



**HAL**  
open science

**Utilité pronostique de la [18F] fluorodeoxyglucose tomographie par émission de positon/tomodensitométrie pré transplantation chez les patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules traités par rituximab, dexaméthasone, cytarabine à haute dose, carboplatine en chimiothérapie de sauvetage**

Alexandre Roch

► **To cite this version:**

Alexandre Roch. Utilité pronostique de la [18F] fluorodeoxyglucose tomographie par émission de positon/tomodensitométrie pré transplantation chez les patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules traités par rituximab, dexaméthasone, cytarabine à haute dose, carboplatine en chimiothérapie de sauvetage. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02558538

**HAL Id: dumas-02558538**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02558538>**

Submitted on 29 Apr 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES**

Année 2020

Thèse n°3011

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Alexandre ROCH

Né le 22 mars 1990 à Talence

Le 18 mars 2020

**Utilité pronostique de la [18F] fluorodeoxyglucose tomographie par émission de positon/tomodensitométrie pré-transplantation chez les patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules traités par rituximab, dexaméthasone, cytarabine à haute dose, carboplatine en chimiothérapie de sauvetage**

Sous la direction de Monsieur le Docteur Charles MESGUICH

**Membres du Jury :**

**Madame le Professeur Laurence BORDENAVE**

**Monsieur le Professeur Elif HINDIE**

**Monsieur le Professeur Noël MILPIED**

**Monsieur le Docteur Krime BOUABDALLAH**

**Madame le Docteur Anne-Laure CAZEAU**

**Président**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

**Rapporteur :**

**Monsieur le Docteur Yann GODBERT**

**À notre Présidente de Thèse,**

**Madame le Professeur Laurence BORDENAVE**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de Service de Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider et juger cette thèse, je vous exprime ma sincère reconnaissance. Vous m'avez fait découvrir en PCEM1 la physique nucléaire et ces applications en imagerie médicale et thérapie, *primum movens* qui aboutira 6 ans plus tard à mon choix de spécialité. Je vous remercie pour votre bienveillance tout au long de mon internat et en toutes circonstances. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et gratitude.

**À notre Jury de Thèse,**

**Monsieur le Professeur Elif HINDIE**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux

Avec ma reconnaissance pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette Thèse.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et gratitude.

**Monsieur le Professeur Noël MILPIED**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de Service d'Hématologie, CHU de Bordeaux

Vous m'avez accueilli dans votre service en premier stage d'internat et permis la découverte de la pratique médicale en situation au-delà de la théorie.  
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Krimo BOUABDALLAH**

Praticien Hospitalier

Service d'Hématologie, CHU de Bordeaux

Vous avez inspiré le sujet de cette thèse et vous m'avez guidé dans mon travail. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

**Madame le Docteur Anne-Laure CAZEAU**

Praticien Hospitalier, Institut Bergonié

Vous m'avez enseigné la finesse de l'imagerie hybride pendant mes trois derniers semestres d'internat avec rigueur et dévouement. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon amicale reconnaissance.

**À notre Rapporteur,**

**Monsieur le Docteur Yann GODBERT**

Praticien Hospitalier

Chef de Service de Médecine Nucléaire – Institut Bergonié

Vous m’avez enseigné avec passion les versants diagnostic et thérapeutique de notre spécialité pendant trois semestres et m’avez transmis le goût de l’exigence. Veuillez trouver ici l’expression de mon amicale reconnaissance.

**À notre Directeur de Thèse,**

**Monsieur le Docteur Charles MESGUICH**

Maître de Conférences Universitaires – Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire – CHU de Bordeaux

Tu as dirigé ce travail de thèse avec application, expertise et dévouement, tu as été disponible à chaque instant. Merci pour ta rigueur statistique, orthographique et stylistique.

Je souhaite que tu trouves dans cette version aboutie un reflet de mon appréciation et de ma reconnaissance.

Avec mes sentiments amicaux.

**À tous nos maîtres de l'université et des hôpitaux de Bordeaux notamment  
des services de**

Hématologie du CHU de Bordeaux

Médecine Nucléaire du CHU de Bordeaux

Médecine Nucléaire du CH de Bayonne

Radiologie Digestive du CHU de Bordeaux

Médecine Nucléaire de l'Institut Bergonié

**À tous nos maîtres des enseignements de DES de Saclay,**

**À mon épouse, Alix,**

Avec toute ma tendresse,

**À mes enfants, Hugues, Agnès, Hermine,**

**À mes parents,**

**À ma famille et belle-famille,**

**À mes amis,**

**À mes cointernes et amis de stage ou de Saclay,**

## Table des Matières

|  |    |
|--|----|
| <b>Liste des Abréviations</b>                              | 11 |
| <b>Liste des Tableaux</b>                                  | 14 |
| <b>Liste des Figures</b>                                   | 15 |
| <b>I) Introduction</b>                                     | 16 |
| <b>II) Lymphome B diffus à Grandes Cellules</b>            | 17 |
| <b>A) Généralités et Lymphogénèse</b>                      | 17 |
| 1) Épidémiologie   | 17 |
| 2) Classification  | 17 |
| 3) Lymphogénèse  | 19 |
| <b>B) Éléments d'évaluation pronostique</b>                | 19 |
| 1) Scores clinico-biologiques                              | 19 |
| 2) Profils génétiques                                      | 22 |
| 3) Altération de MYC, BCL2 et BCL6                         | 23 |
| 4) Classification d'Ann-Arbor                              | 25 |
| 5) Classification d'Ann-Arbor révisée : critères de Lugano | 26 |
| 6) Autres signes cliniques et biologiques pronostics       | 27 |
| <b>C) Schéma de traitement standard</b>                    | 28 |

|   |           |
|---|-----------|
| 1) Traitement de première ligne   | 28        |
| 2) Traitement de rattrapage : R-DHAC et BEAM-ACST   | 29        |
| <b>III) TEP-TDM <sup>18</sup>F-FDG</b>  | <b>30</b> |
| <b>A) Généralités</b>   | <b>30</b> |
| 1) TEP-TDM  | 30        |
| 2) <sup>18</sup> F-FDG  | 31        |
| 3) TEP-TDM au <sup>18</sup> F-FDG et LBDGC  | 33        |
| <b>B) Paramètres métaboliques</b>   | <b>34</b> |
| 1) SUV, deltaSUVmax, SUVmax   | 34        |
| 2) Paramètres volumétriques : MTV, TLG  | 35        |
| 3) Limites, fixations physiologiques  | 36        |
| <b>IV) Evaluation du LBDGC en TEP</b>   | <b>37</b> |
| 1) Evaluation initiale  | 37        |
| 2) Critères d'atteinte d'organe   | 39        |
| 3) Critères d'évaluation thérapeutique : échelle visuelle de Deauville,<br>critères de Lugano | 40        |
| 4) Evaluation de fin de traitement  | 42        |
| 5) Evaluation de la réponse intermédiaire   | 42        |
| (a) Généralités   | 42        |

|  |           |
|--|-----------|
| (b) Avant 2012                           | 43        |
| (c) Concernant les critères de Deauville | 43        |
| (d) Concernant le deltaSUVmax            | 45        |
| (e) Concernant le MTV                    | 46        |
| 6) Evaluation pré-ASCT                   | 46        |
| (a) Avant les critères de Deauville      | 46        |
| (b) Avec les critères de Deauville       | 49        |
| <b>V) Bibliographie</b>                  | <b>53</b> |
| <b>Article</b>                           | <b>62</b> |
| <b>Références de l'article</b>           | <b>76</b> |
| <b>Conclusion</b>                        | <b>79</b> |

## Liste des Abréviations

<sup>18</sup>F : Fluor 18

<sup>18</sup>F-FDG : <sup>18</sup>F-Fluorodésoxyglucose

<sup>18</sup>F-FDG-6P : <sup>18</sup>F-Fluorodésoxyglucose-6-Phosphate

aalPI: *Age Ajusted International Pronostic Index* - Index Prognostic International ajusté à l'âge

ABC: *Activated B-cell* – Cellule B active

ACVBP : Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine et Prednisone

ASCT : *Autologus Stem-Cell Transplantation* - Greffe Autologue de Cellules Souches

BEAM : Carmustine, Etoposide, Aracytine et Melphalan

BGO : *Bismuth Germanium Oxide* – Oxyde de Bismuth et de Germanium

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

CD : *Cluster of Differentiation* – Cluster de Différentiation

CHOEP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Etoposide et Prednisone

EANM : *European Association of Nuclear Medecin* – Association Européenne de Médecine Nucléaire

EBV : *Eptein-Barr Virus* - Virus d'Eptein-Barr

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

ESMO: *European Society for Medical Oncology* – Société Européenne pour l'Oncologie Médicale

GC : *Germinatif Center* - Centre Germinatif

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

GLUT-1 : *Glucose Transporter 1* - Transporteur de Glucose 1

HHV8: *Human Herpes Virus 8* - Herpès Virus Humain 8

ICE: Ifosfamide, Carboplatine, et Etoposide

IHP : *International Harmonization Project*

IWG : *International Working Group*

IPI : *International Prognostic Index* – Index Prognostic International

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

keV : Kiloelectronvolt

LBDGC : Lymphome B diffus à Grandes Cellules

LDH : Lactate Deshydrogénase

LH : Lymphome de Hodgkin

LZM : Lymphome de la Zone Marginal

MTV : *Metabolique Total Volume* - Volume Métabolique Total

nccnIPI : *National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index*

NOS : *Not Otherwise specified* – Non Spécifié

OMS : Organisation mondiale de la santé

OS : *Overall Survival* – Suivre Globale

PFS : *Progression Free Survival* – Survie sans Progression

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone

R-DHAC : Rituximab, Dexaméthasone, Aracytine et Cisplatine

R-ICE : Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, et Etoposide

SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire

SNC : Système Nerveux Central

SUV : *Standard Uptake Value*

SUVmax : *Maximum Standard Uptake Value*

SUVmean : *Mean Standard Uptake Value*

TEP-TDM : Tomographie par Émission de Positron - Tomodensitométrie

TLG : *Total Lesion Glycolysis* - Glycolyse Totale de la Lésion

TDM : Tomodensitométrie

VOI : *Voxel of Interest* - Voxel d'Intérêt

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

WHO : *World Health Organisation* – Organisation mondiale de la santé

## Liste des Tableaux

*Tableau 1* : Principales différences entre la classification WHO 2008 et 2016

*Tableau 2* : Score IPI

*Tableau 3* : Groupes pronostics IPI

*Tableau 4* : Score aalPI

*Tableau 5* : Groupes pronostics aalPI

*Tableau 6* : Score nccnIPI

*Tableau 7* : Groupes pronostics nccnIPI

*Tableau 8* : Fréquence de survenue des réarrangements génomiques et de l'expression protéique de MYC, BCL2 et BCL6 en fonction du profil génomique.

*Tableau 9* : Classification de Ann-Arbor modifiée

*Tableau 10* : Classification de Ann-Arbor révisée : classification de Lugano

*Tableau 11* : Score ECOG

*Tableau 12* : Avidité au FDG de quelques lymphomes

*Tableau 13* : Échelle de Deauville

*Tableau 14* : Critères de Lugano

## Liste des Figures

*Figure 1* : Diagramme de Hans et diagramme de Hans modifié

*Figure 2* : Classification de Ann-Arbor

*Figure 3* : Désintégration  $\beta^+$  du  $^{18}\text{F}$

*Figure 4* : la Détection en Coïncidence

*Figure 5* : le Fluorodésoxyglucose

*Figure 6* : Métabolisme Intra-cellulaire du FDG

*Figure 7* : Formule du SUV

*Figures 8 et 9* : Cas de Madame C.L.

*Figures 10 et 11* : Cas de Monsieur E.B.

# I Introduction

L'utilisation de radio-isotopes en imagerie médicale est depuis de nombreuses années la pierre angulaire de l'évaluation des pathologies lymphomateuses aux diverses étapes de leur prise en charge.

Particulièrement, depuis 20 ans l'utilisation du fluorodesoxyglucose (FDG) s'est imposée en tant qu'examen de référence pour le bilan d'extension, l'évaluation pronostique, l'évaluation intermédiaire, l'évaluation de fin de traitement et la recherche de rechute au cours de la surveillance pour les pathologies lymphomateuses agressives.

De par son importante prévalence, le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) a été l'objet de nombreuses études, dans la plupart des indications relatives aux différentes séquences thérapeutiques.

Il demeure néanmoins une indication peu explorée de potentielle grande importance : l'évaluation thérapeutique et pronostique avant chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches autologues chez les patients en 2e ligne de traitement, notamment dans le schéma standard de traitement actuel par R-DHAC.

Les études disponibles ont utilisé pour la plupart des méthodes d'évaluation TEP-TDM variables et des schémas de chimiothérapie pré-ASCT hétérogènes.

L'objet de ce travail était de combler ce manque en étudiant l'impact que peut avoir la réalisation d'une TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG dans cette indication particulière pour prédire la réponse et mettre en évidence des groupes pronostics.

Nous avons étudié rétrospectivement les différents paramètres métaboliques des cibles lymphomateuses en TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG : SUVmax, MTV et TLG ainsi que leurs variations par rapport au TEP-TDM antérieur (le plus souvent préthérapeutique), ainsi que le standard d'évaluation actuel avec l'échelle visuelle en 5 points de Deauville.

## II Lymphome B diffus à Grandes Cellules

### A) Généralités et Lymphogénèse

#### 1) Épidémiologie

Hémopathie maligne agressive issue de la prolifération monoclonale des lymphocytes B, le Lymphome B diffus à Grandes Cellules (LBDGC) se situe au 3<sup>e</sup> rang en termes d'incidence parmi tous les types d'hémopathies malignes confondues, mais est l'entité de lymphome agressif la plus fréquente chez l'adulte. Il représente 30 à 40 % des lymphomes non hodgkiniens et jusqu'à 90 % des lymphomes agressifs à cellules B matures. En 2014 le nombre de nouveaux cas en France a atteint 2500 chez les hommes et 1600 chez les femmes, soit respectivement 8 et 5 nouveaux cas pour 100.000, avec un âge médian au diagnostic de 69 et 74 ans respectivement. Au niveau mondial le sex-ratio homme/femme est de 2/1<sup>1</sup>.

#### 2) Classification

La classification des néoplasies lymphoïdes de la World Health Organization (WHO) a été révisée en 2016 (tableau 1). Elle classe les différentes entités de lymphopathies en fonction de leur lignée cellulaire et dans certains cas en fonction de leur origine, dérivée de précurseurs ou de tissus matures.

Une importante hétérogénéité caractérise le LBDGC. On distingue plusieurs sous-catégories en fonction des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques, génétiques, moléculaires et cliniques.

Ce typage à une importance capitale, les différents sous-groupes présentant des pronostics très différents : 97 % de survie globale à 3 ans pour les primitifs du médiastin, 45 % pour les types à cellules B activée (ABC) et 80 % pour les types à centres germinatifs (GC).

Le LBDGC se distingue par deux caractéristiques histologiques: une architecture diffuse de la population tumorale et une grande taille des noyaux cellulaires, typiquement deux fois plus grands que celui d'un lymphocyte normal.

