



HAL
open science

Valeur pronostique du volume métabolique tumoral total mesuré sur la TEP/TDM initiale associé au profil d'expression génique dans les lymphomes B diffus à grandes cellules

Anne-Sékolène Cottereau

► To cite this version:

Anne-Sékolène Cottereau. Valeur pronostique du volume métabolique tumoral total mesuré sur la TEP/TDM initiale associé au profil d'expression génique dans les lymphomes B diffus à grandes cellules. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223881

HAL Id: dumas-01223881

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223881>

Submitted on 3 Nov 2015

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.

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2015

THESE D'EXERCICE

POUR LE

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Anne-Ségolène COTTEREAU

Née le 5 avril 1988 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2015

**VALEUR PRONOSTIQUE DU VOLUME METABOLIQUE
TUMORAL TOTAL MESURE SUR LA TEP/TDM INITIALE
ASSOCIE AU PROFIL D'EXPRESSION GENIQUE DANS
LES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES**

Président du Jury : Pr Pierre VERA

Directeur de thèse : Dr Stéphanie BECKER

Membres du Jury : Pr Emmanuel ITTI - Pr Michel MEIGNAN - Pr Hervé TILLY

MEMBRES DU JURY

Dr Stéphanie BECKER

Département de Médecine Nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen.

Pr Emmanuel ITTI

Département de Médecine Nucléaire, CHU Henri Mondor, Créteil.

Pr Michel MEIGNAN

Département de Médecine Nucléaire, CHU Henri Mondor, Créteil.

Pr Hervé TILLY

Département d'Hématologie, Centre Henri Becquerel, Rouen.

Pr Pierre VERA

Département de Médecine Nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

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

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
<i>(surnombre)</i>		
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie

Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie

Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

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

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**

Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

Mr François **HALLOUARD**

Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

--

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON**

Biophysique

Mr Jean **CHASTANG**

Mathématiques

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mr Jean-Jacques **BONNET**

Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN**

Pharmacognosie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation.SJ – Saint Julien Rouen

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 considérés comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Au Docteur Stéphanie Becker, pour m’ avoir fait l’ honneur d’ accepter la direction de mon travail, pour son soutien sur ce projet et pour toutes ses connaissances en médecine nucléaire transmises pendant ces 4 années.

Au Professeur Pierre Vera, pour m’ avoir confié ce sujet et m’ avoir fait l’ honneur d’ accepter la présidence de mon travail, pour m’ avoir accueillie dans son service, très formateur tant en pratique clinique qu’ en recherche.

Au Professeur Emmanuel Itti, pour m’ avoir fait l’ honneur de participer au jury de cette thèse, pour la confiance qu’ il m’ accorde en m’ accueillant prochainement dans son service en tant qu’ Assistant Hospitalo-Universitaire.

Au Professeur Michel Meignan pour m’ avoir fait l’ honneur de participer au jury de cette thèse, m’ avoir fait découvrir la Médecine Nucléaire lors de mon externat, m’ avoir transmis sa passion pour cette discipline, et pour ses précieux conseils.

Au Professeur Hervé Tilly, pour m’ avoir fait l’ honneur de participer au jury de cette thèse pour avoir fait grandir mon intérêt dans l’ hématologie, pour m’ avoir confié mon sujet de mémoire sur les lymphomes T.

Au département de médecine nucléaire du centre Henri Becquerel,

Au Docteur Joseph Le Cloirec, pour sa disponibilité et sa patience à transmettre ses connaissances encyclopédiques.

Au Docteur Agathe Edet Sanson pour m’ avoir transmis ses connaissances en médecine nucléaire, pour son écoute et ses conseils.

Au Docteur Stéphane Gaucher, pour m’ avoir transmis ses connaissances en Cardiologie nucléaire et sa sympathie à l’ égard de nos origines bourguignonnes.

Au Docteur Mathieu Chastan, pour m’ avoir transmis ses connaissances en médecine nucléaire,

Au Docteur Sébastien Thureau pour ses conseils, sa précieuse double casquette « radiothérapeute/médecin nucléaire ».

A Romain Modzelewski, pour m’ avoir appris à me servir de la station Oncoplanet, pour sa gentillesse, sa disponibilité et son efficacité à résoudre les problèmes informatiques.

Aux radio-pharmaciens et radio-physiciens pour leur disponibilité, leur aide quotidienne: Alice Salles, Pierre Bohn, Jean Rouvet, Sébastien Hapdey, Isabelle Gardin, Pascal Brun.

Aux manipulateurs, pour leur professionnalisme, leur bonne humeur, leur aide bienveillante au début de mon internat, Charlotte, Christelle, Claire, Dédé, Mireille, Muriel, Tiphonie, Véro, Arthur, Manu, Raph, Romain, Thierry et Francis pour leur gestion de l'équipe.

A Zorah, Françoise et Josiane, pour me laisser les clés du service tard le soir et leur gentillesse quotidienne.

A toute l'équipe du secrétariat, Béa, Béné, Céline, Clémence, Corinne, Emilie, Maguy, Séverine, toujours disponible, efficace et de bonne humeur.

Au centre Henri Becquerel,

A toute l'équipe d'hématologie, au Professeur Fabrice Jardin pour son aide dans ce travail, aux Docteurs Stéphane Lepretre, Pascal Lenain, Nathalie Contentin pour m'avoir transmis leurs connaissances en hématologie, au docteur Helene Lanic, dont les travaux de thèse ont inspiré les miens.

À mes co-internes de médecine nucléaire, Anne-Charlotte pour nos pauses cafés, nos diners, notre amitié, Charles et Jérémie pour leur entraide, leur dynamisme.

A Marion A. pour m'avoir accueillie lors de mon arrivée à Rouen, pour tous les moments partagés autour de l'hématologie ou dans le cadre de notre amitié.

A Aurélie L. pour son aide et sa gentillesse pendant mon semestre en hématologie.

À mes co-internes de radiothérapie, Iona, Alix, Laeticia, Maxime, Mickael, pour m'avoir encouragée lors de la dernière ligne droite.

A l'hôpital Henri Mondor

Au Dr Jean Rosso, pour m'avoir fait découvrir en tant qu'externe puis m'avoir formée lors de mon internat en cardiologie nucléaire, pour ses conseils et sa patience à transmettre ses connaissances.

Au Dr Eva Evangelista et au Dr Julia Chalaye, pour m'avoir fait partager leurs connaissances.

A toute l'équipe de Radiologie, pour avoir contribué à ma formation en imagerie médicale, au Professeur Alain Rahmouni, pour m'avoir accueilli dans son service, pour sa patience, sa disponibilité à transmettre ses connaissances, au Professeur Alain Luciani, pour son accueil dans le service, pour avoir fait grandir en moi l'intérêt pour l'imagerie médicale.

Aux confrères rencontrés à l'INSTN de Saclay

Ophélie, pour nos révisions, notre entraide, et surtout pour notre amitié.

Celine, Benedicte, Jules, Marc, pour nos soirées, pour tout ce que nous avons partagé ensemble autour de la médecine nucléaire.

*A mes amies de lycée devenues maintenant mes chères consœurs, Diem, Alice, Laureline,
A ceux que j'ai rencontrés pendant mes études de médecine, Sébastien D, Tiphaine G,
Laurence, Yan, Tiphaine C et tous les autres...*
pour notre entraide, notre fidèle amitié depuis ces nombreuses années.

A ma famille

A mes grands-parents, toujours présents dans ma pensée.

A Carlos, pour son soutien sans faille et son amour.

A mes parents, qui m'ont aidé à grandir et à devenir l'adulte que je suis, qui ont encouragé ma vocation pour la médecine, et qui ont toujours été présents notamment dans les moments plus difficiles.

Table des matières

MEMBRES DU JURY	2
REMERCIEMENTS	14
LISTE DES ABREVIATIONS	19
A.INTRODUCTION	20
B. LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES	23
I. Classification des LBDGC.....	23
II. Facteurs pronostiques	27
III. Détermination du profil ABC/GCB.....	29
C.MESURE DU VOLUME METABOLIQUE	31
I. Introduction.....	31
II. Méthodes de segmentation	31
III. Choix de la méthode de segmentation	33
IV. Console de traitement des images.....	33
V. Etapas de segmentation	34
VI. Particularité des lésions extraganglionnaires.....	36
VII. Limite	38
VIII. Exemples de TMTV	39
D.ARTICLE	44
I. Abstract.....	45
II. Introduction.....	46
III. Materials and methods	47
1. Study population	47
2. PET/CT parameters.....	48
3. Statistical analysis.....	48
IV. Results.....	49
1. Patients characteristics.....	49
2. Baseline PET metrics.....	49
3. Baseline molecular data	52
4. Baseline PET metrics combining with baseline molecular profiles.....	54
V. Discussion	57
VI. Conclusion	60
VII. Bibliographie.....	61
SERMENT D’HIPPOCRATE	67
RESUME	68

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : Activated B Cell like

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

cDNA: ADN complémentaire

ARN: Acide Ribo Nucléique

DASL: cDNA-mediated Annealing, Selection, extension et Ligation

DLBCL: Diffuse Large B Cell Lymphoma

FDG: Fluorodeoxyglucose

GCB: Germinal Center B Cell like

GEP: Gene Expression Profile

IHC : immunohistochimie

IPI : International Prognostic Index

aaIPI : IPI ajusté à l'âge

LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules

LNH: Lymphome Non Hodgkinien

MIP : Maximal Intensity Projection

OS : Overall Survival

PCR : Polymerase Chain Reaction

PFS: Progression Free Survival

R-ACVBP: cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, bleomycin

R-CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone

SG : Survie Globale

SSP :Survie Sans Progression

SUV : Standard Uptake Value

TEP/TDM: Tomographie par Emission de Positron/Tomodensitométrie

TLG : Total Lesion Glycolysis

TMTV: Total Metabolic Tumor Volume

A.INTRODUCTION

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le plus fréquent des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte (LNH), représentant environ 30 à 40% des LNH diagnostiqués dans le monde. L'addition du rituximab à la chimiothérapie par CHOP a nettement amélioré le devenir des patients. Néanmoins, 30% des patients seront réfractaires au traitement par R-CHOP ou présenteront une rechute précoce [1, 2]. Ces patients à haut risque d'échec du traitement ne sont pas bien sélectionnés par les facteurs pronostiques classiques, comme l'International Prognostic index (IPI). De nouveaux facteurs pronostiques sont donc nécessaires afin d'identifier précocement ces patients qui pourraient bénéficier d'une stratégie thérapeutique alternative.

La Tomodensitométrie par Emission de Positron couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM) au 18-Fluorodeoxyglucose (FDG) est aujourd'hui recommandée comme le meilleur outil d'imagerie pour les LBDGC. Plus sensible que la TDM pour détecter les lésions ganglionnaires et extra ganglionnaires, elle est utilisée en routine clinique pour le bilan d'extension. Elle est aussi recommandée en fin de traitement pour évaluer la réponse [3, 4].

Des études rétrospectives ont suggéré qu'une évaluation précoce par TEP (après 2 ou 4 cures de chimiothérapie) permettait de prédire le devenir des patients. Selon les critères de Deauville, échelle visuelle semi quantitative, une TEP est considérée comme positive si la fixation est supérieure au bruit de fond hépatique (score 4) [3]. Cette positivité est un facteur pronostique négatif. L'évaluation de la réponse par une méthode quantitative, la mesure du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, est plus reproductible et présente une meilleure valeur prédictive positive [5, 6]. Ces résultats ont été confirmés sur une large cohorte prospective de 853 patients, incluant 605 LBDGC [7].

D'autres paramètres quantitatifs mesurés sur la TEP/TDM au diagnostic, permettant d'estimer la masse tumorale totale comme le Volume Métabolique Tumoral Total (TMTV) ou le Total Lesion Glycolysis (TLG), semblent être des facteurs pronostiques intéressants, supérieurs au Bulk dans cette maladie souvent disséminée. Chez 114 patients atteints d'un LBDGC [8], un $\text{TMTV} \geq 550 \text{ cm}^3$ était significativement associé à une survie globale inférieure (SG à 3 ans = 60% vs 87% pour le groupe $\text{TMTV} < 550 \text{ cm}^3$).

La combinaison de données d'imagerie TEP avec des données cliniques, biologiques et moléculaires pourrait permettre d'établir de nouveaux modèles pronostiques. Ainsi, H. Lanic *et al.* [9] ont montré que l'analyse des profils d'expression génique ABC/GCB couplée à la réponse précoce évaluée par TEP grâce au deltaSUVmax permettait de séparer les patients en 3 catégories de risque. De même, l'expression de BLC2 combinée à la réponse métabolique précoce identifiait un groupe de patients de mauvais pronostic (BLC2 positif et répondeur lent) avec une survie sans progression à 3 ans de 43% versus 84% pour les patients BLC2 négatif et répondeurs rapides [10].

L'analyse quantitative de la TEP initiale combinée aux données moléculaires pourrait elle aussi permettre de stratifier les patients dès le diagnostic.

