = 0.13$, data not shown).

Discussion

We show herein that PET-CT after salvage treatment, before ASCT, is a strong prognostic factor in patients with first chemo-sensitive relapsed FL, as previously demonstrated in Hodgkin lymphoma²⁴.

Our data suggest that response evaluation before ASCT in relapsed FL should fit to the 2007 IHP-revised criteria^{20,25}, as stated after first-line therapy^{9,26}. Regarding the Deauville 5-point scale, the positive threshold of ≥ 4 has been shown to provide the best interobserver agreement^{9,27} and is recognized as a useful tool in FL²¹. This study suggests that a positive threshold of ≥ 3 has the best prognostic value in relapsed FL, before ASCT. This discrepancy may be explained by the fact that our study investigated the end-of-treatment evaluation whereas using a background tissue with a higher uptake level (liver) may be more appropriate when assessing early response²⁸.

Moreover, our data highlight the impact of $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ assessment, which could be useful for response evaluation, as previously shown in diffuse large B-cell lymphoma²⁷.

To our knowledge, there is no current consensus regarding salvage treatment, before ASCT, in relapsed FL. We confirmed that sustained remissions can be achieved following salvage immunochemotherapy and ASCT, as reported in both pre and post-rituximab eras^{10,11,13,14,29}. Moreover, the consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party concludes that HDT-ASCT is an appropriate option to consolidate remission after first chemo-sensitive relapse, particularly in patients with poor-risk features such as short response duration (< 3 years) after immunochemotherapy¹⁷. The population studied herein is a highly selected population of poor prognosis patients, as 81% (48/59) had response duration lower than 3 years after R-CHOP first-line therapy. Recently, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) lymphoma outcomes study compared the outcomes of relapsed/refractory FL patients who received prior rituximab-based therapy and underwent either an autologous or allogeneic stem cell transplantation (alloSCT), in a large prospective cohort³⁰. They determined a 3-year failure-free survival of 56% and a 3-year OS of 86% among the 135 patients who received ASCT, which appears similar to our results. They found superior OS with ASCT *versus* alloSCT, and identified age and number of prior therapies as prognostic factors in the ASCT cohort. PET-CT data were not discussed in this study.

How to improve the prognosis of patients whose PET-CT is still positive before ASCT is an essential issue that remains unanswered. Among the options, redefining the conditioning regimen and/or adding a radioimmunoconjugate could be interesting, as well as improving the response rates of salvage treatment, or using maintenance drugs after ASCT.

⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan is a radio-conjugate which targets the same epitope as rituximab and delivers the radiation directly to lymphoma cells³¹. Adding ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan to the BEAM conditioning regimen appeared to be safe in our cohort, as reported by others, but the improvement of FL patient outcome is still unclear¹⁸. In this retrospective and non-randomized study, we observed no benefit for the adjunction of zevalin to the BEAM conditioning regimen.

Another way to improve salvage therapy could be the addition of therapeutic agents that either target immune checkpoints, such as pidilizumab ³², or the B-cell receptor signaling pathway, such as Bruton's tyrosine kinase or PI3 kinase inhibitors.

Finally, RM after ASCT in patients with relapsed FL has been shown to improve PFS, but not OS in a randomized trial ³³ without PET-CT evaluation, and it should be assessed whether it could improve the prognosis of patients whose PET-CT is still positive before ASCT.

To conclude, PET-CT response is a strong prognostic factor of outcome in relapsed chemo-sensitive FL, and should be evaluated as a desirable endpoint in the relapse setting, before ASCT.

Authorship: LY, MA and JD were the principal investigators, SM and SD performed the statistical analysis, AJ, ASC, SB and MM reviewed the PETscans, MA, JD, LO, AH, GL, HT, CH and LY recruited patients, and MA, JD, MM, HT, CH and LY wrote the manuscript.

Disclosures: the authors have declared no conflicts of interest to disclose.