Ils expriment le CD19, CD20, CD22 et le CD79a, ainsi que de façon inconstante le CD10 et le CD5, avec un index de prolifération mitotique Ki67 > 40 %<sup>2</sup>.

Certains LBDGC ont un sous-type clinico-pathologique identifié clairement de par leur origine anatomique, leur association à un virus oncogène (HHV8 et EBV) ou leurs caractéristiques anatomopathologiques. Par exemple le lymphome primitif du médiastin, le lymphome lié à EBV ou le lymphome B riche en cellules T.

Cependant, la plupart des LBDGC demeurent sans sous-type spécifique et sont dénommés « Not Otherwise Specified » (NOS). Ils sont alors distingués de par leur cellule d'origine en deux types:

-Centre Germinatif « germinal center B-cell type »

-Activés « activated B-cell type »

Entre 10 à 15 % de ces lymphomes NOS demeurent néanmoins inclassables.

On distingue en fonction de l'origine de la cellule lymphoïde saine ou pré-lymphomateuse dans le ganglion les lymphomes de morphologie centroblastique, immunoblastique ou anaplasique.

La nouvelle classification WHO distingue un nouveau sous-type de lymphome en fonction de données de biologie moléculaire, de mauvais pronostic, appelé « Lymphome B de Haut Grade » et dépendant de la présence de réarrangement sur les gènes MYC, BCL2 ou/et BCL6<sup>3</sup>.

| WHO 2008 classification   | WHO 2016 revision  |
|---|--|
| Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS  | - Germinal center B-cell type<br>- Activated B-cell type } Double expressor                                    |
| Primary CNS lymphoma  | - Frequent MYD88 L265 mutations  |
| Primary cutaneous DLBCL, leg type   | - MYD88 L265 mutations 50%   |
| EBV+ DLBCL of the elderly   | - EBV+ DLBCL, NOS<br>- EBV+ mucocutaneous ulcer  |
| Plasmablastic lymphoma  | - MYC rearrangement 50%  |
| Burkitt lymphoma  | - Burkitt lymphoma (TCF3 or ID3 mutation 70%)<br>- <i>Burkitt lymphoma with 11q aberration</i>                 |
| B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BLCU) | - High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements<br>- High grade B-cell lymphoma, NOS |

*Tableau 1 : Principales différences entre la classification WHO 2008 et 2016*

### 3) Lymphogenèse

Les LBDGC sont soit de novo, soit secondaires à un autre type de lymphopathie (leucémie lymphoïde chronique, lymphome folliculaire...). Ils présentent une forte complexité génomique, en moyenne entre 50 à et 100 lésions génétiques par cas, avec une grande

variabilité selon les patients. Ces anomalies sont des mutations ponctuelles, des amplifications ou des délétions de gènes et des translocations chromosomiques.

Certaines anomalies sont observées dans plusieurs sous-types de profils d'expression génique alors que d'autres sont spécifiques.

Les grandes voies oncogéniques impliquées sont l'échappement immunitaire, les modifications de la chromatine/histones, la dérégulation du répresseur oncogénique BCL6, de la prolifération ou de l'apoptose, l'activation constitutive du récepteur des lymphocytes B (*B cell receptor*, BCR) et de la voie NF-κB. Les LBDGC échappent à l'immunosurveillance des cellules cytotoxiques (par délétion du gène de la bêta-2-microglobuline ou de *HLA-I*) et des cellules NK (par inactivation de *CD58L*)<sup>4</sup>.

## B) Éléments d'évaluation pronostique

### **1) Scores clinico-biologiques**

La classification historique de Ann-Arbor, classant l'extension du lymphome en fonction du nombre et de la localisation (sus et/ou sous-diaphragmatique) des atteintes ganglionnaires ou d'organe, a été un des premiers éléments de classification pronostique. Une approche plus discriminative a été cependant nécessaire. Le score International Prognostic Index (IPI) a été ainsi développé en 1993 à partir de données clinico-biologiques simples et applicables à l'ensemble des patients<sup>5</sup>. Le score IPI prend en compte des paramètres reflétant le potentiel de croissance et invasif de la tumeur (stade, niveau de LDH dans le sérum, nombre de sites extraganglionnaires atteints), la réponse du patient à la tumeur (score de performance OMS) et la possibilité pour le patient de supporter une chimiothérapie intensive (score de performance OMS, âge) (tableau 2).

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

1 point par item parmi:

- Âge (supérieur à 60 ans)
- Stade clinique (III ou IV)
- Index de performance (égal ou supérieur à 2)
- Taux de LDH (élevé)
- Atteinte d'au moins de 2 sites extranodaux

*Tableau 2*

Les quatre groupes pronostics de l'IPI, basés sur un schéma de traitement avant l'avènement du Rituximab, sont classés de faible risque (taux de survie à 5 ans 73%) à haut risque (taux de survie de 26%) (tableau 3).

### **Quatre groupes pronostics IPI sont définis :**

- Faible risque (0-1 facteur)
- Faible risque intermédiaire (2 facteurs)
- Haut risque intermédiaire (3 facteurs)
- Haut risque (4-5 facteurs)

*Tableau 3*

En raison d'une importante différence de survie entre les patients de plus ou moins de 60 ans, une variante du score IPI ajusté à l'âge est introduite: le age adjusted IPI (aaIPI), qui ne retient parmi les items du score IPI que le stade de la tumeur, le taux de LDH, le score de performance OMS<sup>5</sup> (tableau 4 et 5). Il est réservé aux patients de moins de 60 ans.

### **Score aaIPI (Index Pronostique International ajusté à l'âge)**

1 point par item parmi:

- Stade clinique (III ou IV)
- Index de performance (égal ou supérieur à 2)
- Taux de LDH (élevé)

*Tableau 4*

**Quatre groupes pronostics aalPI sont définis :**

- Faible risque (0 facteur)
- Faible risque intermédiaire (1 facteur)
- Haut risque intermédiaire (2 facteurs)
- Haut risque (3 facteurs)

*Tableau 5*

La valeur pronostique des scores IPI et aalPI a été démontrée lors de traitements de seconde ligne sur de larges séries de patients atteints de LBDGC en rechute ou réfractaire après une 1<sup>re</sup> ligne de chimiothérapie pour prédire le succès de la stratégie d'intensification thérapeutique avec greffe autologue de cellules souches (ASCT). Mais contrairement à notre étude, ces patients furent traités avec une chimiothérapie type ifosfamide, carboplatine, et étoposide (ICE) uniquement<sup>6,7</sup>.

Bien que développé avant l'ère du Rituximab, le score IPI demeure néanmoins valide avec l'avènement du rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). Cependant, la discrimination des sous-groupes pronostics est moins bonne<sup>8</sup>.

Plus récemment le score National Comprehensive Cancer Network IPI (nccnIPI) a été développé afin d'améliorer la stratification initiale par niveau de risque à l'ère du Rituximab (tableau 6). Plus complet que les scores IPI et aalPI, il comprend des sous-catégories pour pondérer le taux de LDH et l'âge (Tableau 6). Il a été démontré comme étant plus discriminant que l'IPI traditionnel pour prédire les risques de rechute (survie à 5 ans 42 % vs. 63 % pour le groupe à haut risque, 96 % vs. 90% pour le groupe à faible risque) (tableau 7)<sup>9</sup>.

| <b>Score nccnIPI (Index Pronostique International du National Comprehensive Cancer Network)</b> |              |
|---|--------------|
| <b>Item</b>   | <b>Score</b> |
| ▪ Age   |              |
| <i>Entre 40 et 60 ans</i>   | 1            |
| <i>Supérieur à 60ans et jusqu'à 75ans</i>   | 2            |
| <i>Supérieur à 75ans</i>  | 3            |
| ▪ Taux de LDH normalisé   |              |
| <i>Entre 1 et 3N</i>  | 1            |
| <i>Supérieur à 3N</i>   | 2            |
| ▪ Stade Ann-Arbor III - IV  | 1            |
| ▪ Atteinte extra-lymphatique*   | 1            |
| <i>*Ostéo-médullaire, SNC, foie, tube digestif, poumon</i>                                      |              |
| ▪ Index de performance (égal ou supérieur à 2)  | 1            |

*Tableau 6*

**Quatre groupes pronostics nccnIPI sont définis :**

- Faible risque (0-1 facteur)
- Faible risque intermédiaire (2-3 facteurs)
- Haut risque intermédiaire (4-5 facteurs)
- Haut risque (6 facteurs ou plus)

*Tableau 7*

## **2) Profils génétiques**

En fonction de leur cellule d'origine, GC ou ABC, les LBDGC diffèrent en termes d'altération chromosomique, de voies cellulaires activées et donc de mécanique pathogénique et de façon plus générale en termes de pronostic. Il a été démontré que les LBDGC au profil génomique d'expression GC survivent mieux que les profils génomiques ABC<sup>10</sup>.

Les techniques d'analyse par puce à ADN n'étant pas disponibles en routine, l'identification de ces sous-types se fait sur du matériel histologique frais ou congelé avec techniques immunohistochimiques et sondes anticorps anti-CD10, MUM1 et BCL6 (voir diagramme de Hans). Mais les sous-typages réalisés avec cette méthode ne présentent pas une corrélation parfaite (86 % de concordance<sup>10</sup>) avec les catégories moléculaires caractérisées par puce à ADN entre autres à cause de problèmes de reproductibilité, si bien que les études divergent

quant au caractère pronostic des profils GC et non-GC déterminés par immunohistochimie à l'ère du Rituximab<sup>11</sup>.

De nouvelles méthodes basées sur la quantification de transcrits d'ARN extrait des fragments biopsiques inclus ont démontré une très forte corrélation aux méthodes de biologie moléculaire conventionnelles par puce à ADN et pourraient à l'avenir devenir une alternative aux méthodes immunohistochimiques<sup>3</sup>.

Dans notre étude les profils génétiques ont été déterminés par méthode immunohistochimique et avec le diagramme de Hans (figure 1). Dans certains cas où les difficultés techniques ne permettent pas l'identification de BCL6, la détermination du profil est réalisée par le diagramme de Hans modifié (comparable au digramme de Hans avec 87 % de concordance<sup>10</sup>).

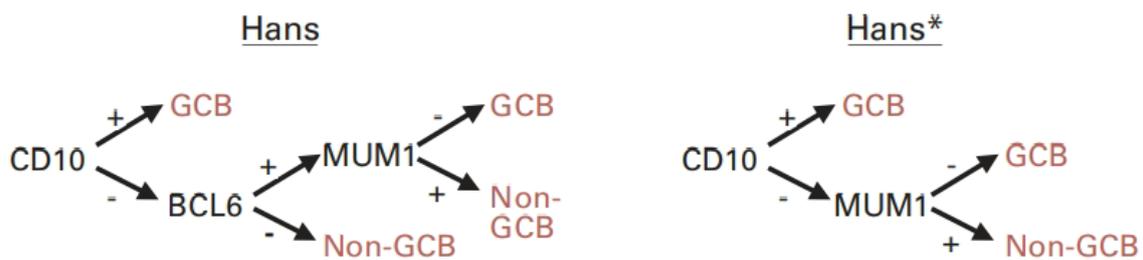


Figure 1 : Diagramme de Hans et diagramme de Hans modifié\*

### 3) Altérations de MYC, BCL2 et BCL6

Le meilleur outil pronostic pour la caractérisation initiale des LBDGC demeure le score IPI et ses dérivés mais il persiste une importante hétérogénéité de pronostic individuel au sein de chaque groupe. Bien qu'il soit possible d'affiner le pronostic avec les méthodes de détermination du profil génétique tel que sus-citées, une autre approche est intéressante: la détermination d'altération d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur.

Parmi ces oncogènes trois retiennent particulièrement l'attention : *myc* (régulateur de la prolifération cellulaire), *bcl6* (orchestre la réaction du centre germinal, inhibe l'expression de MYC et BCL2) et *bcl2* (anti-apoptotique)<sup>12</sup>.

Le gène de MYC est altéré dans 5 à 15% des LBDGC et est souvent associé à une altération du gène de BCL2 ou dans une moindre mesure de BCL6<sup>12</sup>. Ces LBDGC appelés double ou triple hit sont dorénavant inclus dans une catégorie nouvellement introduite par la classification WHO 2016: «Les Lymphomes B de Haut Grade»<sup>3</sup>. Lorsque la double mutation est présente, BCL 2 protège les cellules lymphomateuses de l'apoptose induite par MYC ; cette action synergique accélère la progression et induit une résistance à la chimiothérapie.

| Morphology & immunophenotype | DLBCL (%)      |     | HGBL (%) |
|------------------------------|----------------|-----|----------|
|                              | GCB            | ABC |          |
| MYC protein by IHC           | 27             | 35  | 60       |
| MYC translocation            | 21             | 5   | 60       |
| BCL2 protein by ICH          | 43             | 63  | 70       |
| BCL2 translocation           | 25             | 5   | 40       |
| Double express DLBCL         | 15             | 23  | NA       |
| MYC-BCL2 DHL                 | 6 (if de novo) | <1  | 30       |
| MYC-BCL6 DHL                 | 2              | 2   |          |

Sesques P and Johnson NA. Blood. 2017 Jan 19;129(3):280-288

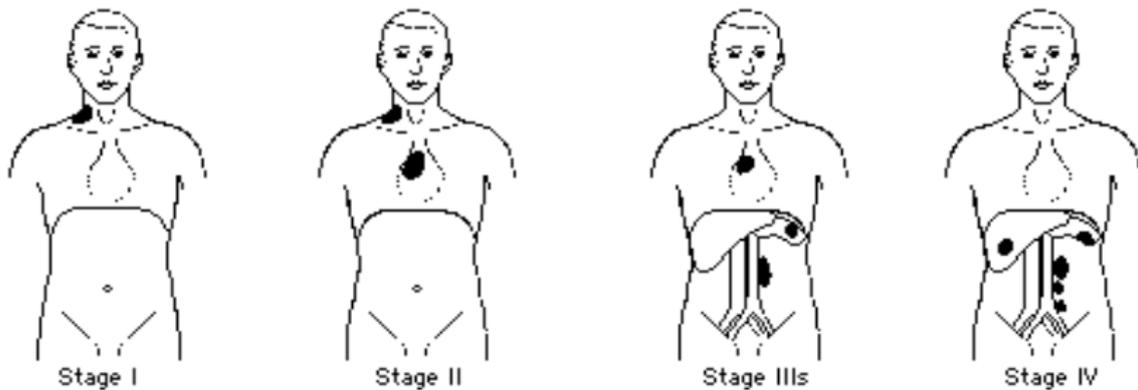
*Tableau 8* : Fréquence de survenue des réarrangements génomiques et de l'expression protéique de MYC, BCL2 et BCL6 en fonction du profil génomique.