L'objectif de ce travail a donc été d'étudier l'intérêt pronostique des paramètres quantitatifs de la TEP/TDM pré thérapeutique, notamment le volume métabolique tumoral total (TMTV), et leur valeur ajoutée par rapport aux données moléculaires initiales (notamment le phénotype ABC/GCB et la surexpression de MYC) chez des patients atteints d'un LBDGC.

Le présent travail a été réalisé dans le cadre de ma thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Nous avons choisi de le présenter sous la forme d'un article.

Cet article est présenté dans son format intégral, en anglais, tel qu'il sera soumis à l'issue de la soutenance.

Les deux premières parties de la thèse abordent des points qui ne peuvent être détaillés dans l'article original :

- La première partie apporte des précisions sur la classification des LBDGC, précise les différents facteurs pronostiques décrits et expose la technique utilisée pour obtenir le phénotype ABC/GCB dans ce travail.
- La deuxième partie développe la méthode de mesure du volume métabolique tumoral total utilisée dans cette étude.

Ce travail a fait l'objet d'une présentation affichée aux premières Journées Francophones de Médecine Nucléaire, qui ont eu lieu à la Rochelle du 28 au 31 mai 2015.

Le résumé de ce travail a par ailleurs été soumis au 57^{ème} congrès de l'American Society of Hematology qui se tiendra du 5 au 8 décembre 2015 à Orlando, Etats Unis.

B. LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES

I. Classification des LBDGC

Les lymphomes agressifs sont issus de la prolifération clonale de cellules lymphoïdes B.

Ils comportent plusieurs entités dont la plus fréquente est le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC), qui représente environ 30 à 40% des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte.

Les LBDGC forment un groupe de lymphomes hétérogènes, sur le plan clinique, histologique et moléculaire. Bien que certains sous types aient été clairement identifiés (comme le lymphome B primitif du médiastin ou le lymphome B cérébral primitif...), la majorité des LBDGC reste regroupée dans la catégorie lymphome B diffus à grandes cellules sans spécification (NOS pour *not otherwise specified*).

A l'intérieur de ce groupe, la classification OMS 2008 (Organisation Mondiale de la Santé) [11] propose d'individualiser ces entités en prenant en compte leurs caractéristiques histologiques, moléculaires ou immunohistochimiques (tableau 1).

Sur le plan morphologique, la cellule lymphomateuse dépend du stade de différenciation de la cellule normale d'origine. Ainsi, une cellule s'étant engagée dans une voie néoplasique lorsqu'elle était au stade centroblaste gardera certaines caractéristiques de cette étape. Les variants morphologiques les plus communs sont centroblastique (le plus fréquent), immunoblastique et anaplasique.

Sur le plan moléculaire, on distingue au moins 2 profils génétiques différents, liés à des stades de différenciation B (figure 1) :

- GCB « germinal center B-cell like » : pour les cellules ayant un profil d'expression proche des lymphocytes B normaux du centre germinatif (comme *BCL-6*, *CD10*).
- ABC « activated B-cell like » : pour les cellules exprimant des gènes surexprimés en cas d'activation *in vitro* des lymphocytes B (tels que *BCL-2*) et des gènes de différenciation plasmocytaire (*MUM-1*, *FOXP1* ou *XBP-1*).

Historique des phénotypes ABC/GCB

Ces deux signatures moléculaires ont été décrites pour la première fois en 2000 par Alizadeh *et al* [12], grâce à l'utilisation d'une puce à ADN, nommée lymphochip et aux profils d'expression de 375 gènes.

En 2002, Rosenwald *et al* [13], sur une série de 240 DLBCL ont restreint la signature à une centaine de gènes.

Puis en 2003, Wright *et al* [14] ont réduit la signature moléculaire à 27 gènes.

Néanmoins, ces techniques de profils d'expression génique utilisant des échantillons tumoraux frais ou congelés ne sont pas applicables en routine clinique.

D'autres méthodes d'analyse des profils d'expression génique sont en cours d'évaluation afin de la rendre moins onéreuse, plus rapide et réalisable à partir d'ARN extraits de paraffine. Récemment l'équipe UMR 918 (Pr F. Jardin), a mis en place une nouvelle technique d'analyse d'expression génique validée sur une cohorte de 135 patients (RT-MLPA : Rapid Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Assay) [15].

Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS)

Common morphologic variants

- Centroblastic
- Immunoblastic
- Anaplastic

Rare morphologic variants

Molecular subgroups

- Germinal centre B-cell-like (GCB)
- Activated B-cell-like (ABC)

Immunohistochemical subgroups

- CD5-positive DLBCL
- Germinal centre B-cell-like (GCB)
- Non-germinal centre B-cell-like (non-GCB)

Diffuse large B-cell lymphoma subtypes

- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the CNS
- Primary cutaneous DLBCL, leg type
- EBV positive DLBCL of the elderly

Other lymphomas of large B cells

- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- DLBCL associated with chronic inflammation
- Lymphomatoid granulomatosis
- ALK-positive LBCL
- Plasmablastic lymphoma
- Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
- Primary effusion lymphoma

Borderline cases

- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

Table au 1 : Classification OMS 2008 des lymphomes B diffus à grandes cellules

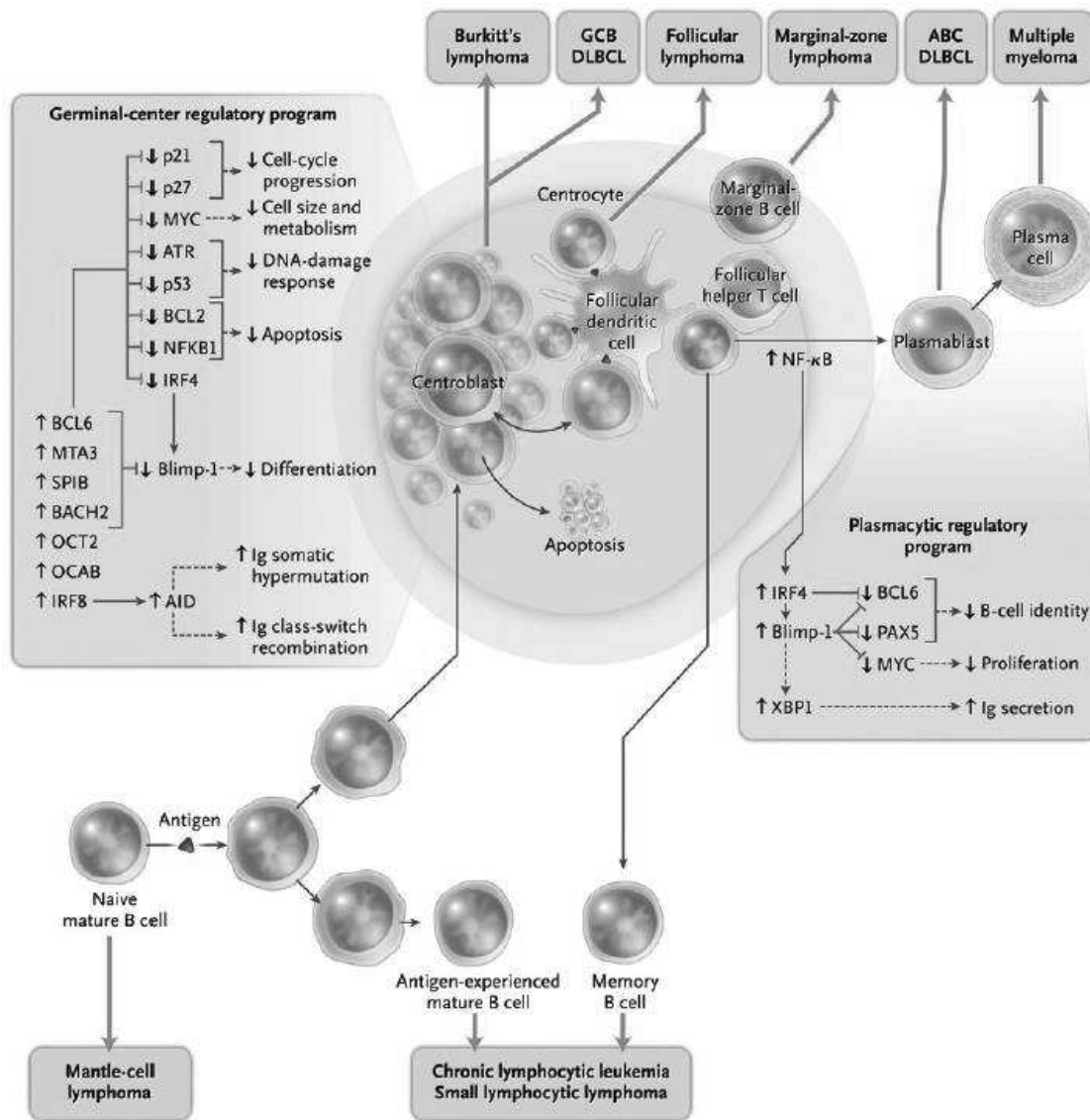


Figure 1. Lymphogenèse des LBDGC. Les caractéristiques des cellules lymphomateuses dépendent du stade de développement de la cellule normale dont elles sont issues. Elles dépendent également des anomalies moléculaires responsables de la transformation maligne et de la localisation de cette cellule d'origine [16]

II. Facteurs pronostiques

La survie globale des LBDGC à l'ère du Rituximab est d'environ 80% à 5 ans [17].

L'**International Prognostic Index (IPI)** est le marqueur pronostique clinique le plus utilisé par les cliniciens depuis 1993. Il permet de répartir les patients en différents sous-groupes (risque : faible, intermédiaire faible, intermédiaire haut et haut risque) à partir des facteurs suivants : le taux de LDH (lactate déshydrogénase), l'âge, le stade d'*Ann Arbor*, le *Performans Status* (PS) et le nombre de sites extra-ganglionnaires atteints. Cependant, parmi chacun de ces sous-groupes, des différences considérables en termes de survie sont constatées suggérant qu'il existe d'autres marqueurs pronostiques non pris en compte par les critères de l'IPI.

Le développement de la cytogénétique, de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence d'autres facteurs pronostiques, notamment :

- **La surexpression de BCL2**

Protéine antiapoptotique, sa surexpression serait de mauvais pronostic.

- **La surexpression de MYC**

Des anomalies (notamment des translocations) sont responsables de la surexpression du gène *MYC* permettant la synthèse de la protéine MYC à un taux très élevé, régulant de nombreux gènes responsables de la lymphomagenèse (figure 2).

- **Le phénotype ABC/GCB**

La corrélation du profil d'expression génique avec la survie a permis d'identifier le profil ABC comme un facteur de mauvais pronostic. Dans un premier temps chez des patients traités par CHOP, Wright *et al* retrouvent un taux de survie globale à 5 ans de 26% pour les ABC versus 62% pour les GCB. Puis en 2008, chez des patients traités par R-CHOP, Jais *et al*. [18] et Lenz *et al* [19] confirment l'impact pronostique négatif du phénotype ABC.

L'étude des profils d'expression génomique est onéreuse, non standardisée, et réservée à la recherche.

Compte tenu de l'impact pronostique du phénotype ABC/GCB, plusieurs profils immunohistochimiques ont été proposés comme prédicteurs du profil génétique.

L'algorithme de Hans [20] est le plus fréquemment utilisé et propose de classer les tumeurs en fonction de l'expression protéique de Bcl-6, CD10 et MUM1 (Figure 3). Cependant, leurs correspondances avec le profil d'expression génique ne sont pas toujours exactes [21], et certaines études n'ont pas retrouvé la corrélation pronostique [22-24].