Characteristics	Whole population N = 59	Group 1 Fludarabine- based N = 16	Group 2 Aracytine- based N = 28	Group 3 Ifosfamide- based N = 15	P
Age, median (range)	55 [28-67]	56 [40-65]	54.5 [37-65]	56 [28-67]	0.841 ^a
Gender : Male	36 (61.0%)	9 (56.3%)	18 (64.3%)	9 (60.0%)	0.867 ^b
R maintenance after R-CHOP	9 (15.3%)	4 (25.0%)	4 (14.3%)	1 (6.7%)	0.356 ^b
Median PFS after R-CHOP (months)	17	8.5	19	18	0.184 ^c
R-CHOP refractory	25 (42.4%)	11 (68.8%)	9 (32.1%)	5 (33.3%)	0.0437 ^b
FLIPI score at relapse					
0 - 1	22 (40.0%)	7 (46.7%)	7 (26.9%)	8 (57.1%)	0.450 ^b
2	17 (30.9%)	4 (26.7%)	10 (38.5%)	3 (21.4%)	
3 - 5	16 (29.1%)	4 (26.7%)	9 (34.6%)	3 (21.4%)	
ASCT					
CD34+ harvest (10 ⁶ /kg)*	5.1 [2.2-44.8]	4.4 [2.2-11.5]	5.3 [2.7-19.8]	8.4 [2.8-44.8]	0.291 ^a
BEAM	22 (37.3%)	9 (56.3%)	9 (32.1%)	4 (26.7%)	0.174 ^b
Z-BEAM	37 (62.7%)	7 (43.8%)	19 (67.9%)	11 (73.3%)	
Conventional IWC response criteria					
CR/CRu	43 (72.9%)	12 (75.0%)	22 (78.6%)	9 (60.0%)	0.228 ^b
PR	10 (16.9%)	1 (6.3%)	4 (14.3%)	5 (33.3%)	
SD	6 (10.2%)	3 (18.8%)	2 (7.1%)	1 (6.7%)	
IHP-revised response criteria					
Negative PET-CT	37 (62.7%)	10 (62.5%)	20 (71.4%)	7 (46.7%)	0.278 ^b

Table 1. Detailed characteristics of the 59 patients according to salvage R-chemotherapy and response evaluation after salvage immunochemotherapy, before autologous transplantation.

ASCT: autologous stem cell transplantation, CR: complete response; CRu: unconfirmed complete response; PR: partial response and SD: stable disease, R: rituximab.