L'expression protéique MYC est détectée bien plus souvent (30-40%) et de façon concomitante avec BCL2 dans 20 à 35% des cas (tableau 8)<sup>12</sup>. Ces lymphomes qui ne présentent pour la plupart pas de remaniements génomiques étaient appelés «Lymphome Double Expresseur». Selon certaines études, ils semblent présenter un pronostic intermédiaire, tout en restant toutefois de meilleur pronostic que les « lymphomes B de Haut Grade » avec réarrangement génomique<sup>10,13-15</sup>. L'expression protéique de MYC, BCL2 et BCL6, contrairement à l'expression génomique, n'est qu'un indicateur pronostic et non une catégorie à part<sup>3,12</sup>.

#### 4) Classification d'Ann-Arbor

Crée en 1971 initialement pour le lymphome de Hodgkin, la classification de Ann-Arbor fut étendue aux LBDGC en 1977<sup>16</sup>. Elle a pour objectif la stratification du niveau de risque en fonction des localisations lymphomateuses et des signes cliniques qui y sont associés. Elle différencie quatre niveaux de risque.

Elle fut modifiée (figure 2, tableau 9) pour permettre la localisation des sites atteints par TDM en 1989 à Cotswold, avec l'introduction également de la tumeur « bulky » (masse tumorale supérieure à 10cm) notée « X »<sup>17</sup>.



*Figure 2*

| <b>Classification de Ann-Arbor modifiée</b> |  |
|---|--|
| <b>Stade</b>                                | <b>Définition</b>  |
| I   | Atteinte d'une seule aire ganglionnaire  |
| II  | Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme  |
| III   | Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme  |
| IV  | Atteinte viscérale unique ou multiple avec ou sans atteinte ganglionnaire  |
| <b>Annotation</b>                           | <b>Définition</b>  |
| A   | Absence de symptôme « B »<br><i>Au moins un durant les 6 derniers mois parmi:</i>  |
| B   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Perte de poids &gt; 10 %</li> <li>▪ Fièvre persistante ou récurrente inexpliquée</li> <li>▪ Sueurs nocturnes</li> </ul> |
| X   | Bulky (masse de grand axe >10cm ou >1/3 du médiastin)  |
| E   | Extension extralymphatique par contiguïté  |

Tableau 9

Certaines localisations anatomiques sont de pronostic défavorable en raison du risque de rechute neuro-méningée. Le traitement nécessite une prophylaxie neuro-méningée additionnelle. Parmi ces localisations, citons les atteintes testiculaires, sinusiennes, mammaires, rénales, surrenaliennes, médullaires et épidurales<sup>18</sup>.

### 5) Classification d'Ann-Arbor révisée : critères de Lugano

L'utilisation généralisée d'approches multimodalités ont rendu l'historique classification de Ann-Arbor moins pertinente pour guider le choix de la thérapie. Ainsi les recommandations énoncées à Lugano en 2014 (tableau 10) ont révisé cette classification utilisée pour la description anatomique de l'extension lymphomateuse. Elle est utilisée pour tous les lymphomes avides de <sup>18</sup>F-FDG et s'apprécie d'après les données de la TEP-TDM.

La dénomination « E » devient utilisée uniquement pour les atteintes viscérales sans envahissement ganglionnaire associé ou pour les patients présentant un stade II et une extension directe extranodale, elle n'est plus pertinente pour les stades avancés.

Les maladies avec atteinte unique d'un organe deviennent ainsi stade 1ER et non plus stade IV comme dans l'ancienne classification. Cette classification permet également aux patients présentant une atteinte multi-nodale dans des aires ganglionnaires demeurant adjacentes et d'un même côté du diaphragme d'être classés I. Les atteintes de l'anneau de Waldeyer ou de la rate ne sont plus considérées comme des atteintes viscérales mais ganglionnaires. Les dénominations « A » et « B » ne doivent être utilisées que pour les lymphomes de Hodgkin.

| <b>Classification de Ann-Arbor révisée : classification de Lugano</b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>Stade</b>  | <b>Atteinte</b>  | <b>Statut extranodal « E »</b>   |
| I   | Un ganglion ou un groupe de ganglions adjacents  | Unique lésion extranodale sans atteinte ganglionnaire associée                   |
| II  | Deux ou plus groupes ganglionnaires d'un même côté du diaphragme                                   | Stade I ou II par atteinte ganglionnaire avec atteinte extranodale de contiguïté |
| II Bulky  | II avec atteinte Bulky   | NA   |
| III   | Ganglionnaire des deux côtés du diaphragme ou sus-diaphragmatique avec atteinte splénique associée | NA   |
| IV  | Atteinte viscérale additionnelle non contiguë  | NA   |

*Tableau 10*

Bien que recommandée, cette classification n'est pas encore appliquée en routine clinique.

## **6) Autres signes cliniques et biologiques pronostics**

Parmi les autres facteurs pronostics, citons :

- l'âge, avec un taux de décès plus important après 65ans<sup>19</sup> et l'état général, évalué par l'échelle ECOG<sup>19</sup> (tableau 11), inclus dans le score IPI et ses dérivés
- Les signes d'évolutivité : fièvre, sueurs, amaigrissement >10 %, appelés signes B et inclus dans la classification de Ann-Arbor<sup>19</sup>
- le taux de LDH directement corrélé au volume tumoral inclus dans le score IPI<sup>20</sup>
- le taux de  $\beta$ 2microglobuline, également corrélé au volume tumoral, ainsi qu'un faible taux d'albumine plasmatique<sup>21,22</sup>

| <b>Score ECOG</b> |   |
|-------------------|---|
| <b>Grade</b>      | <b>Clinique</b>   |
| 0                 | Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités prémorbides sans restriction   |
| 1                 | Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives |
| 2                 | Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée  |
| 3                 | Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée  |
| 4                 | Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalemment alité ou confiné au fauteuil   |

*Tableau 11*

## C Schéma de traitement standard

### **1) Traitement de première ligne**

Les dernières recommandations en date demeurent ce jour celles de la Société Française d'Hématologie publiées en 2009. Elles séparent dans un premier temps les patients de moins de 60 ans, proposant dans cette catégorie, si le score IPI est de 0 ou 1, de façon standard une polychimiothérapie de type doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone (ACVBP) ou cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP) associé à du Rituximab (utilisé dans notre étude), entre 6 et 8 cures séparées de 14 ou 21 jours<sup>23</sup>.

L'ajout du Rituximab au CHOP historique a considérablement augmenté la survie (47 % de survie sans progression à 5 ans contre 29 % pour une étude du GELA de 2000)<sup>24,25</sup>.

Si le score IPI est supérieur à 1, l'intensification de la chimiothérapie semble bénéfique par rapport au CHOP, avec des schémas ACVBP avec consolidation ou cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, étoposide et prednisone (CHOEP.) Mais le régime R-CHOP est le plus employé et demeure une option satisfaisante (utilisé dans notre étude)<sup>23</sup>.

Pour les patients de plus de 60 ans le traitement standard est 8 cycles de R-CHOP de 21 jours et 6 cycles en cas de forme localisée.

La radiothérapie est non systématique car n'ayant pas formellement démontrée son bénéfice sur la survie. Elle est surtout réalisée sur les masses Bulky en fin de traitement R-CHOP pour consolidation<sup>26</sup>.

La prophylaxie neuro-meningée, par injection de chimiothérapie intrathécale, est recommandée chez les patients présentant une localisation à risque (sus-citées), ou un score aaIPI supérieur ou égal à 1. A défaut, une ponction lombaire exploratrice est conseillée avant le premier cycle.

Soixante pourcents des patients avec un LBDGC de stade avancé sont mis en rémission prolongée avec le R-CHOP.

## **2) Traitement de rattrapage : R-DHAC et BEAM-ASCT**

De façon standard, chez les patients de moins de 65 ans, la rechute après la première ligne de traitement ou le caractère réfractaire de la maladie nécessite une chimiothérapie de sauvetage comprenant un sel de platine suivi d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches. Les rechutes survenant moins de 12 mois après la fin de la première ligne de traitement ou les maladies réfractaires sont de moins bon pronostic que les rechutes plus tardives d'après l'étude PARMA (réalisée à l'ère pré-Rituximab)<sup>27</sup>. L'exposition antérieure à une première ligne de Rituximab ainsi qu'un score IPI élevé à la rechute assombrissent également le pronostic<sup>28</sup>. Deux protocoles de chimiothérapie semblent d'efficacité équivalente dans ces situations, selon l'étude CORAL<sup>28</sup> : Rituximab, ifosfamide, carboplatine, et étoposide (R-ICE) et rituximab, déxaméthasone, aracytine et cisplatine (R-DHAC), suivi d'une intensification par carmustine, étoposide, aracytine et melphalan (BEAM) (avec une survie globale de 47 et 51 % respectivement à 3 ans). Les patients de notre étude bénéficient d'une stratégie de rattrapage par R- DHAC.

### III TEP-TDM $^{18}\text{F}$ -FDG

#### A Généralités

##### 1) TEP-TDM

La technologie nécessaire à la détection de deux photons d'annihilation en coïncidence voit le jour dans les années 1950 au laboratoire de recherche du Massachusetts General Hospital. Initialement utilisée pour détecter des tumeurs cérébrales, cette technique utilisait deux détecteurs de iodure de sodium orientés à  $180^\circ$  de part et d'autre du crâne du patient<sup>29</sup>.

Une progressive amélioration technologique permet l'apparition des premières machines tomographiques en 1975<sup>30</sup>. Les cristaux détecteurs s'améliorent avec l'utilisation de cristaux BGO (bismuth de germanium) à partir des années 1980, permettant l'avènement des premières machines TEP couplés à une TDM hélicoïdale en 2000<sup>31</sup>. Juweid fut le premier à utiliser la TEP-TDM pour évaluer la réponse au traitement des LBDGC au lieu de la TDM seule<sup>32,33</sup>.

La tomographie par émission de positon détecte en coïncidence des photons d'annihilation issus de la désintégration  $\beta^+$  d'un radiotracteur injecté par voie intraveineuse (Figure 3).

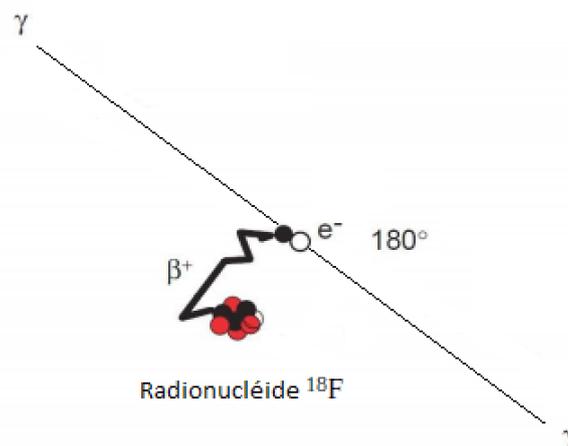


Figure 3 : Désintégration  $\beta^+$  du  $^{18}\text{F}$

De multiples rangées de détecteurs en anneau placées autour du patient permettent la localisation de la désintégration  $\beta^+$  au sein de l'organisme (figure 4). Le couplage de la TEP à une modalité TDM permet de reconstruire des coupes hybrides associant une modalité anatomique (issue du TDM) à une modalité fonctionnelle (issue de la TEP). En outre la modalité TDM permet la correction de l'atténuation des photons dans l'organisme et permet de réduire l'imprécision de détection.

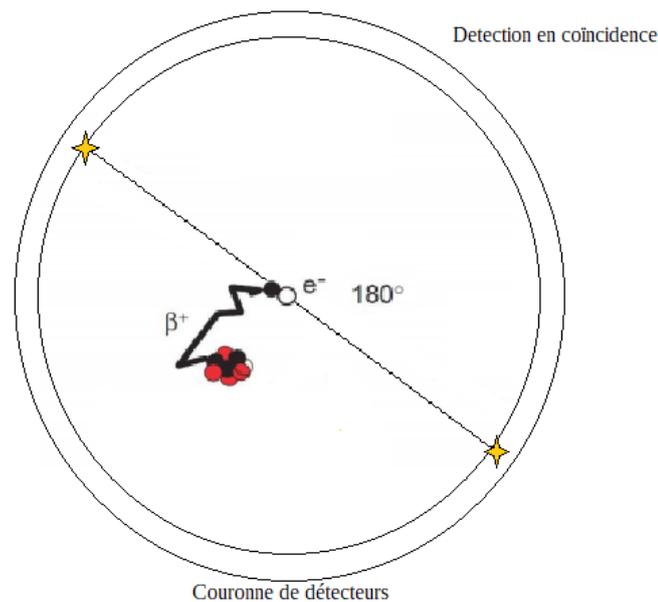


Figure 4 : la Détection en Coïncidence

## 2) $^{18}\text{F}$ -FDG

Le  $^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) est le radiopharmaceutique le plus utilisé pour l'imagerie TEP-TDM (figure 5). Il s'agit d'une molécule de glucose dans laquelle un groupement hydroxyle a été remplacé par un atome de Fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ). La demi-vie (110min) du  $^{18}\text{F}$ , son schéma de désintégration  $\beta^+$  quasi pur (97%) ainsi que la faible énergie avec laquelle est émis le positon lors de sa désintégration (634 keV) en fait un radionucléide très adapté à l'imagerie médicale<sup>34</sup>.

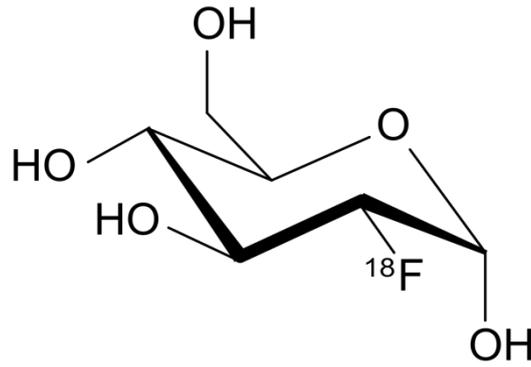


Figure 5 : le Fluorodésoxyglucose

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG permet de rendre compte de l'activité glucidique cellulaire ; il est également un traceur de viabilité. Après avoir été transporté dans la cellule par le transporteur GLUT-1, le  $^{18}\text{F}$ -FDG est phosphorylé par l'hexokinase en  $^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose-6-phosphate ( $^{18}\text{F}$ -FDG-6P). Sous cette forme il ne peut plus quitter la cellule. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG-6P ne peut être dégradé selon la voie de la glycolyse régulière par la glucose-6-phosphate isomérase en raison de l'absence du groupement hydroxyle 2. Il se retrouve ainsi dans une impasse métabolique, aboutissant à une accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG-6P au sein de la cellule (figure 6).