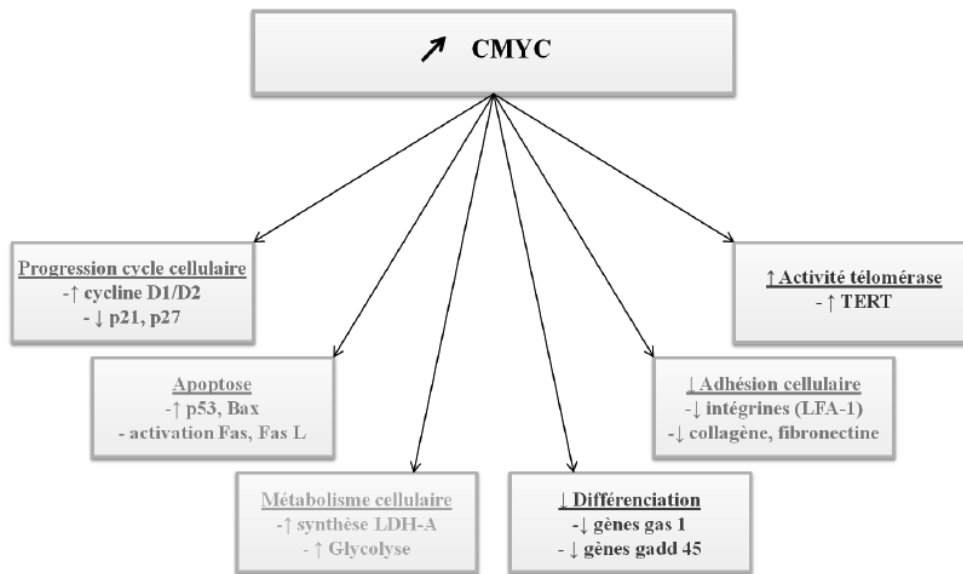


Figure 2 : Conséquences directes et indirectes de la surexpression du gène C-MYC

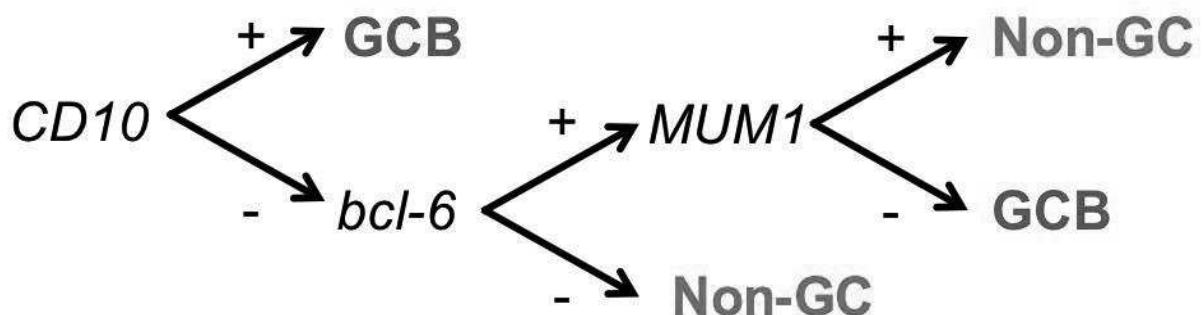


Figure 3 : Algorithme de Hans

III. Détermination du profil ABC/GCB

Dans ce travail, l'analyse des profils d'expression génique (GEP) a été effectuée par technique DASL (cDNA-mediated Annealing, Selection, Ligation and extension, Illumina®) à partir de tissu frais puis congelé.

Le phénotype ABC/GCB a été déterminé grâce à l'étude de 18 gènes (décrits par Wright), 11 gènes de la signature ABC, 7 gènes de la signature GCB.

Description de la technique DASL : (figure 4)

Cette technique a été développée dans le cadre d'un travail de thèse d'Hélène Lanic [25] dans notre centre.

1. RT-PCR

L'ARN total de chaque échantillon a été converti en ADNc.

2. Hybridation

Des oligonucléotides spécifiques de chaque gène d'intérêt vont se lier aux ADNc correspondants.

3. Sélection

Les complexes ADNc/oligonucléotides vont s'hybrider sur des billes magnétiques couplées à de la streptavidine. Les oligonucléotides et les ADNc non ou mal hybridés vont être éliminés par rinçage.

4. Extension et Liaison

Une ADN polymérase va procéder à l'extension des complexes cDNA/oligonucléotides, puis une ligase va souder les produits d'extension avec les oligonucléotides pour obtenir des molécules doubles brins.

5. PCR universelle

Les produits de liaison vont ensuite être amplifiés par PCR à l'aide d'amorces universelles couplées à un fluorochrome.

6. Hybridation finale et analyse des résultats

Les produits d'amplification vont s'hybrider sur des cylindres en verre comprenant un code barre spécifique de chaque gène étudié, et une séquence artificielle permettant l'hybridation des produits de PCR sur les cylindres correspondants. L'intensité de fluorescence mesurée sur chaque cylindre est proportionnelle à la quantité d'ARNm initialement présente dans l'échantillon tumoral et reflète le niveau d'expression du transcrit.

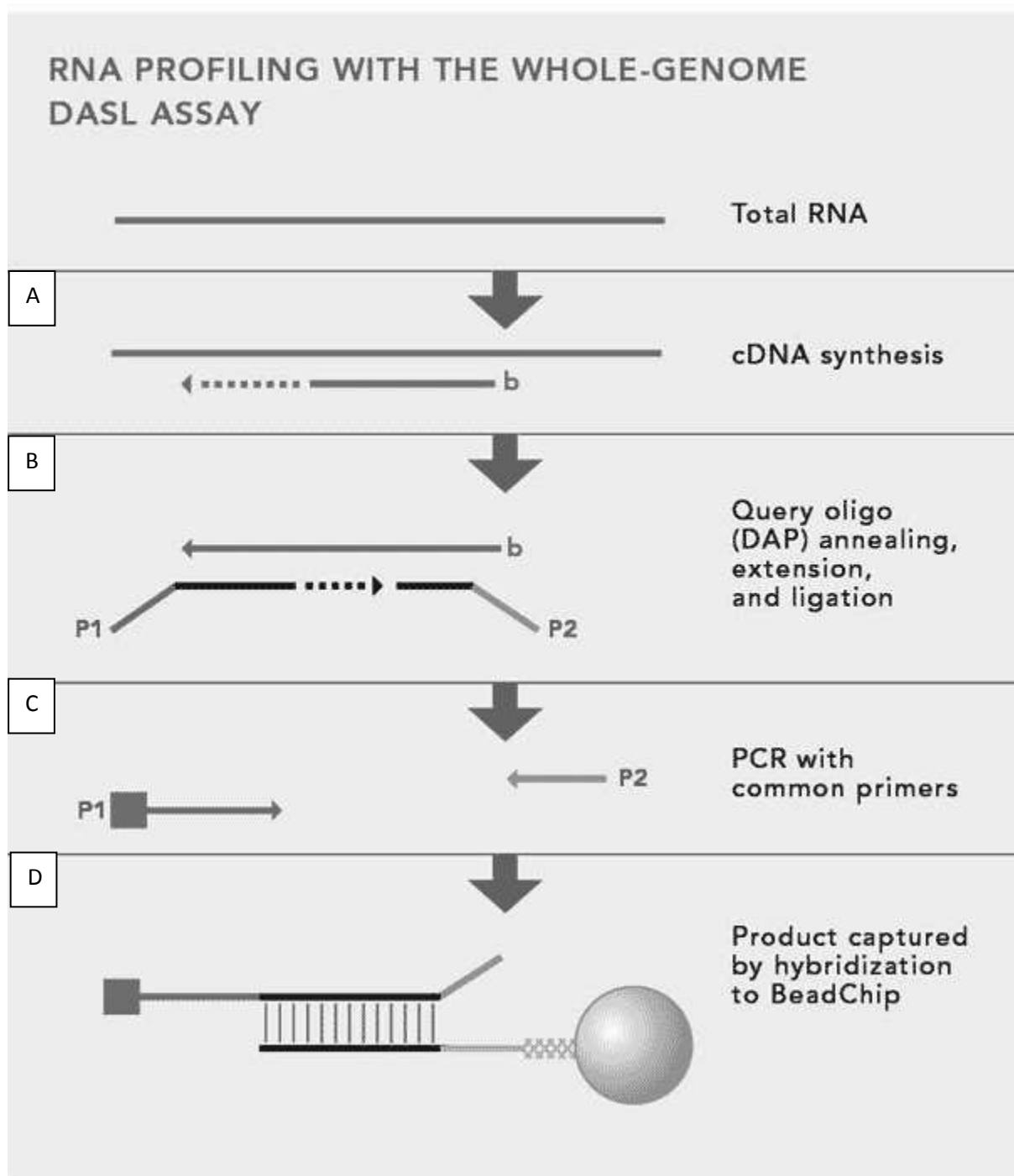


Figure 4: Description de la technique DASL (cDNA-mediated Annealing, Selection, Ligation and extension, Illumina®).

A. RT-PCR

B. Hybridation, extension, et liaison,

C. Amplification par PCR universelle à l'aide d'amorces couplées à un fluorochrome

D. Hybridation finale et analyse des résultats

C.MESURE DU VOLUME METABOLIQUE

I. Introduction

La segmentation est un processus visant à décomposer l'image en zones homogènes au sein de régions ou de volumes d'intérêt (ROI ou VOI). Une ROI ou VOI sont alors définies comme un ensemble de pixels ou voxels qui partagent une caractéristique commune comme l'intensité, la couleur, la texture.

En TEP-TDM la délimitation des hyperfixations pathologiques permet de définir le volume tumoral fonctionnel exprimant la captation du traceur par le tissu tumoral. On appelle volume métabolique tumoral (MTV) le volume délimité sur la TEP-TDM au 18 FDG.

Le volume métabolique tumoral total (TMTV) correspond à la somme des volumes de toutes les lésions tumorales.

II. Méthodes de segmentation

Il existe plusieurs types de méthodes pour calculer ce volume.

- La méthode visuelle (contourage manuel)

Elle est peu utilisée car elle dépend très fortement de la saturation des images, des seuils utilisés pour les visualiser, de la gamme de couleurs. Elle est donc peu reproductible. Plus l'activité est importante plus la masse paraît grosse avec donc une tendance à la surestimation des volumes importants. Inversement, lorsque la lésion est peu fixante, il existe une tendance à une sous-estimation du volume (figure 5).

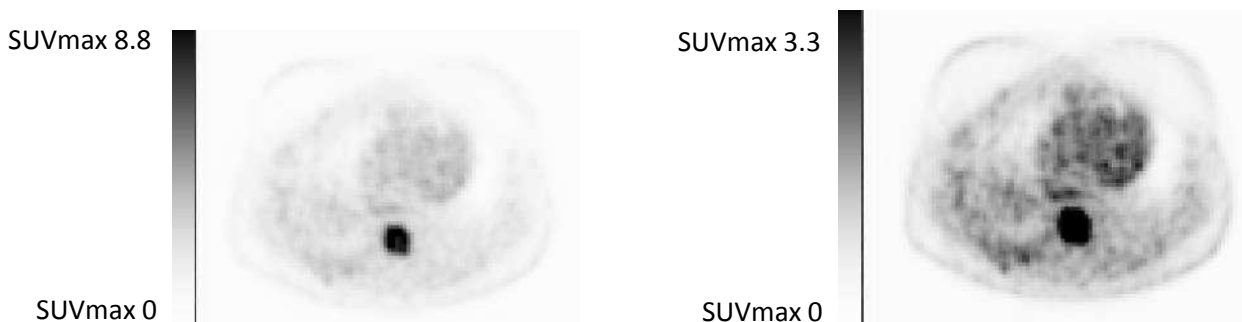


Figure 5 : Coupe axiale d'image TEP, avec 2 seuillages d'échelle de SUV différents.

- Les méthodes par seuillage

Ce sont les méthodes les plus couramment utilisées. Il s'agit d'utiliser un seuil d'intensité de captation au-dessus duquel tout voxel est considéré comme appartenant au volume tumoral.

Il s'agit le plus souvent d'un seuil fixe, soit égal à une valeur numérique soit défini à partir du SUVmax.

○ *seuillage égal à une valeur numérique, e.g. SUV>2,5*

Cette méthode pose le problème de la reproductibilité des SUV d'une machine à l'autre, du risque d'intégration dans le volume de structures dont la captation est physiologique mais aussi de la dépendance du SUV au volume tumoral (effet de volume partiel).

○ *seuillage défini à partir du SUVmax*

Un pourcentage fixe de la valeur maximale du SUV au sein de la lésion tumorale (très souvent 41% du SUVmax) détermine les voxels qui seront intégrés ou non au volume. Cette technique est reproductible mais le seuil doit être optimisé en fonction du rapport signal sur bruit et de la taille de la lésion pour refléter le volume métabolique.

Si cette technique utilisant un seuil fixe du SUVmax a l'avantage de la reproductibilité, elle ne mesure qu'une partie du volume métabolique, celle comprise entre le SUVmax et le seuil. C'est donc plus un index du volume métabolique. Cet index exprime la fraction de la masse tumorale dont l'intensité de captation du FDG est la plus importante.

A partir du volume, on peut calculer le Total Lesion Glycolysis (TLG), qui permet de pondérer le volume mesurée par l'intensité moyenne de captation du FDG exprimée par son SUVmoyen, pour obtenir un index de l'activité glycolytique.

$$TLG = \sum MTV_L \times SUV_{mean_L}$$

○ *seuillage adaptatif*

Cette méthode corrèle le seuil à appliquer au rapport d'activité entre la tumeur et les tissus environnants. Elle nécessite au préalable une analyse sur des fantômes afin d'adapter la méthode aux paramètres de la machine et des reconstructions utilisées. Propre à chaque centre, elle peut donc difficilement être utilisée dans des études multicentriques.

III. Choix de la méthode de segmentation

Les guidelines de l'European Association of Nuclear Medicine, préconisent d'utiliser la méthode par seuillage à partir du SUVmax, avec un seuil à 41% du SUVmax pour les tumeurs solides [26].

Ce seuil a été appliqué aux lymphomes et sa reproductibilité dans la mesure du MTV a été validée dans le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome de Hodgkin et les lymphomes T périphériques sur plusieurs stations de travail différentes (Keosys®, GE®, Dosisoft®) [27-29].