*: median

b: Pearson's chi-squared contingency test

a: Kruskal-Wallis rank sum test

c: Log-rank survival test

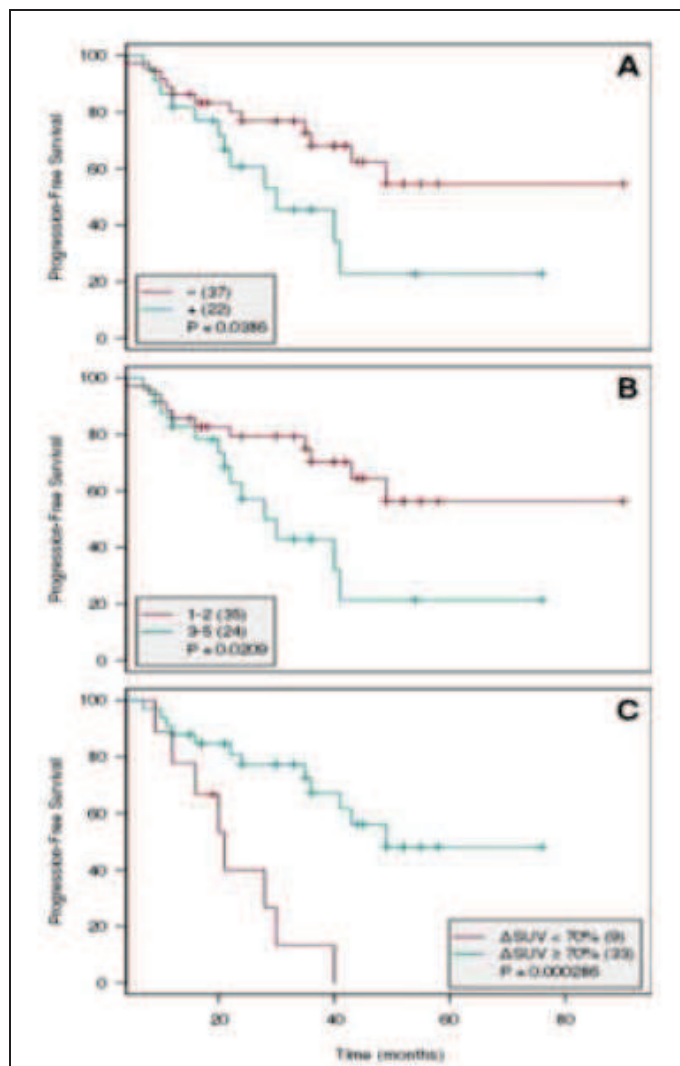
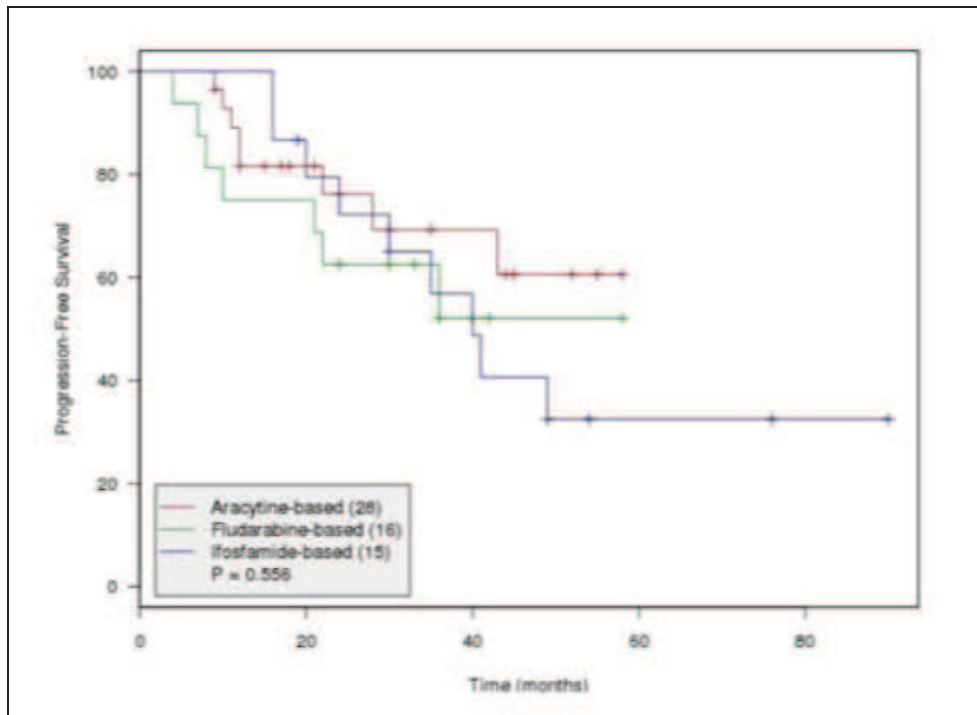


Figure legends

Figure 1: progression-free survival according to the salvage treatment group.

Figure 2: progression-free survival according to PET-CT status after salvage immunochemotherapy, before ASCT. **(A)** Using the IHP-revised response criteria. **(B)** Using the Deauville 5-point scale; score 1, no residual uptake; score 2, uptake \leq mediastinum; score 3, uptake $>$ mediastinum but \leq liver; score 4, uptake moderately $>$ liver; score 5, uptake markedly increased and/or progression of the lesions. **(C)** Using the $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ with a positive cutoff value of $\geq 70\%$.