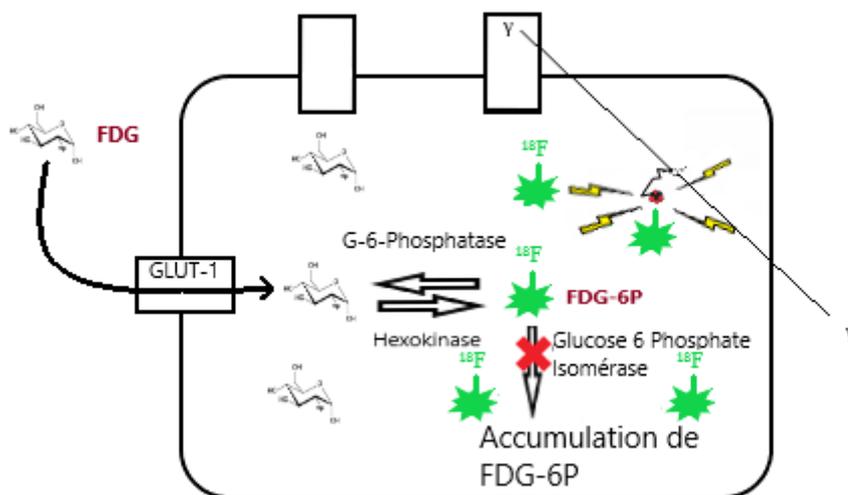


Figure 6 : Métabolisme Intra-cellulaire du FDG

### 3) TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG et LBDGC

En tant qu'analogue du glucose le <sup>18</sup>F-FDG est particulièrement intéressant pour l'imagerie oncologique. En effet les tumeurs malignes présentent un renforcement du transport de glucose et une importante glycolyse<sup>35</sup>. Bien que l'avidité des lymphomes pour le <sup>18</sup>F-FDG soit variable (tableau 12), l'hypermétabolisme glucidique est quasi-constant dans les LBDGC, avec une avidité pour le <sup>18</sup>F-FDG atteignant plus de 97 % des patients <sup>36</sup>. L'index de prolifération Ki67 élevé de ces lymphomes est corrélé à un SUVmax important, typiquement supérieur à 10<sup>37</sup>.

| <b>Avidité au FDG de quelques lymphomes<sup>38</sup></b> |                      |
|--|----------------------|
| <b>Type de lymphome</b>                                  | <b>Avidité (en%)</b> |
| Lymphome de Hodgkin                                      | 97-100               |
| LBDGC  | 97-100               |
| Lymphome folliculaire                                    | 91-100               |
| Lymphome du manteau                                      | 100                  |
| Lymphome de Burkitt                                      | 100                  |
| Lymphome Zone Marginal ganglionnaire                     | 100                  |
| LZM MALT   | 54 - 81              |
| LZM splénique  | 53 - 67              |
| LZM non spécifié   | 67                   |
| Mycosis fongoïde   | 83 - 100             |
| Sezary   | 100                  |

*Tableau 12*

## B Paramètres Métaboliques

### 1) SUV, deltaSUVmax, SUVmax<sup>39</sup>

Le SUV (Standard Uptake Value) est un index caractérisant l'intensité de fixation du radiotracteur dans un voxel ou dans une région d'intérêt donnée.

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité dans la région d'intérêt (kBq/mL)}}{\frac{\text{dose injectée présente au moment de l'examen (kBq)}}{\text{poids du patient (g)}}}$$

*Figure 7 : Formule du SUV*

Plusieurs paramètres dérivés du SUV sont disponibles, pour notre étude le SUVmax a été utilisé. En pratique il s'agit de la valeur de SUV la plus élevée dans une VOI donnée. La valeur du SUVmax est directement corrélée à l'agressivité du LBDGC<sup>37</sup>. Il mesure en pratique le métabolisme glucidique du contingent tumoral le plus agressif. Selon Chihara la PFS et l'OS diminuent significativement quand le SUVmax est supérieur à 30<sup>40</sup>.

Le deltaSUVmax considère la variation entre les valeurs de SUVmax les plus élevés entre deux examens consécutifs. Il a démontré sa supériorité à l'analyse visuelle dans l'évaluation thérapeutique des LBDGC et il permet d'augmenter la reproductibilité inter-observateur<sup>39,41-43</sup>. Le cut off optimal varie en fonction du moment où la TEP-TDM est réalisée au cours du traitement (66 % après 2 cycles<sup>39</sup> et 70 % après 4 cycles<sup>42</sup>). Il n'est utilisable que lorsque le SUVmax de la TEP initiale est supérieur à 10, et inférieur à 5 lors de l'iTEP. Dans le cas contraire il est préférable d'utiliser l'échelle visuelle de Deauville<sup>44</sup>. De même le deltaSUVmax ne semble pas adapté à l'évaluation des LBDGC sur lymphome folliculaire transformé.

Sa place exacte demeure sujet à débat bien que la récente étude du groupe PETAL semble valider son utilisation en retrouvant (sur une large étude multicentrique de 862 patients) pour l'iTEP2 et la mesure du deltaSUVmax, une prédictibilité significative pour l'OS et la PFS, et une supériorité à l'échelle visuelle en 5 points de Deauville<sup>45</sup>. Les résultats de l'étude

multicentrique GAINED, évaluant le deltaSUVmax lors de l'iTEP2 et de l'iTEP4, sont également attendus.

## **2) Paramètres volumétriques : MTV, TLG**

Le MTV (Metabolic Total Volume) correspond au volume tumoral métabolique. Le TLG (Total Lesion Glycolysis) correspond à la glycolyse totale de la lésion d'intérêt. Il s'agit du produit du SUVmean par le MTV<sup>46</sup>.

Ces paramètres sont déterminés par des techniques de contourage variées<sup>47</sup> :

- à seuillage adaptatif, où est inclus dans la zone d'intérêt tous les voxels de valeur supérieure à une valeur seuil, le plus souvent fonction du SUVmax de la VOI (tendance à la sous-estimation du volume tumoral)<sup>47</sup>.
- à seuillage fixe, supérieur une valeur de SUVmax arbitraire (tendance à surestimer le volume tumoral en incluant des voxels de bruit de fond).
- à modèle adaptatif prenant en compte le voisinage des voxels. Elles présentent des difficultés de reproductibilité car sont sensibles aux réglages des machines et aux paramètres de reconstruction utilisés. Elles sont de fait difficiles à utiliser dans les études multicentriques<sup>48</sup>. Les recommandations de l'EANM de 2015 proposent l'utilisation d'un seuillage à 41 % du SUVmax le plus intense dans la VOI d'intérêt. Ces recommandations semblent s'appliquer plutôt aux mesures des tumeurs solides. Une étude récente de la segmentation appliquée aux LBDGC suggère qu'un seuillage fixe incluant tous les voxels de SUVmax>2,5 semble avoir l'avantage d'être facile et reproductible en routine, en attendant le développement de méthodes automatiques. Cette étude fut cependant réalisée avec des TEP-TDM acquises à 90 minutes (contre 60 minutes selon les recommandations<sup>49</sup>). En l'absence de consensus, la méthode de seuillage adaptatif avec seuil fixé à 41 % du SUVmax est utilisée dans notre étude.

Ces paramètres sont évalués dans le LBDGC à différents stades de la maladie (voir infra pour le détail):

- En évaluation initiale
- Évaluation intermédiaire avec le paramètre deltaMTV
- En prégreffe, leur place demeure à définir précisément, bien que largement étudiés pour les lymphomes de Hodgkin

### 3) Limites, fixations physiologiques<sup>49</sup>

A l'état physiologique le <sup>18</sup>F-FDG se distribue au sein des organes avides de glucose. Soixante minutes après l'injection, la majeure partie de la captation est cérébrale (environ 7 % de l'activité injectée), myocardique, hépatique ainsi qu'au niveau des voies excrétrices urinaires. A un moindre degré une fixation musculaire est présente à l'état basal, plus ou moins renforcée en fonction de l'activité physique du patient, de son positionnement ou de l'utilisation d'insuline. Les fixations gastro-intestinales sont variables et liées à la variation du péristaltisme. La captation colique peut être nettement renforcée par la prise d'antidiabétiques oraux.

Certains hypermétabolismes physiologiques ou non pathologiques peuvent limiter l'interprétation des TEP-TDM des patients atteints de LBDGC :

- Activation ostéoméduillaire en rapport avec la prise de facteurs de croissance hématopoïétiques ou la présence d'un syndrome inflammatoire,
- Activation de la graisse brune cervico-thoracique, prédominant chez les patients jeunes et minces, préférentiellement en période hivernale.
- Hyperfixations du tissu lymphoïde de l'anneau de Waldeyer ou de la région iléo-caecale au niveau des plaques de Peyer,
- Hyperfixations non pathologiques de la masse tumorale en rapport avec le recrutement macrophagique si l'intervalle avec la dernière chimiothérapie est trop court (doit typiquement être supérieur à 10 jours)

## IV Évaluation du LBDGC en TEP-TDM

### 1) Évaluation initiale

La TEP-TDM est plus sensible que la TDM seule pour le « staging » initial de la maladie<sup>38</sup>.

Les atteintes extraganglionnaires sont retrouvées plus souvent par la TEP-TDM, notamment dans la moelle osseuse, le foie, le péritoine ou la rate<sup>50</sup>.

La TDM-TDM au bilan d'extension initial est un bon outil pronostique. En effet plus le nombre de sites extraganglionnaires augmente, plus le risque d'échec du traitement est élevé. Pour une étude de 2015 portant sur 443 sujets, la PFS à 3 ans pour les patients présentant quatre ou plus atteintes extranodales est de 25 % contre 79 % pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire exclusive<sup>51</sup>.

De plus, les sites extranodaux associés à une plus mauvaise PFS et OS incluant l'atteinte ostéomédullaire, pleurale ou gynécologique, sont également mieux mis en évidence par la TEP-TDM que par la TDM seule<sup>52</sup>.

Elle permet le changement de stade dans 19 à 34 % des cas. L'étude de Raanani montre qu'il en résulte 31 % de upstaging (plutôt pour les stades précoces I et II) et uniquement 1 % de downstaging, le tout correspondant à 25 % de changement de stratégie thérapeutique<sup>50</sup>.

La présence d'un hypermétabolisme focal dans la moelle osseuse est plus sensible que la biopsie ostéo-médullaire pour en déterminer l'envahissement lymphomateux<sup>53-56</sup>, avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 100 % selon Khan contre 40 % et 100 % respectivement pour la biopsie ostéo-médullaire<sup>54</sup>. Un hypermétabolisme diffus est en revanche non spécifique<sup>57</sup>. Une étude prospective internationale incluant 327 patients a mis en évidence après bilan initial par TEP-TDM l'absence de changement de stade suite à la réalisation de la BOM<sup>58</sup>. Cependant la TEP-TDM peut être prise en défaut lorsqu'il existe une atteinte lymphomateuse ostéomédullaire de faible volume (entre 10 et 20%) ou un contingent d'un lymphome de bas grade concomitant, ce qui pourrait être en faveur de la réalisation systématique d'une BOM. Néanmoins, il n'a pas été mis en évidence que ces deux cas de

figures aient un impact sur la survie<sup>59,60</sup>. L'étude de El-Galaly comparant TEP-TDM et BOM a mis en évidence chez les patients présentant une TEP-TDM initiale négative pour l'atteinte de la moelle osseuse, une atteinte de haut grade chez 3 % des patients et indolente chez 4 % des patients<sup>51</sup>. Cela signifie que pour la population de cette étude, parmi les patients sans arguments pour une atteinte lymphomateuse au TEP-TDM il faudrait réaliser chez 26 d'entre eux une BOM pour mettre en évidence un unique cas faux négatif de la TEP-TDM<sup>51</sup>. L'étude de Cerci a mis en évidence que l'atteinte ostéomédullaire à la TEP-TDM seule ou à la biopsie seule n'impactait pas la survie, mais que l'atteinte sur les deux modalités influençait péjorativement le pronostic, suggérant que le paramètre pronostique serait plutôt la charge tumorale dans la moelle osseuse<sup>58</sup>.

L'approche au cas par cas semble la plus pertinente avec réalisation de la BOM chez les patients qui verraient leur pronostic ou traitement changer en fonction du résultat<sup>61</sup>. Ces résultats nécessitent validation mais indiqueraient que la TEP-TDM pourrait remplacer dans la plupart des cas la BOM dans le bilan d'extension initial des LBDGC<sup>55</sup>.

Le MTV est un indicateur pronostic prometteur dont l'influence semble meilleure que la taille du bulk<sup>49,50</sup>. Les patients avec un MTV initial faible tendent à avoir un meilleur pronostic (PFS à 3 ans entre 77 et 92%) comparativement aux patients avec un MTV élevé (PFS à 3 ans 48-56%)<sup>50,51,68</sup>. Dans les stades II et III, le MTV semble être supérieur à la classification de Ann-Arbor<sup>51</sup>. Le TLG apparaît également pronostic et supérieur au score IPI.

Cependant il existe pour le moment une certaine difficulté à définir une valeur seuil applicable à toutes les populations de LBDGC. Il existe en effet des variabilités non négligeables de la valeur seuil du MTV et du TLG, le cut off variant notamment entre 220 et 600 cm<sup>3</sup> pour le MTV. Il existe donc une nécessité d'harmonisation des techniques de contourage<sup>51-53</sup>.

Ainsi, la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG est recommandée dans le bilan initial des LBDGC par les recommandations de 2015 de l'ESMO et de la SFMN de 2018 pour le staging initial, pour surseoir à la BOM dans la majorité des cas et pour la recherche de sites à biopsier<sup>61,62</sup>. Enfin, la TEP-TDM de baseline est nécessaire à l'évaluation thérapeutique, comme objet de comparaison.

## **2) Critères d'atteinte d'organe**

De façon générale un hypermétabolisme focal, recontextualisé en fonction des caractéristiques TDM, dans un site ganglionnaire ou extra ganglionnaire, en dehors des sites connus d'hyperfixation physiologique, est considéré comme une atteinte lymphomateuse.

Une masse médiastinale d'une taille supérieure à 10cm ou plus large que le tiers du thorax est considérée comme « Bulk »<sup>63</sup>.

Les critères d'envahissement splénique sont multiples : splénomégalie homogène, infiltration diffuse (miliaire), localisations nodulaires ou masse solitaire<sup>64</sup>. Morphologiquement, une splénomégalie est définie dans le LBDGC lorsque le grand axe vertical de la rate est supérieur à 13cm<sup>61</sup>.

Compte tenu de la fréquence des hépatomégalies liées aux habitus des patients, les critères de taille ne sont pas discriminants pour préjuger de l'envahissement lymphomateux. Les critères TEP-TDM d'envahissement hépatique sont donc similaires à ceux de la rate : augmentation diffuse du métabolisme, hypermétabolisme nodulaire focal ou disséminé.<sup>61</sup>

Comme sus-cité, la TEP-TDM est plus sensible que la biopsie ostéoméduillaire pour déterminer l'infiltration lymphomateuse. Il a cependant été décrit des faux-négatifs pouvant être lié à un faible volume tumoral (entre 10 et 20% de moelle, envahi). Le critère d'envahissement ostéoméduillaire est un hypermétabolisme focal seul ou focal et diffus au sein de la moelle osseuse. La valeur d'un hypermétabolisme ostéoméduillaire diffus n'a pas encore été clairement établi mais semble être corrélé à un envahissement lymphomateux<sup>61</sup>.

L'atteinte lymphomateuse du SNC, bien que volontiers intensément hypermétabolique est mal évaluée par la TEP-TDM à cause d'un bruit de fond cérébral physiologique intense. En cas de suspicion clinique devant des symptômes déficitaires il est préférable d'explorer l'encéphale par IRM<sup>61,65</sup>.