L'utilisation de ce seuil comporte quelques limites car il sous-estime la taille des masses à très haut SUVmax et surestime le volume des petites lésions tumorales.

Il constitue néanmoins un index reproductible du volume métabolique tumoral le plus actif et il est indispensable de garder le même seuil afin d'obtenir des mesures comparables.

Nous avons donc choisi d'utiliser dans ce travail le **seuillage à 41% du SUVmax** pour calculer le MTV.

IV. Console de traitement des images

Tous les volumes ont été mesurés sur la console Planet Onco v2.0, DOSISoft®, Cachan, France.

La reproductibilité de la mesure des VMT sur cette console a été évaluée sur une population de 50 lymphomes T (travail effectué lors de mon mémoire de DES de médecine nucléaire). Nous avons obtenu une très bonne concordance, avec un coefficient de corrélation de Lin $\rho=0.995$, IC 95= $0.992-0.997$.

V. Etapes de segmentation

La première étape consiste à sélectionner les lésions tumorales. Les VOI sont tracées autour des lésions, manuellement ou de manière semi automatique si elles sont à distance d'une hyperfixation physiologique comme les reins ou la vessie (trait bleu, figure 6).



Figure 6 : Images de fusion TEP/TDM en coupes axiale (A), coronale (B) et sagittale (C) et en Maximal intensity projection (D).

Puis on applique à l'intérieur des VOIs, de manière automatique, le seuillage choisi à 41% du SUVmax de chacune des VOIs. On obtient alors le volume métabolique (trait pointillé rouge, figure 7).



Figure 7 : Images de fusion TEP/TDM en coupes axiale (A), coronale (B) et sagittale (C) et Maximal intensity projection (D). La VOI rouge correspond au volume métabolique obtenu en appliquant un seuil à 41% du SUVmax à l'intérieur de la VOI bleue.

VI. Particularité des lésions extraganglionnaires

1. La rate

La rate peut être atteinte sous la forme de nodules, se traduisant par des foyers d'hyperfixations individualisables au sein du parenchyme. Comme pour les lésions ganglionnaires, des VOI autour de ces lésions focales étaient tracées afin d'en mesurer le volume métabolique (figure 8, A)

La rate peut également être envahie sous la forme d'une infiltration diffuse de l'ensemble du parenchyme, difficile à détecter sur un scanner. En TEP, elle se révèle par une hyperfixation diffuse de toute la rate, plus au moins homogène. Afin d'éliminer une hyperfixation d'origine réactionnelle, d'intensité plus modérée, nous avons considéré comme pathologique les hyperfixations diffuses supérieures à 1.5 fois le SUVmax hépatique (figure 8, B).

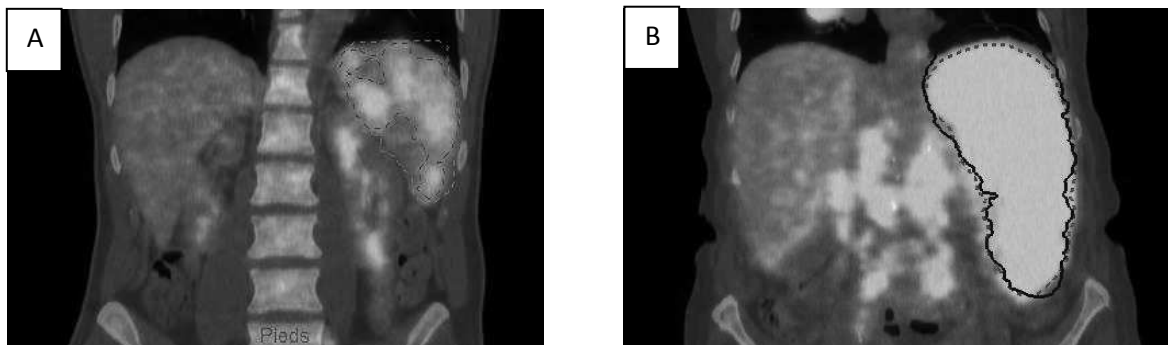


Figure 8 : Images de fusion TEP/TDM, en coupe coronale. Atteinte splénique focale (A) ou diffuse (B).

2. L'os

Les atteintes osseuses focales ont été incluses dans le volume, comme les autres atteintes focales extra-ganglionnaires (figure 9).

En revanche l'atteinte médullaire, traduite par une hyperfixation diffuse hétérogène de l'ensemble de la moelle hématopoïétique, est difficilement mesurable et surtout peu reproductible. Comme dans les études précédemment publiées, nous ne l'avons donc pas incluse dans le volume métabolique total.

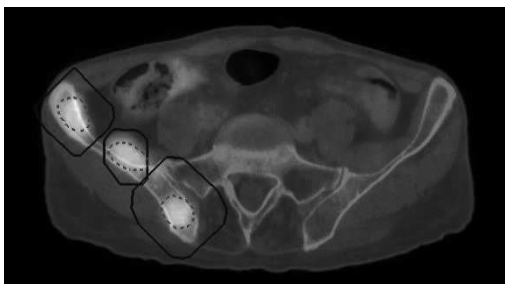


Figure 9 : Image de fusion TEP/TDM, en coupe axiale, trois lésions osseuses focales de l'aile iliaque droite.

VII. Limite

En cas de volumineuse masse incluant plusieurs lésions avec des SUV max qui diffèrent de plus de 10%, il faut isoler et segmenter chacune des masses séparément. Sinon, on peut sous-estimer le volume (exemple figure 10).

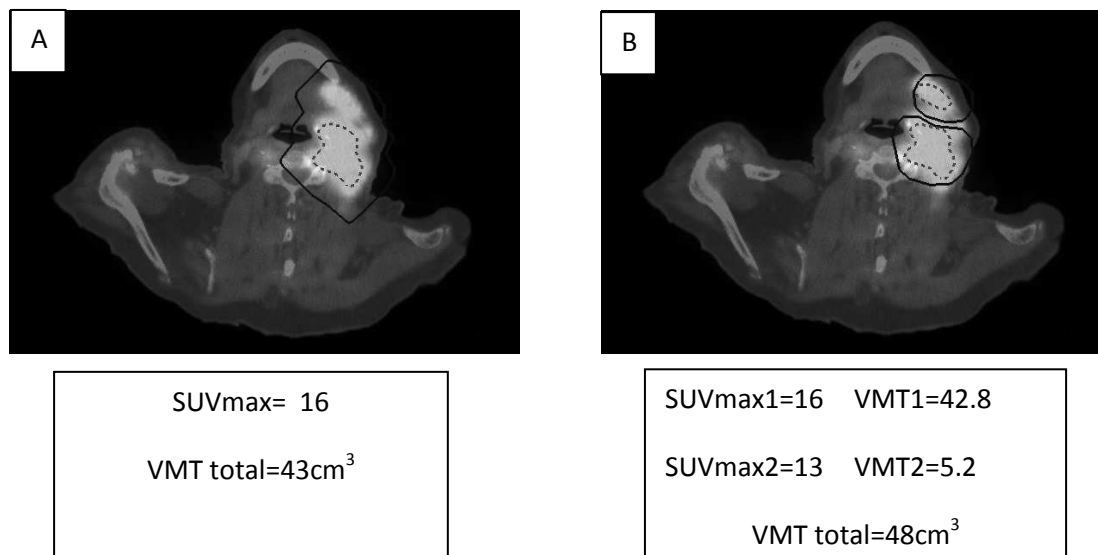


Figure 10 : Si on dessine une seule VOI (A) on obtient un volume un peu sous-estimé de 43cm³, du fait d'une valeur plus élevée de SUVmax dans l'une des 2 lésions ganglionnaires. On ne sélectionne que les pixels ayant un SUV compris entre le SUVmax (16) et 41% du SUVmax (6.65).

En revanche, si on dessine bien 2 VOIs (B), correspondant aux deux lésions ganglionnaires distinctes, on obtient alors un volume métabolique plus juste, de 48cm³.

VIII. Exemples de TMTV

Figure 11. Exemples de faibles masses tumorales ($TMTV \leq 300 \text{cm}^3$)

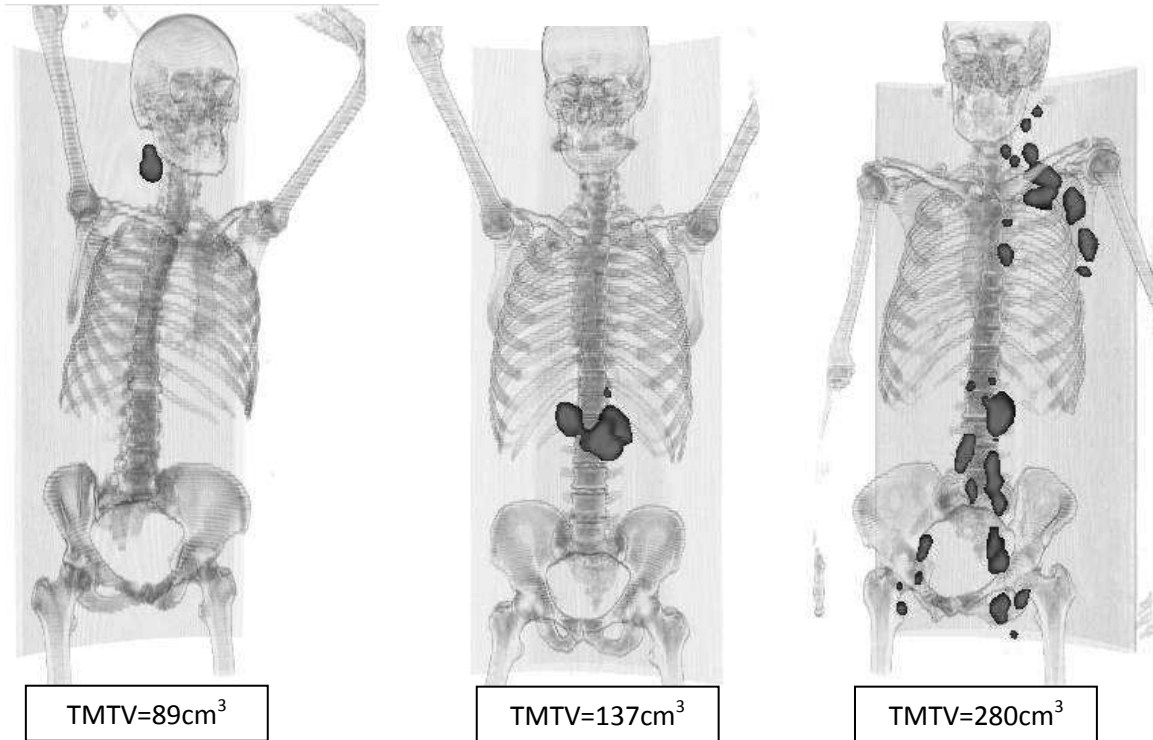
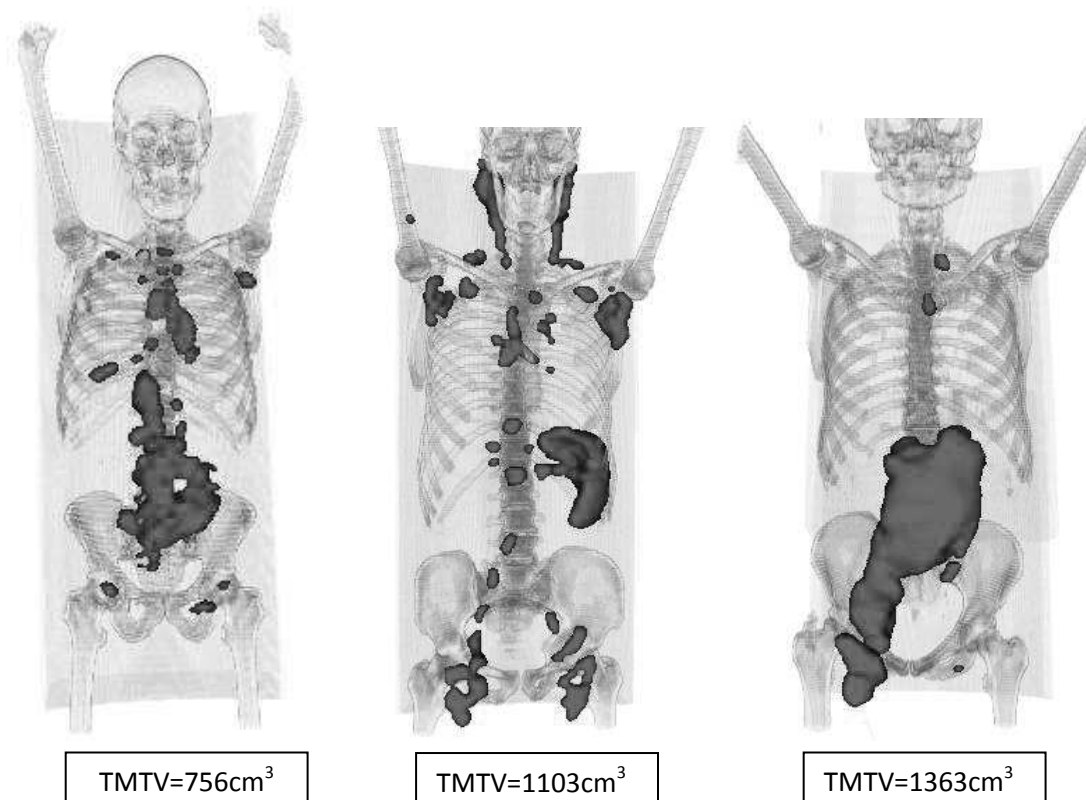