References

1. Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 1 juin 2007;109(11):4617-4626.
3. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1997;15(3):1110-1117.
4. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 1 déc 2005;106(12):3725-3732.
5. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 1 janv 2011;377(9759):42-51.
6. Wöhrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mai 2006;17(5):780-784.
7. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2011;29(23):3194-3200.
8. Luminari S, Biasoli I, Versari A, Rattotti S, Bottelli C, Rusconi C, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. févr 2014;25(2):442-447.
9. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2012;30(35):4317-4322.
10. Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-

- dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. juin 2013;24(6):1609 • 1615.
11. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Bélanger C, Haioun C, Thieblemont C, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. déc 2000;11(12):1585 • 1590.
 12. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2003;21(21):3918 • 3927.
 13. Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3614 • 3620.
 14. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. août 2011;96(8):1128 • 1135.
 15. Laport GG. Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:417 • 425.
 16. Bachy E, Salles G. Marrow-ablative treatment and autologous stem cell transplantation in follicular NHL. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2011;24(2):257 • 270.
 17. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*. juill 2013;98(7):1014 • 1021.
 18. Decaudin D, Mounier N, Tilly H, Ribrag V, Ghesquières H, Bouabdallah K, et al. (90)Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with BEAM (Z -BEAM) conditioning regimen plus autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory low-grade CD20-positive B-cell lymphoma. A GELA phase II prospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. avr 2011;11(2):212 • 218.
 19. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1999;17(4):1244.
 20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):579 • 586.

21. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. août 2009;50(8):1257•1260.
22. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. oct 2007;48(10):1626•1632.
23. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. déc 1995;48(12):1503•1510.
24. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2 déc 2010;116(23):4934•4937.
25. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):571•578.
26. Seymour JF, Trotman J, Hofman MS. Evaluating the place of FDG PET scanning in primary staging and beyond in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 3 mai 2013;
27. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Vera P, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2013;40(9):1312•1320.
28. Itti E, Juweid ME, Haioun C, Yeddes I, Hamza-Maaloul F, El Bez I, et al. Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2010;51(12):1857•1862.
29. Kothari J, Peggs KS, Bird A, Thomson KJ, Morris E, Virchis AE, et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure. *Br J Haematol*. 18 janv 2014;
30. Evens AM, Vanderplas A, Lacasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: A comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer*. 6 août 2013;
31. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 15 janv 2003;101(2):391•398.

32. Westin JR, Chu F, Zhang M, Fayad LE, Kwak LW, Fowler N, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):69•77.
33. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2013;31(13):1624•1630.

Glossaire

BCR:	B-cell receptor
CR:	Réponse complète
CRu:	Réponse complète incertaine
CSH:	Cellules souches hématopoïétiques
CSP:	Cellules souches périphériques
EBMT:	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EFS:	Survie sans évènement
FDA:	Food and Drug Administration
FDG:	¹⁸ fluorodeoxyglucose
FFS:	Survie sans échec
FLIPI:	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GELF:	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
HR:	Hazard ratio
ICML:	International Conference on Malignant Lymphoma
IHP:	International Harmonization Project
IRB:	Institutional Review Board
IWG:	International Workshop Group
LNH:	Lymphome non Hodgkinien
LYSA:	LYmphoma Study Association
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
OS:	Survie globale
PFS:	Survie sans progression
PR:	Réponse partielle
SD:	Maladie stable
TEP:	Tomographie par émission de positons
TRM:	Mortalité liée à la transplantation