## **3) Critères d'évaluation thérapeutique : échelle visuelle de Deauville, critères de Lugano**

L'intérêt pronostique de la TEP-TDM intermédiaire (iTTP) dans le lymphome de Hodgkin et dans le LBDGC a conduit à la nécessité de mise au point de scores simples, reproductibles et adaptés à la TEP-TDM <sup>18</sup>F-FDG. L'interprétation d'un métabolisme de faible intensité persistant

au sein des sites tumoraux sur l'iTEP pouvait être notamment problématique et nécessitait une clarification et standardisation.

Juweid propose en 2007 d'utiliser comme seuil de positivité de la TEP-TDM en fin de traitement un métabolisme résiduel supérieur au bruit de fond médiastinal ou au bruit de fond environnant en fonction de la taille<sup>66</sup>. Il est alors recommandé de réaliser les iTEP ou TEP-TDM de fin de traitement au moins 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie et au moins 8 à 12 semaines après la dernière séance de radiothérapie. Ces critères de l'International Harmonization Project (IHP) présentaient une excellente valeur prédictive négative mais une faible valeur prédictive positive. De ces considérations est venue la nécessité d'augmenter le seuil en dessous duquel est définie une fixation minimale résiduelle<sup>38,67,68</sup>.

L'échelle de Deauville a été créée en 2009 (tableau 13) à l'occasion d'un congrès international organisé par le groupe GELA. Elle est basée sur 5 niveaux d'intensité de fixation déterminés visuellement, avec comme repère les fixations physiologiques du médiastin et du foie<sup>69</sup>. Le métabolisme le plus intense retrouvé au sein des sites tumoraux résiduels permet de déterminer le score de l'examen TEP-TDM. Ce score a été validé par des études internationales<sup>43,44,69,70</sup>.

En situation de routine clinique, le seuil de positivité de la TEP-TDM est défini à partir du grade 4 de Deauville (fixation strictement supérieure au SUVmax hépatique). La force de ce score est de produire un résultat binaire : négatif pour les scores 1, 2 et 3 et positif à pour les scores 4 et 5.

| <b>Échelle de Deauville</b>                                     |              |
|---|--------------|
| <b>Fixation la plus intense sur un site initialement envahi</b> | <b>Score</b> |
| Pas d'hyperfixation   | 1            |
| Fixation $\leq$ Bruit de fond médiastinal                       | 2            |
| Fixation $\leq$ Bruit de fond hépatique                         | 3            |
| Fixation $>$ Bruit de fond hépatique                            | 4            |
| Fixation $\gg$ Bruit de fond hépatique et/ou progression        | 5            |

*Tableau 13*

Les critères de réponse de Lugano sont énoncés en 2011 (tableau 14) à l'occasion de la « 11th International Conference on Malignant Lymphoma » à Lugano en Suisse. Ils sont maintenant recommandés pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire et en fin de traitement. Les grades de Deauville 1 à 3 sont considérés comme réponse métabolique complète. Une diminution de l'hypermétabolisme restant de grade 4 à 5 est considéré comme une réponse métabolique partielle. L'absence de modification du métabolisme est considérée comme une stabilité métabolique. Une majoration du métabolisme et/ou l'apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques est considéré comme une progression métabolique. L'applicabilité de ces critères est conditionnée en fin de traitement par une TEP-TDM réalisée plus de 4-6 semaines après la chimiothérapie<sup>38</sup>, plus de 2 semaines après l'administration de facteurs de croissance hématopoiétique<sup>71</sup> et plus de 3 mois après la radiothérapie.

Le seuil de positivité peut être modulé en fonction de l'objectif de l'examen dans des conditions cliniques particulières : en vue d'une escalade thérapeutique le seuil de positivité peut être relevé pour augmenter la VPP, et abaissé en vue d'une désescalade pour faire augmenter la VPN en considérant l'échelon trois comme positif. Ce schéma variable est utilisé actuellement pour l'évaluation des lymphomes de Hodgkin<sup>72</sup> mais n'est pas mis en œuvre actuellement pour l'évaluation des LBDGC.

| <i>Critères de Lugano</i> |   |
|---------------------------|---|
| Réponse Métabolique       | Score au TEP-TDM  |
| Complète                  | 1, 2 ou 3   |
| Partielle                 | 4 ou 5 avec diminution de la fixation                                       |
| Stabilité                 | 4 ou 5 avec fixation inchangée  |
| Progression               | 4 ou 5 avec augmentation de la fixation ou apparition d'une nouvelle lésion |

*Tableau 14*

Les recommandations de Lugano préconisent l'emploi de la TEP-TDM uniquement pour les lymphomes avides de FDG.

#### **4) Evaluation de fin de traitement**

Le TEP-TDM est considéré comme l'examen de référence pour l'évaluation thérapeutique de fin de traitement<sup>66</sup>.

La TDM seule présente en effet une sensibilité et une spécificité élevées pour la stratification pré-thérapeutique mais une spécificité basse pour l'évaluation thérapeutique du fait de la présence de masses résiduelles non caractérisables<sup>73</sup>. Couplée à la TDM, la TEP au <sup>18</sup>F-FDG permet la caractérisation des masses résiduelles en différenciant le tissu cicatriciel et nécrotique du tissu tumoral.

Avant la généralisation du Rituximab la méta-analyse de Terasawa de 2006 rapportait une sensibilité de l'ordre de 70 % et une spécificité de 95 % de la TEP-TDM dans l'évaluation de fin de traitement mais avec des études hétérogènes et majoritairement rétrospectives<sup>74</sup>.

Les recommandations de l'ESMO de 2015 et de la SFMN de 2018 dictent la réalisation d'un TEP-TDM pour l'évaluation de fin de traitement pour les lymphomes avides de FDG, dont le LBDGC, pour s'assurer de la réponse métabolique complète (grade A)<sup>62</sup>.

## 5) Évaluation de la réponse intermédiaire

### a. Généralités

La volonté d'évaluer précocement la qualité de la réponse thérapeutique au cours de la chimiothérapie afin de pouvoir adapter le traitement en fonction de la réponse par intensification ou désescalade a conduit à la réalisation de l'iTEP pour la routine clinique. Une identification précoce des patients faiblement répondeur est d'autant plus importante que le traitement de rattrapage est moins efficace à l'ère du Rituximab en première ligne<sup>75</sup>.

La TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG est ainsi recommandée lors de l'évaluation intermédiaire pour identifier les patients répondeurs et non répondeurs par les recommandations de la SFMN de 2018<sup>62</sup>.

Divers critères d'évaluation ont été étudiés au fil de temps pour augmenter la valeur prédictive de l'iTEP, notamment les critères « IHP », l'échelle visuelle de Deauville, le deltaSUVmax et le delta MTV.

### b. Avant 2012 :

Les travaux réalisés entre 2002 et 2011 montrent que la diminution rapide du métabolisme en cours de chimiothérapie serait associée à un bon pronostic : entre 73-86 % de PFS entre 2 et 5 ans pour les patients atteignant une réponse complète au premier iTEP. Ces études sont cependant fortement hétérogènes quant au protocole, l'utilisation ou non du Rituximab ou encore le timing de l'iTEP par rapport à la chimiothérapie<sup>76-81</sup>. A contrario les patients présentant une iTEP positive ont un pronostic plus défavorable avec une PFS à 2-5ans comprise entre 0 et 43 % avant 2005, soit avant l'avènement du Rituximab et les critères d'évaluation TEP standardisés<sup>76-78</sup>. Plus récemment certaines études ont montré en cas de positivité de l'iTEP une PFS entre 2 et 3 ans comprise entre 47 et 66 %<sup>79,80,82</sup> mais ces résultats reposaient sur une interprétation basée sur les critères « IHP ».

### c. Concernant les critères de Deauville:

Une étude coréenne incluant 186 patients et évaluant de façon concomitante les critères de Deauville, le deltaSUVmax et le deltaMTV, a mis en évidence la bonne valeur pronostique de ces trois paramètres avec une forte VPN en cas de combinaison de ces trois critères. Toutefois, ces critères avaient une faible VPP<sup>83</sup>.

L'étude multicentrique de Mamot de 2015, incluant 138 patients, a retrouvé un caractère pronostic du deltaSUVmax et non de l'échelle visuelle de Deauville lors de l'évaluation intermédiaire. L'échelle de Deauville et le deltaSUVmax avaient une valeur pronostique en fin de traitement. Les auteurs en concluent que dans le cadre d'une éventuelle stratégie d'escalade-désescalade basée sur la TEP-TDM le traitement doit être modifié uniquement après la TEP de fin de traitement<sup>84</sup>.

Une étude coréenne de 2018 de 150 patients traités par R-CHOP ne retrouve pas de différence significative entre les iTEP positifs selon l'échelle visuelle de Deauville (de grade 4 et 5) ou négatif (grade inférieur à 4) en termes de PFS, mais retrouve une différence significative en considérant les Deauville de grade 4 comme négatifs<sup>85</sup>.

L'étude de grande envergure du groupe PETAL de 2018 réalisée sur des patients traités en première ligne par R-CHOP met en évidence le caractère pronostic de l'iTEP2 selon l'échelle de Deauville en 5 points mais également l'importance du taux de faux positifs que cette échelle visuelle attribue. L'échelle visuelle semble ainsi moins discriminante que le deltaSUVmax (voir infra)<sup>45</sup>.

La variabilité de la valeur pronostique de l'analyse visuelle des iTEP et les discordances entre ces études pourrait être expliquée par l'utilisation du Rituximab, qui améliore la survie, mais peut aussi induire une augmentation du métabolisme liée aux processus inflammatoires, et donc augmenter le risque de faux positifs en TEP-TDM. Une étude de Avivi publiée en 2013 a mis en évidence un nombre significativement plus important de faux positifs en TEP-TDM dans un groupe de patients traités par R-CHOP par rapport à un groupe de patients traités par CHOP<sup>86</sup>. La spécificité des TEP-TDM de suivi pour le groupe R-CHOP était moins importante que pour le groupe n'ayant pas reçu de Rituximab après le protocole CHOP (84 vs 87%) avec une VPP également plus faible (23 vs. 74%). Le taux de faux positifs se maintenait significativement jusqu'à trois ans après la fin du traitement. L'analyse multivariée a individualisé le Rituximab comme facteur responsable de ces différences, cause la plus importante de faux positifs<sup>86</sup>.

Les problèmes de reproductibilité des résultats peuvent être également liés à des différences phénotypiques entre les séries, au nombre de cures de chimiothérapie avant l'iTEP, au temps séparant l'iTEP de la dernière cure de chimiothérapie ou aux critères d'interprétation<sup>87</sup>.

La valeur pronostique de l'iTEP avec interprétation visuelle apparaît ainsi pour le moment incertaine.

#### d. Concernant le deltaSUVmax :

Outre les études précédemment citées ; plusieurs études, notamment du groupe GELA<sup>41</sup> ont évalué des méthodes semi-quantitatives et notamment le deltaSUVmax pour tenter d'augmenter la valeur discriminante de l'iTEP. Sa supériorité à l'analyse visuelle a été démontrée, notamment en termes de reproductibilité inter observateur<sup>39,41-43,45</sup>. Lin démontre dès 2007, avant l'ère du Rituximab, sur une analyse rétrospective qu'un deltaSUVmax > 66 % améliore significativement la PFS et conclut que cela est dû à une part de faux positifs diminués par rapport à l'analyse visuelle.

A l'ère du Rituximab, Casasnovas conclut également que l'analyse quantitative avec le deltaSUVmax après 2 ou 4 cures de traitement d'induction prédit mieux la PFS et l'OS que l'analyse visuelle (avec les critères « IHP »)<sup>41</sup>.

Itti dans une étude du groupe GELA démontre pour l'iTEP à 2 cures que le deltaSUVmax avec un cut off de 66 % prédit mieux la PFS que l'échelle visuelle de Deauville (PFS 59 % pour un score Deauville 4-5 vs. 44 % avec pour deltaSUVmax < 66 %)<sup>43</sup>. Safar en 2012 met en évidence que le deltaSUVmax avec un cutoff de 66% et l'échelle visuelle de Deauville ont une prédictibilité équivalente<sup>82</sup>.

L'étude du groupe PETAL de 2018 a montré une supériorité de la valeur pronostique du deltaSUVmax sur l'iTEP2 par rapport à l'échelle visuelle de Deauville, dans une étude prospective évaluant la pertinence de l'escalade thérapeutique basée sur les données TEP-TDM. La proportion de TEP-TDM positive était plus élevée avec l'analyse visuelle qu'avec le deltaSUVmax (69,8 % contre 45,5 %) mais il n'existait pas de différence significative entre les deux approches sur la PFS (79 % contre 79%) ou l'OS (88 % contre 89%) à 2 ans. L'analyse visuelle retrouve ainsi plus de faux positifs que le deltaSUVmax et a donc une moindre capacité à discriminer des groupes pronostics entre eux<sup>45</sup>.

L'applicabilité du deltaSUVmax en routine nécessite une consistance dans les protocoles d'acquisition, des médecins expérimentés pour différencier rigoureusement les

hypermétabolismes liés au lymphome des hypermétabolismes non liés à la pathologie, des conditions reproductibles d'un examen à l'autre et une maintenance et calibration régulière<sup>38</sup>. En dehors de protocoles de recherche clinique, le deltaSUVmax n'est pas encore recommandé pour l'adaptation thérapeutique en première ligne bien que les études les plus récentes aient mis en évidence sa supériorité pronostique par rapport à l'analyse visuelle.

#### e. Concernant le MTV :

Le deltaMTV dans le cadre de l'iTEP est évalué par l'étude de Yang de 2013 sus-citée et met en évidence le caractère pronostic du MTV pour prédire la progression avec un cut off de 99,3 % (sensibilité 48,7 %, spécificité 82,3 %, VPP 42,3 %, VPN 85,8 %, PFS à 2 ans 84,2 % contre 64,9 %) mais ne retrouvait pas de différence significative entre le deltaMTV moyen des patients ayant rechuté et des patients ayant une survie prolongée<sup>83</sup>. Les auteurs concluent à son utilité pronostique pour la PFS, notamment en association avec le deltaSUVmax, et à la nécessité d'évaluer tôt ce paramètre dans la séquence de traitement en raison de la baisse rapide du signal TEP après les premiers cycles de chimiothérapie<sup>83</sup>.

Une étude de 2018 met en évidence son caractère pronostic sur la survie globale à 2 ans (95 % vs. 59 % pour un cut off de -94 %)<sup>88</sup>.

Pour le moment aucune étude n'a formellement démontré la supériorité de la stratégie de modification thérapeutique basée sur l'iTEP par rapport à la stratégie standard, bien que son excellente VPN et sa bonne VPP soient en faveur d'une utilisation en pratique clinique<sup>89</sup>. De nouvelles approches d'évaluation pour extraire le potentiel de l'iTEP sont nécessaires<sup>90</sup>.

Les recommandations ESMO 2015 et de la SFMN de 2018 ne sont pas en faveur d'une adaptation du traitement basée sur l'iTEP en l'état actuel des connaissances<sup>62</sup>.