Figure 12 : Exemples de fortes masses tumorales ($TMTV > 300 \text{cm}^3$)



REFERENCES

1. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, et al: **Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, **23**:5027-5033.
2. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, et al: **Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte.** *Blood* 2010, **116**:2040-2045.
3. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, et al: **Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014, **32**:3048-3058.
4. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, et al: **Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, **23**:4652-4661.
5. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot JN, Rahmouni A, Meignan M: **Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis.** *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007, **48**:1626-1632.
6. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Vera P, Tilly H, Siegel BA, Gallamini A, Casasnovas RO, Haioun C: **An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013, **40**:1312-1320.
7. Duehrsen U HA MS, Hertenstein B, Kotzerke J, Mesters R, Franzius F, Kroschinsky F, Weckesser M, Franzke A, Bengel F, Dürig J, Matschke J, Pöppel T, Rekowski T, Ose C: **Positron Emission Tomography (PET) Guided Therapy of Aggressive Lymphomas – a Randomized Controlled Trial Comparing Different Treatment Approaches Based on Interim PET Results (PETAL Trial) 56th ASH Annual meeting.** *Blood* 2014, **391**.
8. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas RO, Biggi A, Gallamini A, Siegel BA, Cashen AF, Vera P, et al: **Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, **41**:2017-2022.
9. Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquenot JM, Cornic M, Maingonnat C, Bertrand P, Clatot F, Bohers E, Stamatoullas A, et al: **Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma.** *Leukemia & lymphoma* 2012, **53**:34-42.
10. Copie-Bergman EI, J.Moroch, H.Tilly, M.Meignan, C.Haioun: **BCL2 protein expression combined with early 18Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography response allows improved stratification of large B-cell lymphoma patients.** *Hematological oncology* 2013, **31 (Suppl.1)**: 151-200.
11. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al: **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.** *Lyon, France: IARC Press* 2008.

12. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, et al: **Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling.** *Nature* 2000, **403**:503-511.
13. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltzane JM, et al: **The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma.** *The New England journal of medicine* 2002, **346**:1937-1947.
14. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM: **A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003, **100**:9991-9996.
15. Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C, Marchand V, Cornic M, Jais JP, Figeac M, Picquenot JM, Molina TJ, Fest T, et al: **Accurate Classification of Germinal Center B-Cell-Like/Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Simple and Rapid Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Assay: A CALYM Study.** *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2015.
16. Lenz G, Staudt LM: **Aggressive lymphomas.** *The New England journal of medicine* 2010, **362**:1417-1429.
17. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Ardeshtna KM, Radford JA, McMillan A, et al: **Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles.** *Lancet* 2013, **381**:1817-1826.
18. Jais JP, Haioun C, Molina TJ, Rickman DS, de Reynies A, Berger F, Gisselbrecht C, Briere J, Reyes F, Gaulard P, et al: **The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab.** *Leukemia* 2008, **22**:1917-1924.
19. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, Xu W, Tan B, Goldschmidt N, Iqbal J, et al: **Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas.** *The New England journal of medicine* 2008, **359**:2313-2323.
20. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Muller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, et al: **Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray.** *Blood* 2004, **103**:275-282.
21. Rayman N, Lam KH, van der Holt B, Koss C, Veldhuizen D, Budel LM, Mulder AH, Verdonck LF, Delwel R, de Jong D, et al: **Prognostic relevance of immunohistochemical subclassification of diffuse large B-cell lymphoma in two prospective phase III clinical trials.** *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2011, **11**:23-32.
22. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, Gonzalez-Barca E, Mercadal S, Mate JL, Sancho JM, Arenillas L, Serrano S, Escoda L, et al: **Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy.** *Blood* 2011, **117**:4836-4843.
23. Gu K, Weisenburger DD, Fu K, Chan WC, Greiner TC, Aoun P, Smith LM, Bast M, Liu Z, Bociek RG, et al: **Cell of origin fails to predict survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation.** *Hematological oncology* 2012, **30**:143-149.
24. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirschaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, et al: **The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**:4079-4087.

25. Lanic H: **Valeur pronostique du profil d'expression génique et du PET SCAN dans les lymphomes diffus à grandes cellules de phénotype B.** *Thèse d'exercice pour le diplôme d'état en médecine-Faculté de médecine de Rouen* 2011.
26. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, et al: **FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010, **37**:181-200.
27. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, Masset H, Itti E, Gobbi PG, Merli F, Versari A: **Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, **41**:1113-1122.
28. Cottreau AS BS, Broussais, Casasnovas O, Kanoun S, Roques M, Charrier N, Bertrand S, Delarue R, Bonnet C, Hustinx R, Gaulard P, de Leval L, Vera P, Itti E, Mounier N, Haioun C, Tilly H, Meignan M: **Pronostic value of Baseline Metabolic Tumor Volume (MTV0) measured on FDG PET/CT in patients with peripheral T-cell Lymphoma (PTCL), 13-ICML Oral Presentations.** *Hematological oncology* 2015, **33**:100–180. doi: 10.1002/hon.2227.
29. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, Toubeau M, Ferrant E, Brunotte F, Casasnovas RO: **Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, **41**:1735-1743.

D.ARTICLE

Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B cell lymphoma.

KEY WORDS:

Diffuse large B cell lymphoma

PET/CT

Metabolic tumor volume

Molecular profile

ABC/GCB signature

I. Abstract

Introduction: Our study investigated the prognostic impact of baseline total metabolic tumor volume (TMTV) and their added value to molecular characteristics (ABC/GCB status, MYC overexpression) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Methods: 81 patients with newly diagnosed DLBCL from 2003 to 2009, who underwent a 18F-FDG PET/CT before Rituximab and CHOP/CHOP-like regimen were enrolled. TMTV was computed by summing the metabolic volumes of all nodal and extranodal lesions obtained using the 41% SUVmax thresholding method. According to the gene expression profile, determined using DASL (cDNA-mediated Annealing, Selection, Ligation and extension) technology, a subset of 57 patients was classified in GCB or ABC subtypes and MYC overexpressed. Optimal cut points were determined by X-tile® and ROC analysis.

Results: With a median age of 66years, 80% of the patients were stage III/IV. With a median follow-up of 64 months, the 5y-PFS and OS were 60% and 63% in the whole population. Median pre-therapy TMTV was 320 cm³ (25th-75th percentiles 106-668 cm³). Using a cut off of 300cm³, patients with a high TMTV (n=43) had a 5 y-PFS and OS of 43% and 46% compared with 76% and 78% for patients with a low TMTV (p=0.0023, p=0.0047). As expected, ABC status was associated with a worse outcome (5y-PFS:38% vs. 70%, p=0.019, 5y-OS:37% vs 73%, p=0.0046). In multivariate analysis, TMTV and cells of origin were independent prognostic factors for PFS (p=0.028 and p=0.038 respectively) and OS (p=0.035 and p=0.013). Combining these two factors, TMTV allowed a better risk sub-stratification of ABC/GCB patients, on PFS (p=0.013) and OS (p=0.0036): GCB patients with small TMTV vs high TMTV (5y-PFS and OS of 87% and 86% vs 53% and 60%); ABC patients with small TMTV vs high TMTV (5-PFS and OS of 50% and 60% vs 30% and 23%). Overexpression of MYC is also predictor of outcome (p=0.0032, for PFS, p=0.0004 for OS). Combining MYC with TMTV provided an added prognostic value by splitting the population in 3 risk groups: MYC negative and low TMTV, MYC negative and high TMTV, and MYC positive whatever TMTV: 5y-PFS of 93%, 45% , 30% ; 5y-OS of 93%, 55%, 30%, p=0.0011 and p=0.0005 respectively.

Conclusion: The addition of TMTV improves the risk stratification of ABC/GCB subtypes and MYC expression. The combination of molecular and imaging characteristics at diagnosis could lead to a more accurate selection of patients, in order to increase tailor therapy.

II. Introduction

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most frequent non Hodgkin lymphoma (NHL), making up about 30% to 40% of diagnoses of NHL worldwide. The addition of rituximab to the CHOP backbone has improved the outcome of patients with DLBCL, from 45% 5-year PFS to 60% [1-3]. However, despite these improvements, over 30% of patients treated with R-CHOP or R-CHOP like chemotherapy will not respond or will relapse with resistant disease [4], with a majority of patients succumbing to their disease [1-3]. These patients with a high risk of treatment failure or relapses cannot be selected accurately by the classic prognostic factors, which have not much evolved since the establishment of the IPI. New prognostics factors are needed at diagnosis, to identify these high-risk patients, who could benefit from an alternative therapeutic strategy.

FDG-PET/CT is now recommended as the best imaging tool in DLBCL and is used routinely for staging and response assessment [5]. Prospective [6] and retrospective [7-9] studies have suggested that end treatment and early PET could be used as good prognosticators of outcome and new PET metrics derived from baseline PET are under investigation as biomarkers. In this regard, the baseline Total Metabolic Tumor Volume (TMTV) and the Total Lesion Glycolysis (TLG), allowing an estimate of tumor burden and metabolism, appeared to be promising and at least two retrospective studies have shown that a high TMTV was significantly associated with a worse PFS and/or OS [10, 11].

The Gene expression profiling (GEP) of DLBCL tumors has also been reported as a prognostic factor. Indeed examination of DLBCL tumors has revealed their molecular heterogeneity resulting in the identification of two distinct subtypes [12]: those with gene expression reminiscent of germinal center (the GCB group) and those with gene expression similar to activated B cells (the ABC group). The cell of origin (COO) phenotype has been demonstrated as a strong prognostic biomarker by different assays. Patients with GCB subtype have significantly better clinical outcome than those with an activated B-cell phenotype [12-14]. Similarly, DLBCL with MYC overexpression is usually considered as a subgroup with aggressive behavior and poor outcome. Therefore molecular data, COO and MYC overexpression, are potentially predictive biomarkers that will be used to guide clinical management, although their assessment by gene expression profiling is not used routinely yet. The combination of these two prognosticators FDG-PET/CT and gene expression profiling

has been recently investigated and our group has suggested that the response to treatment evaluated by interim PET combined with molecular profile could gain some interest in risk stratification [15].

The aim of the present study was to investigate the prognostic impact of baseline PET/CT metrics, including total metabolic tumor volume (TMTV) in patients with newly diagnosed DLBCL and their added value to molecular characteristics (including ABC/GCB status, MYC overexpression).

III. Materials and methods

1. Study population

This retrospective analysis included 81 consecutive patients diagnosed with DLBCL between October 2004 and January 2009, with the following inclusion criteria: to have a baseline 18-FDG PET/CT and to be treated by front-line R-CHOP or R-ACVBP regimen. DLBCL was confirmed in all patients by a histopathological review.

Tumor RNA at the time of diagnosis was available for a subset of 57 patients. The expression profile of 18 GCB/ABC related genes, previously defined by Wright and colleagues [16], were determined from frozen tissues using DASL (cDNA-mediated Annealing, Selection, Ligation and extension) technology. According to the gene expression profile (GEP), patients were classified as GCB or ABC subtype. In addition to the Cell of origin (COO) signature, MYC and BCL2 expression were also assessed, as part of the DASL gene set expression analysis. Biological and interim PET data from these patients have been previously published [15].

The study was conducted in accordance with the precepts of the Helsinki declaration and received approval by our institutional scientific committee with a waiver of informed consent due to its retrospective nature.

2. PET/CT parameters

All patients underwent FDG-PET before the onset of chemotherapy. They were asked to fast for at least 6 hours before the injection of ¹⁸F-FDG and to have blood glucose under 11mmol/L. PET data were acquired for the mid-thigh toward the base of the skull, 60-70 minutes after injection of a weight adjusted dose of 4-5 MBq/kilogram, on a Biograph 16 integrated PET CT scanner (Biograph Sensation 16; Siemens, Knoxville, TN)..

Quantitative parameters were computed by a nuclear medicine physician (ASC) blinded to patient outcome, on semiautomatic software, Planet Onco, version 2.0; DOSISoft. Lesions were identified by visual assessment with PET/CT images scaled to a fixed SUV display and color table. Several parameters were measured: (1) TMVT was obtained by summing the metabolic volumes of all nodal and extranodal lesions. This method used the 41% SUVmax threshold method, as recommended by European Association of Nuclear Medicine (EANM), and because of its high inter-observer reproducibility already described in lymphoma [17]. A volume of interest (VOI) was set around each lesion (node or organ involvement) as previously described [10, 17, 18]. Bone marrow involvement was included in volume measurement only if there was focal uptake. Spleen was considered as involved if there was focal uptake or diffuse uptake higher than 150 % of the liver background; (2) The total lesion glycolysis (TLG) was the sum of the product of the metabolic volume of each local tumor times its SUVmean ($TLG = \sum MTVL \times SUV_{meanL}$); (3) The patient SUVmax was the highest SUVmax measured in the tumor sites.