Bibliographie

1. Swerdlow, S. H. et al. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (2008).
2. Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **22 Suppl 6**, vi59–63 (2011).
3. Gribben, J. G. How I treat indolent lymphoma. *Blood* **109**, 4617–4626 (2007).
4. Swenson, W. T. et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 5019–5026 (2005).
5. Pulte, D., Gondos, A. & Brenner, H. Expected long-term survival of older patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma in 2008-2012. *Cancer Epidemiol.* **36**, e19–25 (2012).
6. Smith, S. M. Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk. *Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2013**, 561–567 (2013).
7. Solal-Céligny, P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* **104**, 1258–1265 (2004).
8. Federico, M. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 4555–4562 (2009).
9. Brice, P. et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **15**, 1110–1117 (1997).
10. Salles, G. & Ghesquières, H. Current and future management of follicular lymphoma. *Int. J. Hematol.* **96**, 544–551 (2012).

11. Hiddemann, W. & Cheson, B. D. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia* (2014). doi:10.1038/leu.2014.91
12. Salles, G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* **377**, 42–51 (2011).
13. Sebban, C. et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 3614–3620 (2008).
14. Le Gouill, S. et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* **96**, 1128–1135 (2011).
15. Laport, G. G. Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2012**, 417–425 (2012).
16. Bachy, E. & Salles, G. Marrow-ablative treatment and autologous stem cell transplantation in follicular NHL. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **24**, 257–270 (2011).
17. Montoto, S. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* **98**, 1014–1021 (2013).
18. Phipps, C. et al. Autologous transplant for relapsed follicular lymphoma: impact of pre-transplant rituximab sensitivity. *Leuk. Lymphoma* (2014). doi:10.3109/10428194.2014.911866
19. Wöhrer, S. et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **17**, 780–784 (2006).
20. Trotman, J. et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-

CT in a subset of PRIMA trial participants. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 3194–3200 (2011).

21. Luminari, S. et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **25**, 442–447 (2014).

22. Dupuis, J. et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 4317–4322 (2012).

23. Moskowitz, A. J. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* **116**, 4934–4937 (2010).

24. Decaudin, D. et al. (90)Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with BEAM (Z - BEAM) conditioning regimen plus autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory low-grade CD20-positive B-cell lymphoma. A GELA phase II prospective study. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **11**, 212–218 (2011).

25. Cheson, B. D. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 1244 (1999).

26. Cheson, B. D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 579–586 (2007).

27. Meignan, M., Gallamini, A., Meignan, M., Gallamini, A. & Haioun, C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **50**, 1257–1260 (2009).

28. Lin, C. et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **48**, 1626–1632 (2007).

29. Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R. & Holford, T. R. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J. Clin. Epidemiol.* **48**, 1503–1510 (1995).
30. Seymour, J. F., Trotman, J. & Hofman, M. S. Evaluating the place of 18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography scanning in primary staging and beyond in patients with follicular lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **54**, 2093–2095 (2013).
31. Federico, M. et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 1506–1513 (2013).
32. Tychyj-Pinel, C. et al. PET/CT assessment in follicular lymphoma using standardized criteria: central review in the PRIMA study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41**, 408–415 (2014).
33. Juweid, M. E. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 571–578 (2007).
34. Itti, E. et al. Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **51**, 1857–1862 (2010).
35. Gentzler, R. D. et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* (2014). doi:10.1111/bjh.12824
36. Itti, E. et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 1312–1320 (2013).
37. Luminari, S. et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **24**, 2108–2112 (2013).

38. Brice, P. et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **11**, 1585–1590 (2000).
39. Schouten, H. C. et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 3918–3927 (2003).
40. Metzner, B. et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **24**, 1609–1615 (2013).
41. Kothari, J. et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure. *Br. J. Haematol.* (2014). doi:10.1111/bjh.12741
42. Evens, A. M. et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: A comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* (2013). doi:10.1002/cncr.28243
43. Cheson, B. D. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* **101**, 391–398 (2003).
44. Gopal, A. K. et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1008–1018 (2014).
45. Westin, J. R. et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **15**, 69–77 (2014).
46. Pettengell, R. et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 1624–1630 (2013).