## **6) Évaluation pré-ASCT**

### a. Avant les critères de Deauville

Il a été démontré qu'une réponse favorable observée en TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG réalisée avant ASCT était un facteur pronostic indépendant en termes de PFS et d'OS. Mais les populations incluses dans ces études étaient hétérogènes, incluant des LBDGC et des lymphomes de Hodgkin (LH). Ces études utilisaient en outre des critères d'interprétation variables.

La première étude prospective publiée étudiant l'intérêt de la TEP-TDM en situation pré-ASCT chez les patients atteints d'un lymphome en rechute ou réfractaire à une première ligne de traitement et après une 2e ligne de rattrapage est publiée en 2002. Elle inclut 24 patients présentant une hétérogénéité anatomopathologique : 9 lymphomes folliculaires, 1 lymphome T, 2 lymphomes anaplasiques et 12 LBDGC dont 4 primitifs du médiastin. En utilisant comme critères d'évaluation de la réponse une variation de SUVmax de plus de 25 % (alors considéré comme réponse partielle) ou un SUVmax <3,5 (réponse complète), elle met en évidence que les patients n'atteignant pas au moins une réponse partielle ont une PFS et une OS moindre que les patients considérés en réponse métabolique partielle ou complète. Elle met ainsi en évidence la bonne valeur prédictive positive de la TEP-TDM dans cette indication et son caractère prometteur pour l'identification des patients pouvant bénéficier de l'ASCT<sup>91</sup>.

Spaepen en 2003 met en évidence dans une étude prospective incluant 60 patients présentant différents types de lymphomes (avec seulement 11 LBDGC) une différence statistiquement significative en termes de PFS et OS entre les patients présentant une TEP pré-ASCT positive ou négative (sans critère d'interprétation TEP standardisé et sans correction d'atténuation)<sup>92</sup>.

Une étude de 2007 de Filmont, incluant prospectivement 60 patients dont 20 LBDGC, met en évidence une différence statistiquement significative avec une PFS prolongée à 1 an pour 80 % des patients ayant une TEP-TDM pré-ASCT négative contre seulement 43 % pour les patients ayant eu une TEP-TDM positive. Cette étude utilisait un critère d'interprétation standardisé (et utilisé dans la plupart des études antérieures à la publication des critères visuelles de Deauville) : la TEP-TDM était positive si une lésion présentait un hypermétabolisme supérieur au bruit de fond environnant, hors fixation d'organe physiologique. Une valeur de SUVmax arbitraire de 2,5 était utilisée en cas de désaccord entre les deux relecteurs. Le conditionnement pré-ASCT était hétérogène, consistant en une irradiation corps entier pour 24 patients et une chimiothérapie à haute dose pour 36 patients<sup>93</sup>.

L'étude de Schot de 2007 utilisa une autre approche en combinant un score clinique (saa-IPI, une variante du aaIPI) et les données issues de la TEP pour mettre en évidence des groupes pronostics. Le protocole de l'étude prévoyait un TDM de correction d'atténuation réalisé en

différé par rapport au TEP et comme critère de positivité un hypermétabolisme résiduel supérieur au bruit de fond péri-lésionnel. 117 patients (dont 78 LNH et 50 LBDGC) ont été inclus mais seulement 57 ont reçu la chimiothérapie intensive prévue et l'ASCT. Seuls les critères cliniques et TEP-TDM combinés ainsi que les données de la TEP-TDM seule étaient statistiquement significatives pour la PFS<sup>94</sup>.

Derenzini en 2008 publie une étude incluant prospectivement 72 patients dont 51 atteints de LBDGC (49 recevant finalement l'ASCT). Une différence statistiquement significative entre les TEP-TDM pré-ASCT positives et négatives est mise en évidence pour l'OS et la PFS. L'impact pronostique était supérieur à celui d'autres critères analysés, tels que le aa-IPI et l'histologie<sup>95</sup>.

Dickinson met en évidence en 2010 sur une série de 39 patients rétrospective (chimiothérapie initiale hétérogène avec une majorité de R-ICE) une différence statistiquement significative entre les TEP-TDM positive ou négatives : PFS à 3 ans 35% vs. 81% et OS à 3 ans 39% vs. 81% respectivement. L'analyse multivariée démontre qu'une TEP négative est associée à une meilleure survie globale<sup>96</sup>.

L'étude rétrospective de Roland en 2011 analyse pour 42 patients atteints de LBDGC (dont 7 de lymphomes de bas grade transformés) la PFS et l'OS post-ASCT en fonction des données de TEP-TDM pré et post-ASCT. Les chimiothérapies de première ligne ou de deuxième ligne contenaient pour une majorité des patients une association avec du Rituximab. Le groupe qui présentait une TEP-TDM pré et post-ASCT positive avait une PFS et une OS statistiquement inférieure. En revanche aucune différence sur la PFS et l'OS ne fut mise en évidence sur les données de la TEP-TDM pré-ASCT seule<sup>97</sup>.

L'analyse prospective de Akhtar publiée en 2013 incluant 85 patients, dont 55 ayant eu une TEP-TDM pré-ASCT et 45 LBDGC, met en évidence, comme les études précédentes, avec les critères d'interprétation du IWG<sup>98,99</sup>, une PFS et une OS améliorée pour les patients ayant une TEP-TDM pré-ASCT négative (parmi 33 TEP-TDM pré-ASCT négatives, 7 patients (21%) présentent un événement spécifique, contre pour 22 TEP-TDM pré-ASCT positives 10 patients (45,5%) ;  $p=0,009$ ). La plupart des patients ont reçu une chimiothérapie de rattrapage type R-DHAC (33 sur 44)<sup>99</sup>.

Parmi les 143 patients dont 105 LBDGC, rétrospectivement inclus, analysés dans l'étude de Armand publiée en 2013, 47 % présentaient une TEP-TDM pré-ASCT positive et 53 % négative. La TEP-TDM pré-ASCT était statistiquement significative avec une PFS et une OS à 4 ans meilleures pour les patients TEP-négatifs (PFS 64 % vs. 32 %; OS 76 % vs. 56 %). Les critères d'interprétation TEP-TDM n'étaient cependant pas standardisés. La plupart des patients ont reçu du Rituximab au cours de leur traitement. Les autres facteurs pronostics étudiés, cliniques ou biologiques, n'étaient pour la plupart pas statistiquement significatifs<sup>100</sup>.

Qiao en 2014 retrouve des résultats similaires pour 39 patients atteints de LBDGC avec une PFS et OS à 2 ans corrélé au résultat du TEP-TDM pré-ASCT de façon statistiquement significative (PFS 84,8 % vs. 36,8 %; OS 95,5 % vs. 68,3%).

#### b. Avec les critères de Deauville

Sauter démontre plus récemment en 2015 rétrospectivement sur une série de 129 patients hétérogène (avec inclusion de patients présentant des LBDGC et des lymphomes B diffus transformés de lymphomes de bas grade) que les patients ayant une TEP pré-ASCT avec une fixation résiduelle de grade de Deauville 1 à 3 avaient une PFS et une OS à 3 ans significativement supérieure aux patients ayant une TEP de grade 4 (respectivement 77% et 86% vs. 49% et 54%). Les chimiothérapies de rattrapage utilisées étaient hétérogènes avec une majorité de patients ayant reçu du ICE<sup>101</sup>.

Winter en 2017 trouve des résultats comparables (PFS à 3 ans pour les Deauville 1 à 3 de 64% vs. 0% pour les Deauville 4 (partiellement en raison du faible nombre de patients présentant un grade de Deauville 4 : 10) et OS à 3 ans de 84% vs. 25%) avec une série de petit effectif (32 patients). Il ne semble pas exister de valeur pronostique du deltaSUVmax avec un cut off à 66%<sup>102</sup>.

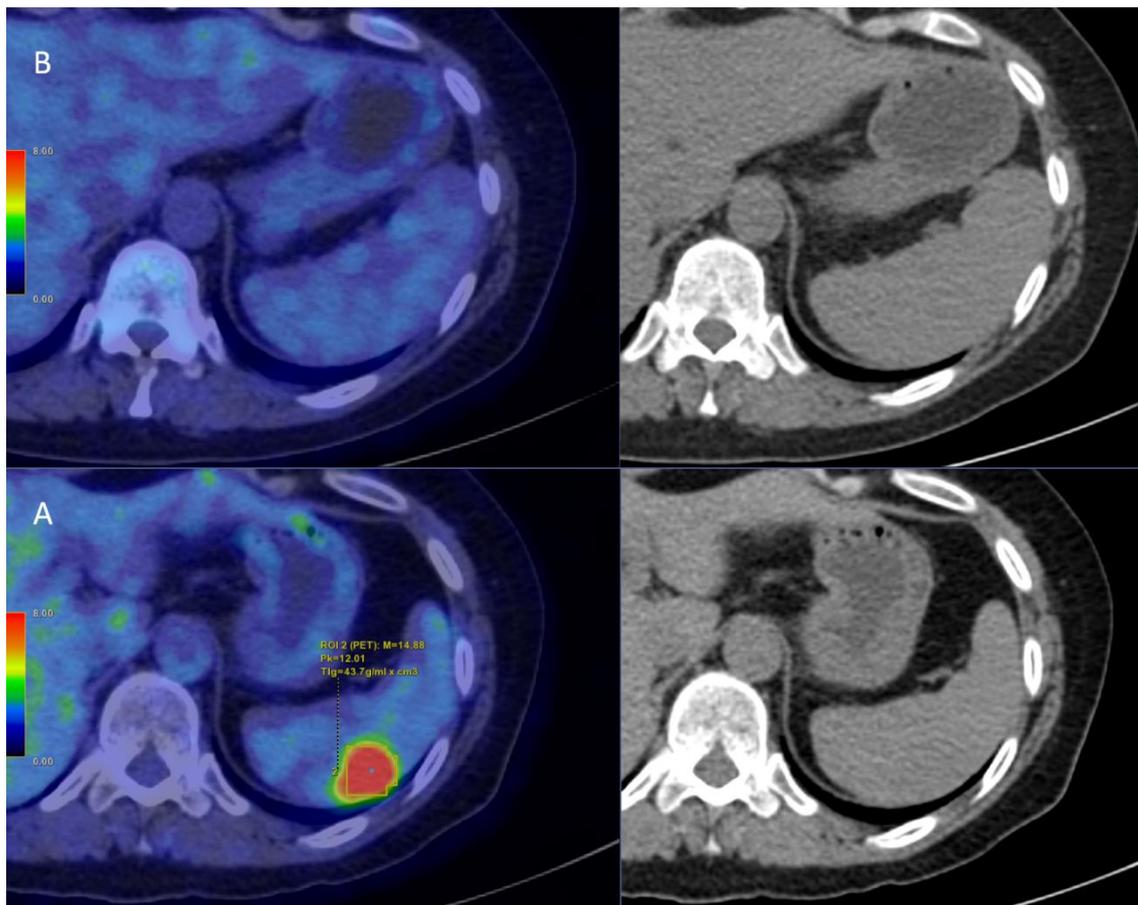
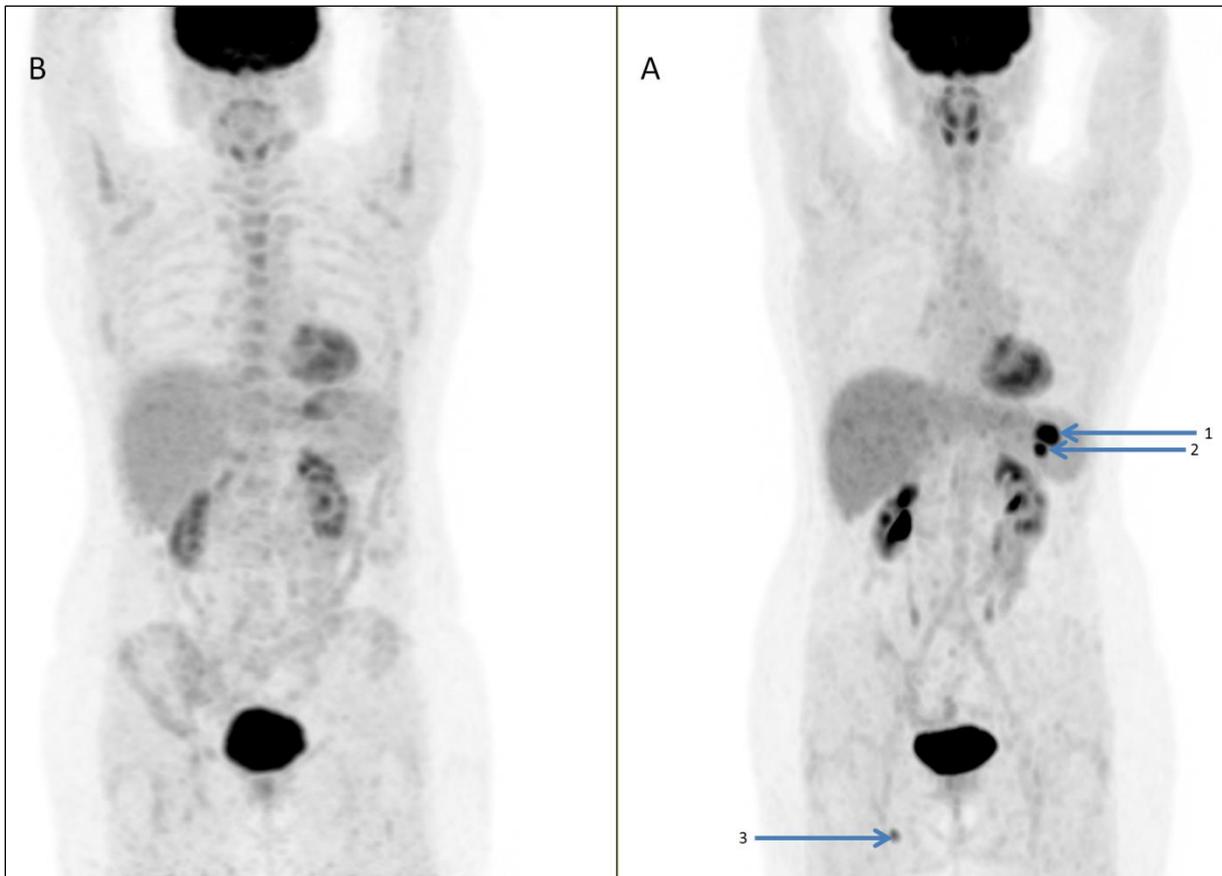
Un SUVmax inférieur à 6 sur la TEP réalisée après chimiothérapie de rattrapage est démontré comme de meilleur pronostic en termes PFS et OS pour l'étude de Jang en 2015<sup>103</sup>.

Winter démontre également que les patients avec un SUVmax inférieur à 6 sur la TEP pré-ASCT ont une meilleure PFS (tous les patients avec un SUVmax supérieur à 6 étaient Deauville 4)<sup>102</sup>.

Mais compte tenu des nombreux facteurs pouvant faire varier le SUVmax cette approche semble moins intéressante.

A notre connaissance la valeur pronostique des paramètres métaboliques MTV et TLG n'a pas été évaluée en situation de pré-ASCT pour les LBDGC, alors que ces paramètres ont été largement étudiés pour les LH<sup>104,105</sup>.