3. Statistical analysis

The threshold to determine optimal cut-off values of the quantitative parameters for survival prediction was tested by Receiver Operating Curve (ROC) and by X-tile® analysis. Overall Survival (OS) and PFS were defined according to the revised NCI criteria [19]. Survival functions were estimated using the Kaplan-Meier (KM) method and compared using the log-rank test. Multivariate analyses were performed using a Cox proportional-hazards model. Characteristics of population were compared between groups, using Fisher or Chi2 test appropriately. Differences between the results of comparative tests were considered significant if the two-sided p value was less than 0.05. Statistical analysis was conducted using MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium), and S-Plus7 software (Insightful, USA).

IV. Results

1. Patients characteristics

81 patients with a median age of 66 years (range 22-87 years) were enrolled: 80% had stage III/IV, 73% an elevated LDH, and 2/3 (67%) an IPIaa greater than 1. Median follow up was 64 months (7-129 months). Relapse occurred in 34 patients at a median of 11 months after diagnosis and 31 patients died at a median of 17 months. The 5y-PFS was 60% and the 5y-OS was 63% in the whole population.

60 patients were treated by R-CHOP chemotherapy regimen (including 5 R-mini CHOP) and 21 by R-ACVBP.

2. Baseline PET metrics

a. Total metabolic tumor volume (TMTV)

In the whole population, the mean TMTV was 471 cm³ (median 320 cm³, 25th-75th percentiles 106-668 cm³). X-stile® and ROC analysis revealed that the optimal TMTV cut-off value was 300 cm³ for both estimating PFS and OS. Areas under the raw (AUC) ROC curves were 0.69 (p=0.0012) for PFS and 0.68 (p=0.0037) for OS. The 300 cm³ cut-off value had a sensibility and a specificity of 73.5% and 63.8% for PFS and 74.2% and 62% for OS respectively.

A high TMTV (TMTV> 300cm³, n=43, 53%) was significantly associated with a worse outcome. The 5-year estimates of PFS was 42% in the high metabolic burden group compared with 75% in the low metabolic burden group (p=0.0023, HR=3.0). Patients with a high TMTV had a 5-year OS of 46% whereas 78% for patients with a low TMTV (p=0.0047, HR=3.0).

Patients with a high TMTV had a more aggressive disease, with significantly more advanced stage (100%), Bulky disease (77%), and higher frequency of IPIaa>1 (93%), an elevated LDH level, and ECO>1 than patients with a low TMTV (table 1).

No significant difference between the distribution of ABC/GCB subtypes or MYC and BCL2 overexpression has been observed. No statistical difference of chemotherapy regimen was observed between these two groups of patients (table 1).

Table 1. Patient clinical characteristics for the whole population and stratified according to pretreatment total metabolic tumor volume (TMTV) with the 300cm³ cutoff.

Characteristics	Total Population n=81	Low tumor burden TMTV ≤ 300 cm ³ (n=38)	High tumor burden TMTV > 300 cm ³ (n=43)	p- value
Age >60 years	51 (63%)	24 (63%)	27 (63%)	NS
Female sex	37 (46%)	21 (55%)	16 (37%)	NS
ECOG 2-3	18 (22%)	3 (8%)	15 (35%)	0.008
Ann Arbor Stage III-IV	65 (80%)	22 (58%)	43 (100%)	<0.0001
Bone marrow biopsy involved *	14 (18%)	4 (11%)	10 (23%)	NS
Serum lactate Dehydrogenase >1N	59 (73%)	20 (53%)	39 (91%)	0.0004
Bulky disease (>10cm)	37 (46%)	4 (10%)	33 (77%)	<0.0001
IPIaa 2-3	54 (67%)	15 (39%)	40 (93%)	<0.0001
R-CHOP	60 (74%)	28 (74%)	32 (74%)	NS
ABC subtype*	27 (47%)	11 (42%)	16 (52%)	NS
MYC overexpression*	26 (45%)	10 (38%)	16 (51%)	NS
BCL2 overexpression*	12 (21%)	5 (19%)	7 (22%)	NS

*BMB data available for 77 patients and GEP for 57 patients.

b. Total lesion glycolysis

The median TLG was 3677 g/ml.cm³ (25th-75th percentiles 1066-6096). The ROC curve analysis showed an optimal cut-off value of 3904, for both PFS (AUC=0.7, p=0.0007) and OS (AUC=0.67, p=0.0042). A high TLG (>3904, n=36) was predictive of a higher disease progression rate (5-year PFS=41% vs. 72% for patients with low TLG, p=0.0016, HR=2.91) and a worse survival (5-year OS 45% vs 73%, p=0.014 HR=2.38). However TLG appeared less predictive of PFS and OS in univariate analysis compared to TMTV (table 2). In multivariate analysis including TMTV and TLG as covariables, only TMTV retained statistical significance (p=0.0041 for PFS, p=0.0075 for OS, table 3).

c. SUVmax

Median patient SUVmax was 18 (range: 4.6 to 45, 25th-75th percentiles 15.2-24.8). It was not related with outcome. No significant difference of SUVmax distribution has been found between patients with a high TMTV (median of 19.6, range 7.3-36.3) and patients with a low TMTV (median of 17, range 4.6-45).

Table 2. Univariate analysis (Logrank test) of the difference between Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) according to dichotomized total metabolic tumor volume (TMTV), total lesion glycolysis (TLG), SUVmax and bulk measurement.

Parameter	5-year PFS (95%CI)	p-value, Hazard ratio	5-year OS (95%CI)	p-value Hazard ratio
TMTV				
Low	75% (67-82)	0.0023	78% (71-85)	0.0047
High	42% (34-50%)	HR=3.0	46% (38-54)	HR=3.0
TLG				
Low	72% (65-79)	0.0016	73% (66-80)	0.014
High	41% (33-49)	HR=2.9	45% (36-54)	HR=2.4
SUVmax	NS		NS	
Bulk (>10cm)	NS		NS	

Table 3. Multivariate analysis (Logrank test) of the difference between Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) according to PET parameters (total metabolic tumor volume –TMTV- and total lesion glycolysis -TLG), and to gene expression profile (ABC/GCB phenotype and MYC, BCL2 over expression).

Multivariate analysis	PFS			OS		
	Exp(β)	95%CI	p-value	Exp (β)	95% CI	p-value
<u>PET parameter</u>						
TMTV	3.0	1.4-6.5	0.0041	3.0	1.35-6.7	0.0075
TLG			NS			NS
<u>GEP parameters</u>						
ABC/GCB			NS			NS
MYC	2.5	1.1-5.7	0.037	2.4	1-5.8	0.05
BCL2	3.5	1.5-7.9	0.0032	3.6	1.4-8.9	0.006

3. Baseline molecular data

a. Molecular subtypes ABC/GCB

In the subset of patients where analysis of tumor RNA was available, the GCB/ABC phenotype was predictive of the outcome. As expected, patients with ABC subtype (47%) had a lower PFS than patients with GCB subtype (5-year PFS 38% vs. 87%, $p=0.019$, HR=2.4) and a worse OS (5-year OS :37% vs 73%, $p=0.0046$, HR=3.1).

b. MYC and BCL2 overexpression

ROC analysis determined for MYC an optimal cut off value of 4800 for both PFS and OS, with a sensitivity of 65% and 71%, a specificity of 74% and 76% respectively (AUC=0.69, $p=0.011$; AUC=0.72, $p=0.0023$). Xtiles® analysis confirmed this threshold. Patients with overexpression of MYC ($n=26$) had an increased risk of relapse or progression ($p=0.0032$, HR=3.08) and a reduced survival rates ($p=0.0004$, HR=4.25), with a 5-y PFS of 31% and 5-year OS of 31% in contrast 72% and 75% respectively for the other patients (figure 1C).

In a sub analysis, MYC was predictive of outcome for ABC patients (PFS 70% vs16%, $p=0.019$, HR=3.8; OS 70% vs 16%, $p=0.014$, HR=4.1). By contrast, it was not significant in GCB subtype.

Over-expression of BCL2 ($n=12$, 21%) was also related with poor outcome (PFS: $p=0.0001$, HR=4.16; OS: $p=0.01$, HR=2.8).

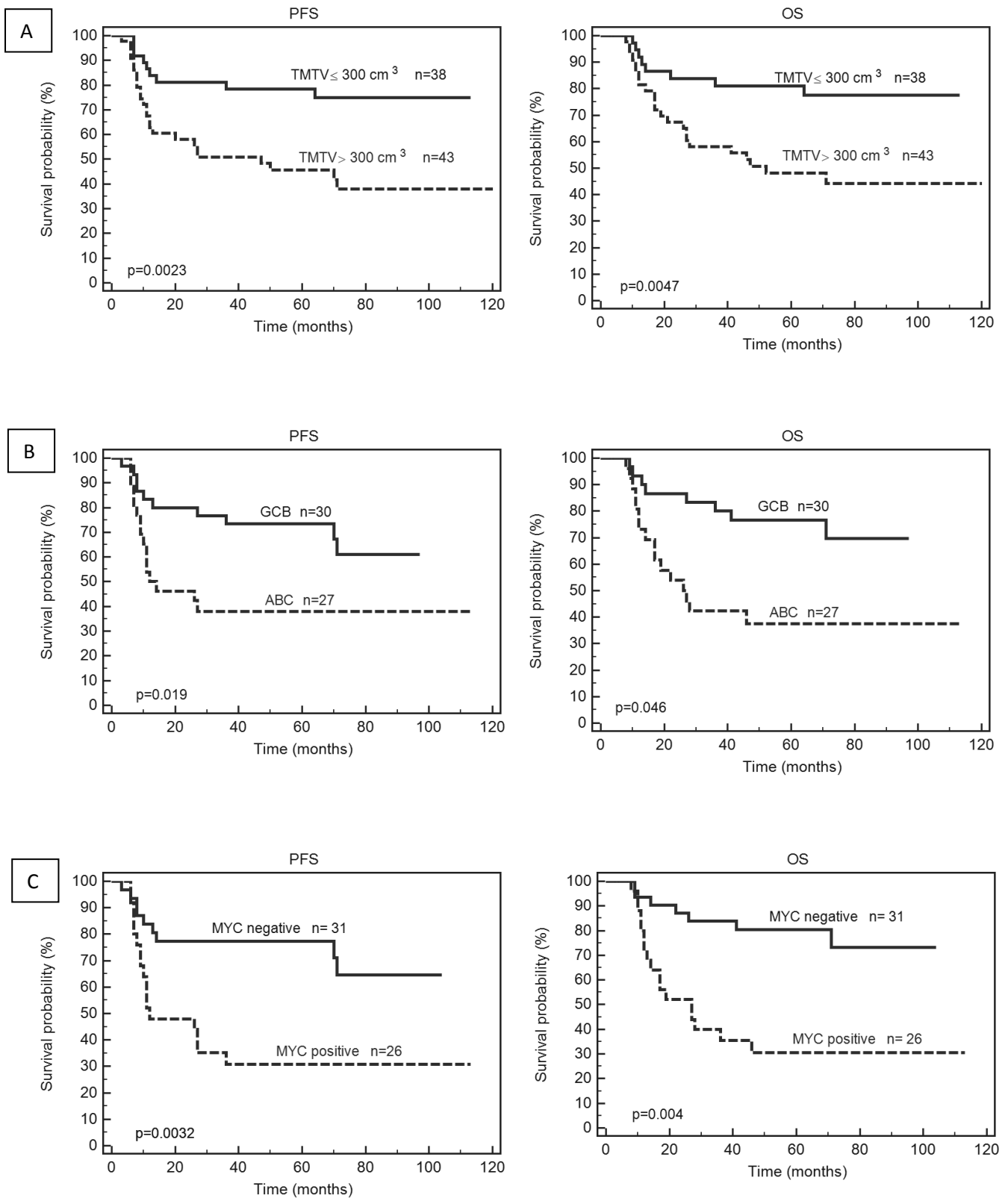
In multivariate analysis including MYC and BCL2, both factors remained significant on PFS ($p=0.036$, $p=0.0032$ respectively) but only MYC was an independent predictor factor on OS ($p=0.0037$).

Interestingly, MYC overexpression appeared to be more frequent in ABC subtype (65%) as well as BCL2 overexpression (75%) compared with respectively in GCB subtype.

c. MYC, BCL2 overexpression and ABC/GCB subtypes

Combining MYC and BCL2 expression allowed to individualize a subset of 9 patients with “double expression”, with a dismal outcome: at 5 year, they all relapsed and died. Eight out of the 9 patients with double expression had an ABC subtype.

Figure 1 Kaplan Meier estimates of progression-free and overall survival according to the baseline total metabolic tumor volume (TMTV) (A), to Cell of Origin (COO) classification (B) and to MYCover expression (C).