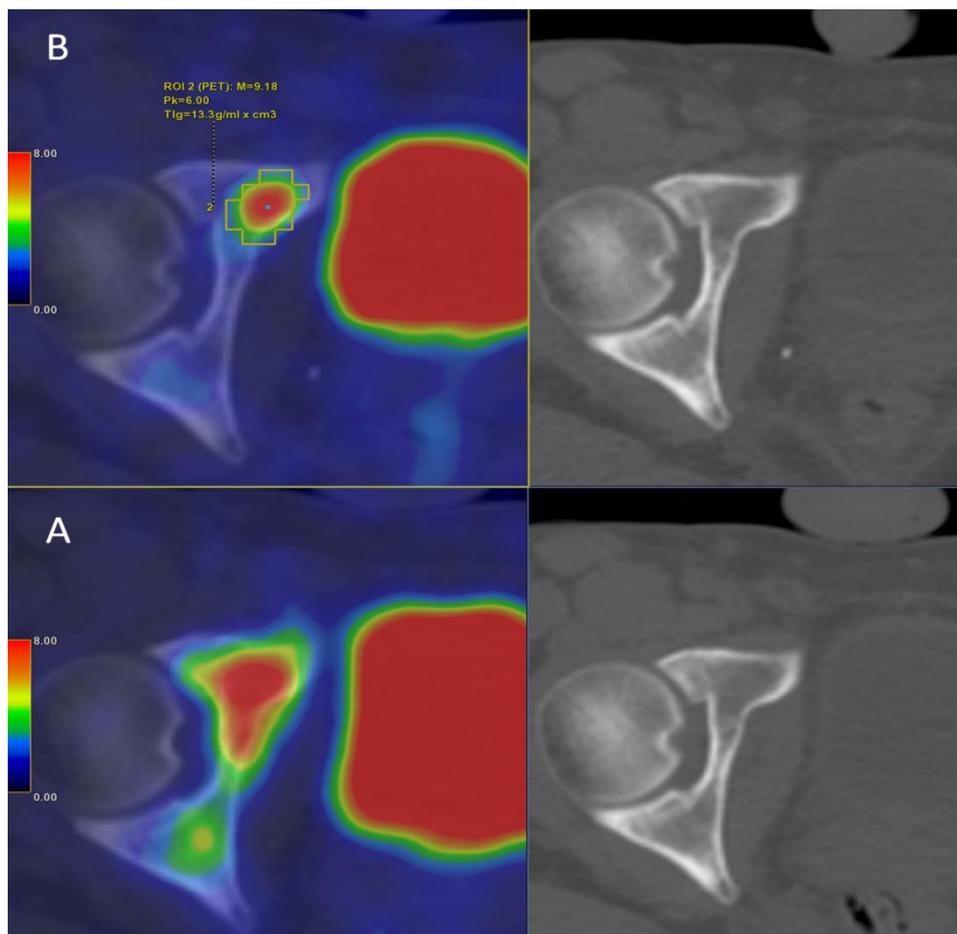
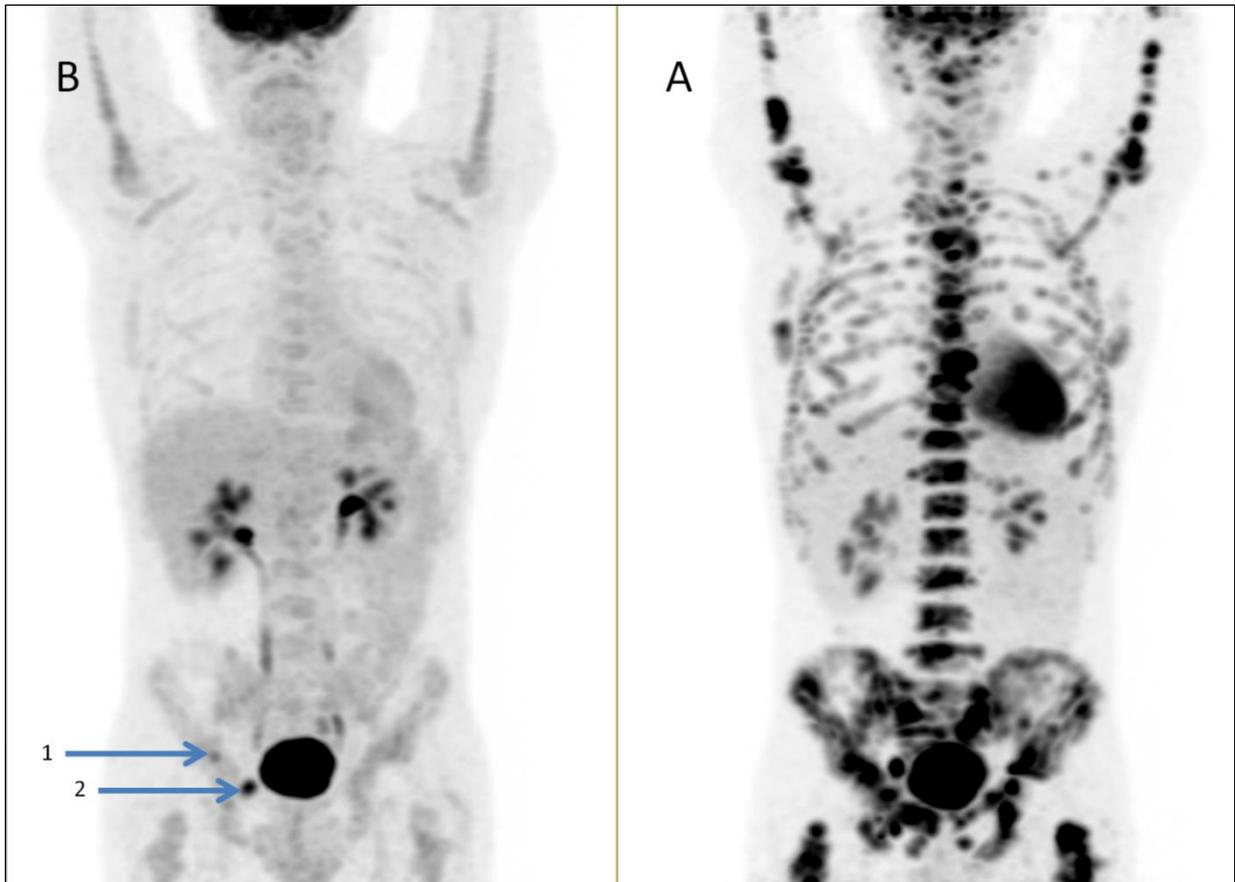
Les figures 8, 9, 10 et 11 illustrent la prise en charge de deux patients de notre étude avec les données de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG à la rechute et en situation pré-ASCT.



**Figures 8 et 9** : Cas de Madame C.L. : LBDGC en rechute. TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG initiale préthérapeutique. Elle met en évidence une lésion splénique (1 : SUVmax 14,9, MTV :  $5\text{cm}^3$ , TLG :  $43,7\text{g/mLxcm}^3$ ), une adénopathie dans le hile splénique (2 : SUVmax 10,7, MTV :  $2,6\text{cm}^3$ , TLG :  $15,6\text{g/mLxcm}^3$ ) et une adénopathie inguinale droite (3 : SUVmax 5,4, MTV  $1,54\text{cm}^3$ , TLG :  $4,6\text{g/mLxcm}^3$ ) (A). (B) TEP-TDM de réévaluation thérapeutique après 3 cycles de R-DHAC et avant ASCT mise en évidence d'une réponse complète morpho-métabolique (grade Deauville 1) (B).

L'hypermétabolisme modéré ostéomédullaire est d'origine réactionnel post chimiothérapie.

La patiente est en rémission complète à ce jour.



**Figures 10 et 11** : Cas de Monsieur E.B. : LBDGC en rechute. La TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG initiale préthérapeutique met en évidence une extension lymphomateuse ostéoméduillaire diffuse axiale et périphérique (A) (SUVmax 17.8 sur le col fémoral gauche) sans atteinte viscérale ou ganglionnaire. La TEP-TDM après 3 cycles de R-DHAC, avant un 4e cycle de R-DHAC et avant ASCT met en évidence 2 foyers lymphomateux résiduels de l'aile iliaque droite (B) (1 : SUVmax 4.5) et de la colonne antérieure du cotyle droit (2 : SUVmax 9.2) (grade Deauville 5). Le patient progresse 3 ans après l'ASCT et décède 5 ans après.

## Bibliographie

1. Le Guyader-Peyrou, S. *et al.* Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **64**, 103–112 (2016).
2. Bonnet, C *et al.* Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012. *Revue Médicale Suisse* disponible au: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-351/Prise-en-charge-du-lymphome-B-diffus-a-grandes-cellules-en-2012>.
3. Swerdlow, S. H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* **127**, 2375–2390 (2016).
4. Bruneau, J. *et al.* Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures. *Feuill. Biol.* **11** (2017).
5. Shipp, M.A. *et al.* A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **329**(14), 987–994 (1993).
6. Moskowitz, C. H. *et al.* The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* **23**, 561–567 (1999).
7. Hamlin, P. A. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **102**, 1989–1996 (2003).
8. Ziepert, M. *et al.* Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20<sup>+</sup> B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2373–2380 (2010).
9. Zhou, Z. *et al.* An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* **123**, 837–842 (2014).
10. Meyer, P. N. *et al.* Immunohistochemical Methods for Predicting Cell of Origin and Survival in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab. *J. Clin. Oncol.* **29**, 200–207 (2011).
11. Held, G. & Pfreundschuh, M. Germinal center or nongerminal center DLBCL?: Hematology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **6**, 188–190 (2009).
12. Sesques, P. & Johnson, N. A. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements. *Blood* **129**, 280–288 (2017).
13. Johnson, N. A. *et al.* Concurrent expression of *MYC* and *BCL2* in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 3452–3459 (2012).

14. Hu, S. *et al.* MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* **121**, 4021–4031 (2013).
15. Horn, H. *et al.* MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, **121**(12), 2253–2263 (2013).
16. Rosenberg, S. A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* **61**, 1023–1027 (1977).
17. Lister, T. A. *et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **7**, 1630–1636 (1989).
18. van Besien, K. *et al.* Risk Factors, Treatment, and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adults With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma. *Blood*, **91** (4) 1178-1184 (1998).
19. Coiffier, B. *et al.* Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **9**, 211–219 (1991).
20. Oken, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **5**, 649 (1982).
21. Swan, F. *et al.* A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **7**, 1518–1527 (1989).
22. Dalia, S. *et al.* Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann. Hematol.* **93**, 1305–1312 (2014).
23. Référentiel 2009 de la Société Française d'hématologie, disponible au : [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL\\_SFH\\_2008\\_2009.pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf)
24. Feugier, P. *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 4117–4126 (2005).
25. Coiffier, B. *et al.* State-of-the-Art Therapeutics: Diffuse Large B-Cell Lymphoma: *Journal of Clinical Oncology* **23** (26), 6387-6393 (2005).
26. Horning, S. J. *et al.* Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J. Clin. Oncol.* **22**, 3032–3038 (2004).

27. Philip, T. *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1540–1545 (1995).
28. Gisselbrecht, C. *et al.* Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4184–4190 (2010).
29. Sweet, W. H. *et al.* The Uses of Nuclear Disintegration in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumor. *New England Journal of Medicine*, **245** (23), 875-878 (1951).
30. Ter-Pogossian, M. *et al.* A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT). *Radiology*, **114**(1), 89-98 (1975).
31. Beyer, T. *et al.* A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **41**, 1369–1379 (2000).
32. Juweid, M. E. & Cheson, B. D. Role of Positron Emission Tomography in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **23**, 4577–4580 (2005).
33. Juweid, M. E. *et al.* Response Assessment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma by Integrated International Workshop Criteria and Fluorine-18–Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J. Clin. Oncol.* **23**, 4652–4661 (2005).
34. Nuclide Safety Data Sheet Fluorine – 18, disponible au : <http://www.hpschapters.org/northcarolina/NSDS/18FPDF.pdf>
35. Barrington, S. F. & Mikhaeel, N. G. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br. J. Haematol.* **164**, 315–328 (2014).
36. Weiler-Sagie, M. *et al.* 18F-FDG Avidity in Lymphoma Readdressed: A Study of 766 Patients. *J. Nucl. Med.* **51**, 25–30 (2010).
37. Watanabe, R. *et al.* SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **51**, 279–283 (2010).
38. Barrington, S. F. *et al.* Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3048–3058 (2014).
39. Lin, C. *et al.* Early 18F-FDG PET for Prediction of Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-Based Assessment Versus Visual Analysis. *J. Nucl. Med.* **48**, 1626–1632 (2007).
40. Chihara, D. *et al.* High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int. J. Hematol.* **93**, 502–508 (2011).
41. Casasnovas, R.-O. *et al.* SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **118**, 37–43 (2011).

42. Itti, E. *et al.* Prognostic Value of Interim 18F-FDG PET in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-Based Assessment at 4 Cycles of Chemotherapy. *J. Nucl. Med.* **50**, 527–533 (2009).
43. Itti, E. *et al.* An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and  $\Delta$ SUVmax. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 1312–1320 (2013).
44. Meignan, M. *et al.* Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk. Lymphoma* **53**, 1876–1881 (2012).
45. Dührsen, U. *et al.* Positron Emission Tomography–Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2024–2034 (2018).
46. Larson, S. M. *et al.* Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin. Positron Imaging Off. J. Inst. Clin. PET* **2**, 159–171 (1999).
47. Ilyas, H. *et al.* Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45**, 1142–1154 (2018).
48. Hatt, M. *et al.* A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans. Med. Imaging* **28**, 881–893 (2009).
49. Boellaard, R. *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42**, 328–354 (2015).
50. Raanani, P. *et al.* Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann. Oncol.* **17**, 117–122 (2006).
51. El-Galaly, T. C. *et al.* Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish–Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am. J. Hematol.* **90**, 1041–1046 (2015).
52. El-Galaly, T. C. *et al.* Female patients with DLBCL and involvement of the reproductive organs have poor outcomes and markedly increased risk of CNS relapse with R-CHOP(-like) therapy. *Hematological Oncology* **33**, 209–210 (2015).
53. Berthet, L. *et al.* In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **54**, 1244–1250 (2013).
54. Khan, A. B. *et al.* PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* **122**, 61–67 (2013).