4. Baseline PET metrics combining with baseline molecular profiles

a. TMTV and ABC/GCB

TMTV allowed a stratification of ABC/GCB patients ($p=0.013$ for PFS and $p=0.0036$ for OS): GCB patients with $TMTV \leq 300 \text{cm}^3$ ($n=15$, 26.5%) had a 87% 5-year PFS and 87% 5-year OS compared to 53% and 60% for GCB with high TMTV (26.5%); values for ABC patients with $TMTV \leq 300 \text{cm}^3$ (19%) were 50% and 60% compared to 30% and 23% for ABC with high TMTV (28 %) (figure 2).

In multivariate analysis, TMTV and cells of origin were independent prognostic factors for PFS ($p=0.028$ and $p=0.038$ respectively) and OS ($p=0.035$ and $p=0.013$).

A sub analysis of ABC or GCB subtype separately presented a trend with a high TMTV associated with poor outcome but due to the small number in each subset this association reached significance only for PFS in GCB subtype ($p=0.032$).

b. TMTV and MYC overexpression

Combining MYC with TMTV spitted the population in 3 risk groups: MYC negative patients with a low TMTV ($n=16$, 5y-PFS of 93% and 5y-OS 93%); MYC negative patients with a high TMTV ($n=15$, 45% and 55%); MYC positive patients whatever their TMTV0 ($n=26$, 30% and 30%), $p=0.0011$ and $p=0.0005$ respectively. In multivariate analysis, only MYC remained significant for both PFS and OS (figure 3).

Figure 2. Kaplan Meier estimates of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) according to the baseline total metabolic tumor volume (TMTV) combining with ABC/GCB status.

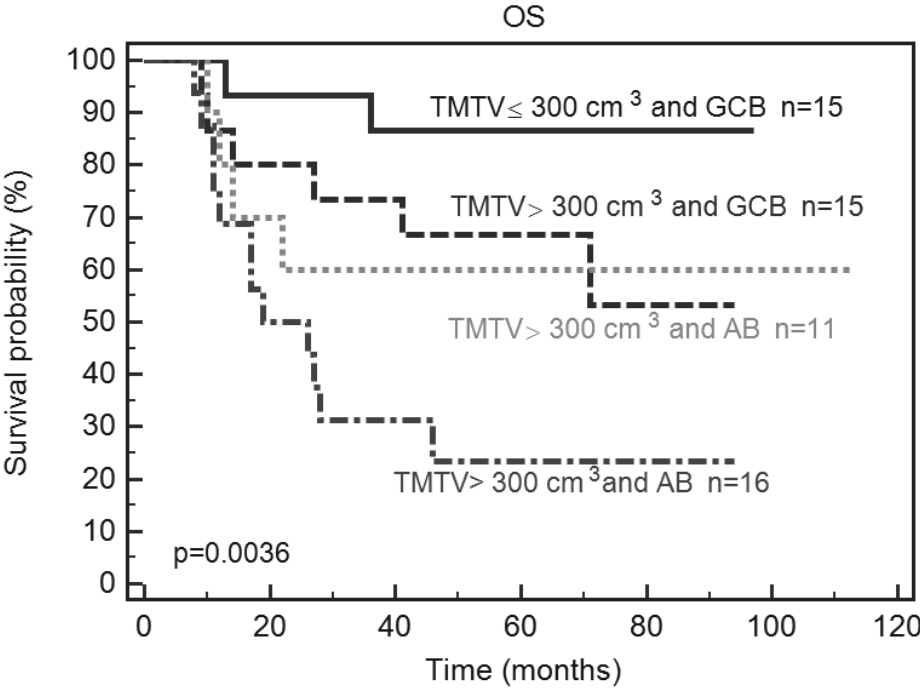
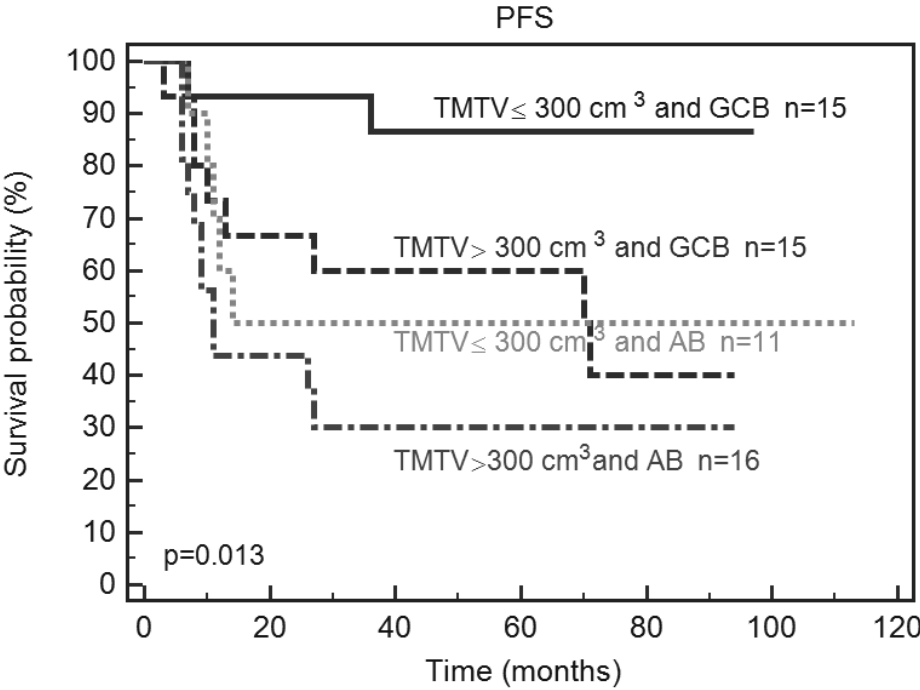
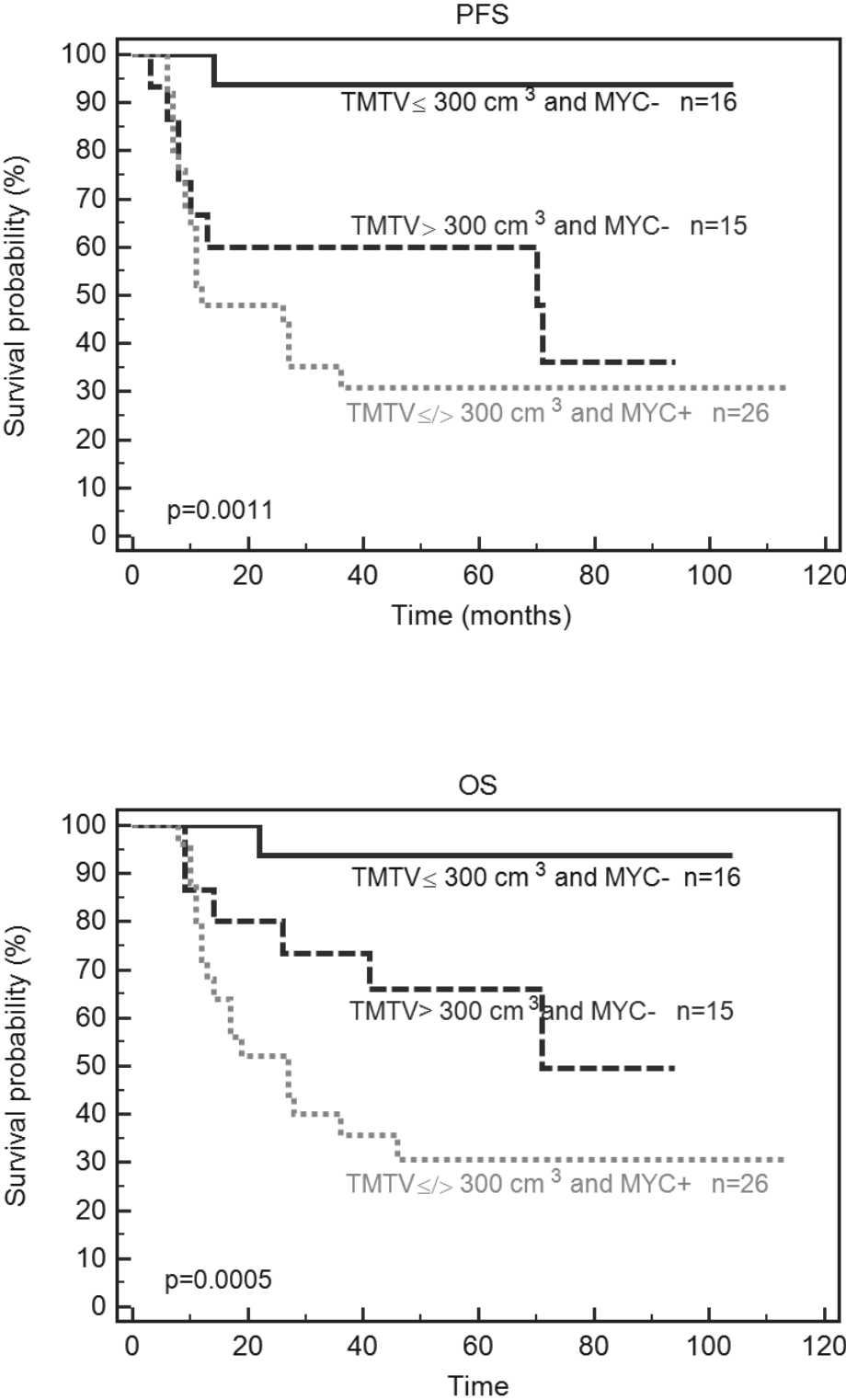


Figure 3. Kaplan Meier estimates of progression-free and overall survival according to the baseline total metabolic tumor volume (TMTV) combining with MYC overexpression.



V. Discussion

This current study confirmed the strong prognostic value of baseline TMTV in patients with DLBCL. Quantifying the volume rather than the single largest diameter of the mass gives a more relevant estimation of tumour burden than the bulk for prognostic purposes, particularly in advanced disease.

Different methods have been proposed to calculate the volume-based PET parameters either in solid tumors or in different subtypes of lymphoma. We used a 41% SUVmax threshold as recommended by European guidelines [20], and tested in HL and DLBCL [21]. In the present study, a tumour volume greater than 300 cm³ was associated with a dismal outcome. Patients with TMTV>300 cm³ had a significantly shorter 5-year PFS (43%) and 5-year OS (46%) than those with TMTV≤300 cm³ (76% and 78% respectively). Using the same relative method, a previous study [10] has reported a higher optimal threshold, 550cm³ in 114 patients. This threshold was also discriminant in our population, but with an inferior ROC AUC (data not shown). Xtiles® statistical analysis confirmed 300 cm³ was the best cut off for our population but detected a second peak of relative risk at 500 cm³, which individualized a smaller subset of patients. Our population was older, with a median age of 66 years old compared to 56 years old, which could account for this discrepancy. A lower cutoff of tumor burden is probably needed for elderly patients. A second study, on 169 patients with stage II/III DLBCL [11] has found a 220 cm³ optimal cut-off value for survival prediction, lower than the 300cm³ found in our study. This difference could be explained because of the high number of patients in early stage (59% stage 2) contrasting with our high rate of advanced stage (80%) also because they included only advanced stage patients without extranodal involvement. Moreover, we can notice that their optimal cut off threshold was very close to their median value, 198cm³. Similarly, in our study, the TMTV cut off matched with the median value (320cm³). This suggests that the optimal cut off may be around the median, for a homogenous Ann Arbor stage patients.

Computation of TMTV in lymphoma is complex and takes time since it is a disseminated disease requiring the measurement of the metabolic volume of numerous involved sites. Nevertheless, if the TMTV threshold could be established in a large population, it would be easier to determine visually if TMTV is under or above the threshold for nuclear physicians accustomed to TMTV measurement.

We found that TLG was also predictive of PFS and OS, as Kim et al. [22] have already reported, but less significant than TMTV, probably because the uptake intensity was not related with the outcome.

Our study has also attested the strong prognostic value of GCB/ABC gene signatures, with a 5-year OS of 37% for ABC patients compared with 73% for GCB. This was in agreement with a previous study which found 45% 5-year OS for ABC and 80% for GCB [23]. Future approaches to DLBCL management can use these molecular signatures testing new therapeutic targets, to improve the outcome, especially for ABC high risk patients. Nevertheless, the gold standard method to assign COO relies on fresh frozen material and microarray technology, impractical for routine use. IHC studies using various antibody panels and algorithms (such as those proposed by Hans and Choi) have been proposed as surrogates for predicting the GCB vs non GCB subtype. However, the results have been controversial as the concordance with GEP is imperfect [24], and in some studies IHC results do not correlate with prognosis [23, 25, 26], as confirmed by a recent meta-analysis [27]. Reproducibility of manual or visual immunohistochemistry scoring and lack of agreement on the optimal positivity thresholds throughout the laboratories have been identified as potential pitfalls. Thus, GEP remains the preferred method for defining DLBCL phenotype. Technologies have been investigated to allow GEP employing the highly degraded RNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue (FFPET) and to shorten the time and the cost of the procedure. Recently, our group have proposed a reverse transcriptase-multiplex ligation dependent probe amplification (RT-MLPA) method, requiring small cDNA fragments and short turnaround time, less than 1 day [28], promising for common practice. Digital gene expression assays based on the NanoString technology [29] are currently used to select patients for inclusion in a phase III, randomized, controlled trial assessing the efficacy of adding lenalidomide to R-CHOP in patients with ABC DLBCL (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02285062), leading for GCB/ABC DLBCL targeted therapies in clinical routine.

Others molecular features are associated with aggressive behavior in DLBCL, such as MYC rearrangement and/or MYC overexpression. MYC up regulation seems to overcome the inhibitory effect of physiological repressors such as BCL6 leading to a dismal outcome. Interestingly, only one third of DLBCL cases with substantial MYC over expression carry

MYC gene alterations, suggesting that mechanism other than rearrangements are responsible for elevated protein expression in a considerable proportion of DLBCL [30]. In this study, we decided to classify patients, high or low MYC expression, according to their level of MYC mRNA. Patients with MYC overexpressed had an adverse outcome, with an increased risk of relapse or progression (5-year PFS of 31% versus 72%) and a reduced survival rates (5-year OS of 31% versus 75%). Therefore, quantitative MYC mRNA appeared to be a relevant prognostic tool, as previously upheld [31, 32]. These results suggested that MYC mRNA level from DLBCL tumours could be a biomarker, whatever the presence of gene alterations. Nevertheless, quantitative method poses the problem of cutoff point determination. Rimsza *et al.* found that the most significant cutoff point was at the 80th percentile of the mRNA expression, but a wide range of cutoff point values were also significant. Therefore, it still remains difficult to apply on a routine basis.

Combination of tumour cell molecular genotypes with their functional properties expressed by the tumor glucose metabolism obtained from FDG-PET seems promising. Lanic *et al.* [15] have associated ABC/GCB signatures with interim PET response assessment, using delta SUVmax. GCB-DLBCL patients with early metabolic response had a favorable outcome in contrast with slow-responding patients who were characterized by an unfavorable outcome, regardless of their molecular subtype. However, interim PET is exclusively intended for treatment outcome prediction. Delta SUVmax predict the response and outcomes with a particular treatment strategy (predictive factor) while TMTV stratify outcomes for individuals with a particular disease (prognostic factor). As COO phenotype, TMTV is a “true” prognosticator since it is available at baseline and independent from treatment. Moreover, because interim PET is still mostly reserved for clinical trials [33], deltaSUVmax is not available in all centers. Therefore, it seems relevant to combine molecular profiles obtained at diagnosis with baseline PET metrics derived from tumor metabolism, with the aim to develop new prognostic models.

Ours results suggested that TMTV gave added prognostic value on molecular risk analysis, either on ABC/GCB profiles or MYC expression. Combining COO phenotype with TMTV stratified the population into 4 different prognostic groups. Among GCB-DLBCL patients, usually considered as low risk, a high TMTV brings down the 5-year PFS from 87% to 53%. GCB-patients with a high TMTV had a lower OS (60%) compared with those with low

TMTV :60% 5-year OS vs. 87%. Conversely, in ABC patients who are characterized by an unfavourable outcome, TMTV individualize a subset of patients with a better outcome, those with a low TMTV, with a 5-year PFS of 50% and 5-year OS of 60%. ABC patients with a high TMTV displayed a very poor outcome, with 5-year PFS of 30% and 5-year OS of 23%.

Similarly MYC expression associated with TMTV allowed a more accurate selection of patients divided MYC negative patients according to TMTV into distinct prognostic groups. In MYC negative patients, representing more than half of the population (55%), a high TMTV individualized a group of patients, 26% of the whole population, with an inferior outcome than foreseen.

The current study highlighted the benefit of an integrative approach, including molecular data and quantitative PET metrics, at diagnosis for DLBCL patients. TMTV could reclassify an important subset of patients: in the GCB group, half of them had a lower prognostic than predicted, and in the ABC group, half of them had a better outcome than expected. Nevertheless, the few studies [34] which have reported the prognostic value of TMTV on DLBCL have included a small number of patients (less than 150 patients), which can explain the cut off discrepancy. It encouraged to enlarge the analysis of the relevance of TMTV in a large cohort in order to stabilize the optimal threshold.

VI. Conclusion

TMTV, as an early accessible prognostic factor, might be used to select patients for elective therapy in clinical trial, and may afterwards guide medical practice. The next generation of prognostic models will probably incorporate PET scan metrics, other imaging results and sequencing data in conjunction with traditional clinical factors from the IPI index. These integrative risk models could more accurately stratify patients for novel or risk-adapted therapies, leading to a personalized medicine.

VII. Bibliographie

1. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, et al: Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23:5027-5033.
2. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, et al: Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010, 116:2040-2045.
3. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006, 24:3121-3127.
4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2002, 346:235-242.
5. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, et al: Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014, 32:3048-3058.
6. Duehrsen U HA MS, Hertenstein B, Kotzerke J, Mesters R, Franzius F, Kroschinsky F, Weckesser M, Franzke A, Bengel F, Dürig J, Matschke J, Pöppel T, Rekowski T, Ose C: Positron Emission Tomography (PET) Guided Therapy of Aggressive Lymphomas – a Randomized Controlled Trial Comparing Different Treatment Approaches Based on Interim PET Results (PETAL Trial) 56th ASH Annual meeting. *Blood* 2014, 391.
7. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, et al: Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose

positron emission tomography. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23:4652-4661.

8. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, et al: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, 107:52-59.

9. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR: FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2005, 16:1514-1523.

10. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas RO, Biggi A, Gallamini A, Siegel BA, Cashen AF, Vera P, et al: Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, 41:2017-2022.

11. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, Lee GW, Kim SJ, Lee SM, Chung DS: Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Annals of hematology* 2012, 91:697-703.

12. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000, 403:503-511.

13. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltmane JM, et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2002, 346:1937-1947.

14. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, Xu W, Tan B, Goldschmidt N, Iqbal J, et al: Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *The New England journal of medicine* 2008, 359:2313-2323.

15. Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquenot JM, Cornic M, Maingonnat C, Bertrand P, Clatot F, Bohers E, Stamatoullas A, et al: Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma* 2012, 53:34-42.

16. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM: A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003, 100:9991-9996.
17. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, Masset H, Itti E, Gobbi PG, Merli F, Versari A: Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014.
18. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, Toubeau M, Ferrant E, Brunotte F, Casasnovas RO: Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, 41:1735-1743.
19. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, 25:579-586.
20. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, et al: FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010, 37:181-200.
21. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, Masset H, Itti E, Gobbi PG, Merli F, Versari A: Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, 41:1113-1122.
22. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee SH, Kim DW, Lee DS, Kim CW, Chung JK, et al: Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer* 2013, 119:1195-1202.
23. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, Gonzalez-Barca E, Mercadal S, Mate JL, Sancho JM, Arenillas L, Serrano S, Escoda L, et al: Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood* 2011, 117:4836-4843.

24. Rayman N, Lam KH, van der Holt B, Koss C, Veldhuizen D, Budel LM, Mulder AH, Verdonck LF, Delwel R, de Jong D, et al: Prognostic relevance of immunohistochemical subclassification of diffuse large B-cell lymphoma in two prospective phase III clinical trials. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2011, 11:23-32.
25. Gu K, Weisenburger DD, Fu K, Chan WC, Greiner TC, Aoun P, Smith LM, Bast M, Liu Z, Bociak RG, et al: Cell of origin fails to predict survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Hematological oncology* 2012, 30:143-149.
26. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, et al: The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, 29:4079-4087.
27. Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, Williams JN, Cohen JB, Flowers CR: Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2014, 14:460-467 e462.
28. Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C, Marchand V, Cornic M, Jais JP, Figeac M, Picquenot JM, Molina TJ, Fest T, et al: Accurate Classification of Germinal Center B-Cell-Like/Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Simple and Rapid Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Assay: A CALYM Study. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2015.
29. Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih CJ, Walsh W, Jaffe ES, Rosenwald A, Campo E, Chan WC, Connors JM, et al: Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood* 2014, 123:1214-1217.
30. Ott G, Rosenwald A, Campo E: Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Blood* 2013, 122:3884-3891.
31. Malumbres R, Chen J, Tibshirani R, Johnson NA, Sehn LH, Natkunam Y, Briones J, Advani R, Connors JM, Byrne GE, et al: Paraffin-based 6-gene model predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Blood* 2008, 111:5509-5514.

32. Rimsza LM, Leblanc ML, Unger JM, Miller TP, Grogan TM, Persky DO, Martel RR, Sabalos CM, Seligmann B, Braziel RM, et al: Gene expression predicts overall survival in paraffin-embedded tissues of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2008, 112:3425-3433.
33. Hervé Tilly MGS, Umberto Vitolo, Andrew Jack, Michel Meignan, Armando Lopez-Guillermo, Jan Walewski, Marc André, Peter W Johnson, Michael Pfreundschuh, & Marco Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Diffuse Large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015.
34. Mikhaeel NG SD, PhilipsMM, Dunn JT, Fields PA, Moller H, et al. : Does quantitative PET-CT predict prognosis in diffuse large B cell lymphoma. *Hematological oncology* 2013, 31 Suppl 1:96–150.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME

Valeur pronostique du volume métabolique tumoral total (TMTV) mesuré sur la TEP/TDM initiale associé au profil d'expression génique dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.

Objectif: L'addition du rituximab à l'association de la chimiothérapie par CHOP a considérablement amélioré le pronostic des patients avec un lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL). Cependant, environ 30% des patients seront réfractaires ou rechuteront précocement. Ces patients sont mal sélectionnés par les index pronostiques tel que l'IPI. L'objectif de cette étude était d'étudier l'intérêt pronostique du TMTV, et sa valeur ajoutée par rapport aux données moléculaires initiales, comme le phénotype ABC/GCB ou la surexpression de MYC.

Methodes: De 2003 à 2009, 81 patients atteints d'un DLBCL, traités en première ligne par rituximab et anthracyclines, ont été rétrospectivement inclus. Tous ont eu une TEP/TDM initiale, sur laquelle a été mesurée le TMTV, par segmentation des SUV des masses tumorales ganglionnaires et extraganglionnaires, avec un seuil à 41% du SUVmax. Le phénotype ABC ou GCB a été déterminé par l'étude du profil d'expression génique, sur ARN tumoral disponible pour 57 patients, selon la technique DASL ainsi que la surexpression de MYC.

Resultats: 81 patients, avec un âge médian de 66 ans ont été inclus : 80% étaient de stage III/IV, 73% avaient un taux de LDH supérieur à la normale, 67% un IPI_{aa}>1. Le TMTV₀ médian était de 320cm³ (106-668 cm³ 25-75 percentiles). Avec un suivi médian de 64 mois, la SSP à 5ans était de 60% et la SG à 5ans de 63% pour la population totale. Le TMTV, avec un seuil de 300cm³, était prédictif de la SSP (p=0.0023, HR=3.0) et de la SG (p=0.0047 HR=3.0). Les patients avec un gros volume (TMTV>300cm³, n=43) avait une SSP et une SG à 5 ans de 43% et 46% versus 76% et 78% pour ceux avec un petit volume (TMTV≤300cm³, n=38). Comme attendu, le phénotype ABC (n=27) était associé à un plus mauvais pronostic (SSP à 5ans: 38% vs. 70%, p=0.019, SG à 5 ans :37% vs 73%, p=0.0046). En analyse multivariée, le TMTV et le phénotype moléculaire étaient des facteurs pronostics significatifs indépendants. En combinant ces 2 facteurs, le TMTV permettait une meilleur sous stratification : les patients GCB avec un petit volume (n=15) avaient une SSP et une SG à 5 ans de 87% et 86% en comparaison avec 53% et 60% pour les GCB avec un gros volume . les patients ABC avec un petit volume 50% et 60% vs. 30% et 23% pour les ABC avec un gros volume (n=16), p=0.013 et p=0.0036 respectivement. La surexpression de MYC (n=26) était associée à un plus mauvais pronostic, sur la SSP (p=0.0032, HR=3.08) et sur la SG (p=0.0004, HR=4.25). L'association de MYC avec le TMTV permettait de séparer la population en 3 catégories de risques différents : MYC négatif et petit volume, (n=16); MYC négatif et gros volume (n=15); MYC positif quelque soit le volume (n=26) p=0.0011 and p=0.0005 respectivement.

Conclusion: L'addition du TMTV améliore la stratification du risque des sous types ABC/GCB et de l'expression de MYC. La combinaison des caractéristiques moléculaires et d'imagerie au moment du diagnostic permettrait une meilleure sélection des patients, dans le but d'établir des stratégies thérapeutiques encore plus personnalisées.

Mots clés : Lymphome B diffus à grandes cellules - 18 FDG-PET/CT - volume métabolique tumoral - profil d'expression génique - phénotype GCB/ABC - MYC