55. Ujjani, C. S. *et al.* (18) F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma. *Br. J. Haematol.* **174**, 410–416 (2016).
56. Alzahrani, M. *et al.* The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann. Oncol.* **27**, 1095–1099 (2016).
57. Keromnes, N. *et al.* FDG PET/CT for Initial Staging of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is Diffuse Bone Marrow Uptake a Reflection of Disease Involvement? *J. Bone Res.* **2016**, (2016).
58. Cerci, J. J. *et al.* Combined PET and Biopsy Evidence of Marrow Involvement Improves Prognostic Prediction in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Nucl. Med.* **55**, 1591–1597 (2014).
59. Campbell, J. *et al.* The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur. J. Haematol.* **76**, 473–480 (2006).
60. Sehn, L. H. *et al.* Impact of Concordant and Discordant Bone Marrow Involvement on Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J. Clin. Oncol.* **29**, 1452–1457 (2011).
61. Adams, H. *et al.* FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **41**, 565–574 (2013).
62. Recommandations de Bonne Pratique Clinique pour l'utilisation de la TEP, SFMN, disponible au :  
[https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation\\_PublicWeb/RBP%20utilisation%20TEP%20en%20cancerologie%20synthese\\_V1.pdf](https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/RBP%20utilisation%20TEP%20en%20cancerologie%20synthese_V1.pdf)
63. Pfreundschuh, M. *et al.* Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol.* **9**, 435–444 (2008).
64. Saboo, S. S. *et al.* Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br. J. Radiol.* **85**, 81–92 (2012).
65. Larcos, G. & Maisey, M. N. FDG-PET screening for cerebral metastases in patients with suspected malignancy. *Nucl. Med. Commun.* **17**, 197 (1996).
66. Juweid, M. E. *et al.* Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **25**, 571–578 (2007).
67. Manohar, K. *et al.* Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **54**, 714–719 (2013).

68. Elstrom, R. L. Response assessment in lymphoma: time to lower the bar? *Leuk. Lymphoma* **54**, 673–674 (2013).
69. Meignan, M., Itti, E., Gallamini, A. & Haioun, C. Interim <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation – where do we stand? *Leuk. Lymphoma* **50**, 1753–1756 (2009).
70. Gallamini, A. *et al.* The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* **99**, 1107–1113 (2014).
71. Hanaoka, K. *et al.* Fluorodeoxyglucose uptake in the bone marrow after granulocyte colony-stimulating factor administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma: *Nucl. Med. Commun.* **32**, 678–683 (2011).
72. Barrington, S. F. *et al.* Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37**, 1824–1833 (2010).
73. Newman, J. S., Francis, I. R., Kaminski, M. S. & Wahl, R. L. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* **190**, 111–116 (1994).
74. Terasawa, T., Nihashi, T., Hotta, T. & Nagai, H. 18F-FDG PET for Posttherapy Assessment of Hodgkin's Disease and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review. *J. Nucl. Med.* **49**, 13–21 (2008).
75. Hagberg, H. & Gisselbrecht, C. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann. Oncol.* **17**, 31–32 (2006).
76. Spaepen, K. *et al.* Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **13**, 1356–1363 (2002).
77. Mikhaeel, N. G., Hutchings, M., Fields, P. A., O'Doherty, M. J. & Timothy, A. R. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* **16**, 1514–1523 (2005).
78. Haioun, C. *et al.* [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* **106**, 1376–1381 (2005).
79. Cashen, A. F. *et al.* 18F-FDG PET/CT for Early Response Assessment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Poor Predictive Value of International Harmonization Project Interpretation. *J. Nucl. Med.* **52**, 386–392 (2011).
80. Yoo, C. *et al.* Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Ann. Hematol.* **90**, 797–802 (2011).

81. Zinzani, P. L. *et al.* Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* **117**, 1010–1018 (2011).
82. Safar, V. *et al.* Interim [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab. *J. Clin. Oncol.* **30**, 184–190 (2012).
83. Yang, D.-H. *et al.* Interim PET/CT-based prognostic model for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann. Hematol.* **92**, 471–479 (2013).
84. Mamot, C. *et al.* Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J. Clin. Oncol.* **33**, 2523–2529 (2015).
85. Kim, J. *et al.* Risk stratification of diffuse large B-cell lymphoma with interim PET-CT based on different cutoff Deauville scores. *Leuk. Lymphoma* **59**, 340–347 (2018).
86. Avivi, I. *et al.* Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *Am. J. Hematol.* **88**, 400–405 (2013).
87. Gallamini, A. & Zwarthoed, C. Interim FDG-PET Imaging in Lymphoma. *Semin. Nucl. Med.* **48**, 17–27 (2018).
88. Oñate-Ocaña, L. F. *et al.* Metabolic tumor volume changes assessed by interval 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for the prediction of complete response and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol. Lett.* **16**, 1411–1418 (2018).
89. Le Gouill, S. & Casasnovas, R.-O. Interim PET-driven strategy in de novo diffuse large B-cell lymphoma: do we trust the driver? *Blood* **129**, 3059–3070 (2017).
90. Cheson, B. D. PET/CT in Lymphoma: Current Overview and Future Directions. *Semin. Nucl. Med.* **48**, 76–81 (2018).
91. Cremerius, U. *et al.* Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* **30**, 103–111 (2002).
92. Spaepen, K. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* **102**, 53–59 (2003).
93. Filmont, J.-E. *et al.* The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer* **110**, 1361–1369 (2007).

94. Schot, B. W. *et al.* Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* **109**, 486–491 (2007).
95. Derenzini, E. *et al.* Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* **113**, 2496–2503 (2008).
96. Dickinson, M. *et al.* Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy: Pre-Transplant PET for Relapsed Lymphoma. *Br. J. Haematol.* **150**, 39–45. (2010)
97. Roland, V. *et al.* Impact of high-dose chemotherapy followed by auto-SCT for positive interim [18F] FDG-PET diffuse large B-cell lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant.* **46**, 393–399 (2011).
98. Cheson, B. D. *et al.* Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J. Clin. Oncol.* **17**, 1244–1244 (1999).
99. Akhtar, S. *et al.* Pre-transplant <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based survival model in patients with aggressive lymphoma undergoing high-dose chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant.* **48**, 551–556 (2013).
100. Armand, P. *et al.* Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the positron emission tomography era. *Br. J. Haematol.* **160**, 608–617 (2013).
101. Sauter, C. S. *et al.* Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **125**, 2579–2581 (2015).
102. Winter, A. *et al.* Prognostic value of pre-transplant PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma* **59**, 1195–1201 (2018).
103. Jang, H. R. *et al.* Maximum standardized uptake value on positron emission tomography/computed tomography predicts clinical outcome in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res.* **50**, 97 (2015).
104. Procházka, V. *et al.* Positron Emission Tomography–Based Assessment of Metabolic Tumor Volume Predicts Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **24**, 64–70 (2018).
105. Moskowitz, A. J. *et al.* Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* **130**, 2196–2203 (2017).

# Article

*Publication le 17 juin 2019 dans le British Journal of Hematology*

# **Prognostic value of pre-transplant 18-FDG PET/CT in Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with R-DHAC salvage chemotherapy**

Charles Mesguich<sup>1</sup>, Alexandre Roch<sup>1</sup>, Elif Hindie<sup>1</sup>, Noel Milpied<sup>2</sup>, Laurence Bordenave<sup>1</sup>,  
Ghoufrane Tlili<sup>1</sup>, Krimo Bouabdallah<sup>2</sup>

1.Nuclear medicine department, CHU de Bordeaux

2.Hematology department, CHU de Bordeaux

Key words : PET/CT, DLBCL, 18-FDG, ASCT, Transplant

## **Introduction :**

High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is the current standard of care for relapsed or refractory (rr) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (Philip, et al 1995). Two salvage chemotherapy regimens have been recommended, with or without the addition of rituximab: Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) and dexamethasone/high-dose cytarabine/cisplatin (DHAP) (Gisselbrecht, et al 2010). In the DHAP regimen, cisplatin can be substituted by carboplatin (DHAC); the efficacy is similar, but the toxicity is lower (Tessoulin, et al 2017). [18F] fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is highly diagnostic and prognostic when used for DLBCL baseline staging and to evaluate treatment response (Duhrsen, et al 2018, Mamot, et al 2015). A role for FDG-PET in the prediction and evaluation of tumour responses to ASCT has been recognised in a few studies; however, most interpreted the data in a non-standardised manner (Akhtar, et al 2013, Armand, et al 2013, Cremerius, et al 2002, Derenzini, et al 2008, Dickinson, et al 2010, Qiao, et al 2014, Spaepen, et al 2003). More recently, two studies analysed the prognostic utility of PET prior to ASCT using the Deauville criteria (Sauter, et al 2015, Winter, et al 2018). However, most patients had received ICE salvage chemotherapy (Sauter, et al 2015). Hence, the prognostic utility of PET/CT in patients treated with the RDHAC salvage regimen prior to HDT-ASCT remains unclear. Therefore, we explored this issue in a homogeneous population of DLBCL patients treated with the R-DHAC salvage regimen.

## **Materials and Methods :**

Patients and transplantation Between January 2008 and May 2016, patients with rrDLBCL treated via R-DHAC salvage therapy and who were scheduled for HDT/ASCT after at least one course of

chemotherapy at the Department of Haematology of the University Hospital of Bordeaux were retrospectively reviewed. Patients were eligible for ASCT if they exhibited chemosensitive disease after salvage chemotherapy. Patients with transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma were excluded. The conditioning regimen consisted of carmustine, etoposide, aracytine, and melphalan (BEAM) or bendamustine, etoposide, aracytine, and melphalan (BenDEAM). Cell of-origin (COO) phenotypes were immunochemically determined. Fluorescence in situ hybridisation (FISH) was used to screen for bcl2, bcl6, and Myc gene rearrangements. Our Institutional Review Board (IRB) approved this retrospective study and waived the need for informed patient consent due to the retrospective nature of the work.

### ***FDG PET/CT***

PET-CT was performed after completion of R-DHAC salvage therapy, within a median of 20 days (range 7 – 47 days) after the last cycle. The median number of R-DHAC cycles was three (range 3 – 5). All patients proceeded to PET-CT prior to salvage therapy. PET-CT was performed using a Discovery ST platform (General Electric Medical Systems, MI, USA) using standard procedures. All patients fasted for 6 h prior to intravenous injection of 3.5 MBq/kg 18-FDG, and PET-CT was performed 60 min after injection (2 min per bed position). The PET/CT data obtained at relapse and after salvage therapy were blindly and independently reviewed by two experienced nuclear medicine physicians (CM and GT). The PET/CT results were classified using the Lugano criteria of the Deauville 5-point scale: 1, no uptake; 2, uptake  $\leq$  that of the mediastinal blood pool; 3, uptake  $>$  that of the pool but  $\leq$  that of the liver; 4, uptake  $>$  that of the liver; 5, uptake  $\gg$  than that of the liver or evincing a new site of disease (Cheson, et al 2014). During analysis, the grade 5 uptake was considered to be  $>200\%$  of the liver SUVmax. The whole-body metabolic tumoural volume (MTV) derived using the 41% SUVmax threshold method, the whole-body total lesion glycolysis

(TLG), and the SUVmax of the most intense residual lesion were also measured; we then calculated the delta-MTV, delta-TLG, and delta-SUVmax values.

### ***Statistical analysis***

Progression-free survival (PFS) was defined as the time from ASCT to either failure, relapse, or death. If death was not caused by disease evolution, data were censored at the time of last follow-up. The gold standard for assessing disease progression was either biopsy (if tissue was available) or clinical and imaging follow-up. The thresholds used to determine the optimal cutoffs of quantitative parameters predicting survival were defined by the Youden index after receiver operating characteristic (ROC) analysis. Survival curves were drawn using the Kaplan – Meier method and compared with the aid of the log-rank test. The median follow-up time was estimated using the reverse Kaplan – Meier method. Cox proportional hazards models were employed to calculate the hazard ratios (HRs) of overall survival (OS)/PFS predictors. A two-sided P-value <0.05 was considered to reflect statistical significance. All analyses were performed using R software (ver. 3.0.2).

## **Results :**

We included 62 patients in the analysis. The median follow-up time was 53 months (95% confidence interval [CI] 47 – 57 months). Patient characteristics are summarised in Table 1.

Table 1. Patient Characteristics

| Characteristic  | N=62       |
|---|------------|
| Age, years ; median (range)                             | 55 (23-66) |
| Gender  |            |
| Male  | 38 (61%)   |
| Female  | 24 (39%)   |
| Baseline Ann Arbor Stage at initial diagnosis           |            |
| I-II  | 21 (34%)   |
| III   | 4 (6%)     |
| IV  | 37 (60%)   |
| Ann Arbor Stage before salvage treatment                |            |
| I-II  | 30 (48%)   |
| III   | 4 (7%)     |
| IV  | 28 (45%)   |
| Primary refractory disease                              | 45 (73%)   |
| Extra-nodal disease at initial diagnosis                | 37 (60%)   |
| Extra-nodal disease before salvage treatment            | 28 (45%)   |
| Histology <sup>Δ</sup>                                  |            |
| Non-GCB phenotype                                       | 40 (65%)   |
| GCB phenotype   | 12 (19%)   |
| Primary Mediastinal B-cell lymphoma                     | 3 (5%)     |
| T-cell histiocyte-rich large B-cell lymphoma            | 1 (2%)     |
| <i>MYC</i> rearrangement <sup>§</sup>                   | 7 (11%)    |
| <i>BCL2</i> rearrangement <sup>Δ</sup>                  | 49 (79%)   |
| <i>BCL6</i> rearrangement <sup>Δ</sup>                  | 40 (65%)   |
| High-grade B-cell lymphoma                              | 6 (10%)    |
| IPI at initial diagnosis                                |            |
| High (3-5)  | 36 (58%)   |
| Low (0-2)   | 26 (42%)   |
| aa-IPI at initial diagnosis                             |            |
| High (2,3)  | 33 (53%)   |
| Low (0,1)   | 29 (47%)   |
| Radiotherapy  |            |
| With induction  | 1 (2%)     |
| Post-ASCT   | 14 (23%)   |
| High SUV <sub>max</sub> on pre-transplant PET/CT (>7.2) | 6 (10%)    |
| High TLG score on pre-transplant PET/CT (>116)          | 6 (10%)    |

Δ: missing data in 6 patients; § : missing data in 11 patients. High grade B-cell lymphoma: *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements.

(aa)IPI: (age-adjusted) International Prognostic Index; ASCT: autologous stem cell transplantation; CT: computed tomography; GCB: germinal centre B cell; PET: positron emission tomography; SUV<sub>max</sub>: maximum standard uptake value; TLG: total lesion glycolysis.

The median age at the time of transplantation was 55 years (range 23 – 66 years). Most patients had advanced disease (Ann Arbor stages III – IV) at baseline (41/62, 66%) and high International Prognostic Index (IPI) scores (33/62, 53%). The median number of chemotherapy regimens prescribed before transplantation was two (range 1 – 3). Most patients had disease refractory to first-line therapy (45/62, 73%); 17/62 patients proceeded to ASCT because of relapse. The 4-year PFS and OS were 83% (95% CI 73 – 93%) and 88% (95% CI 80 – 97%), respectively. The causes of death were related to disease progression in seven cases. Two patients died of solid cancers (lung, kidney) and one because of an accident. After salvage chemotherapy, 31/62 patients (50%) exhibited positive pre-transplant PET/CT, defined as a Deauville score >3; 21 patients had Deauville scores of 4, and 9 had scores of 5. A positive PET/CT result was not significantly associated with either PFS or OS. Only a Deauville score of 5 on pre-transplant PET/CT was significantly associated with a shorter PFS on univariate analysis (HR = 4.92, 95% CI 1.38 – 17.49, P = 0.01) (Table 2). The Kaplan – Meier survival curves of PFS by the Deauville score (Fig. 1) revealed a significant PFS difference in patients with Deauville 1 – 4 and Deauville 5 scores (log-rank test P = 0.025).

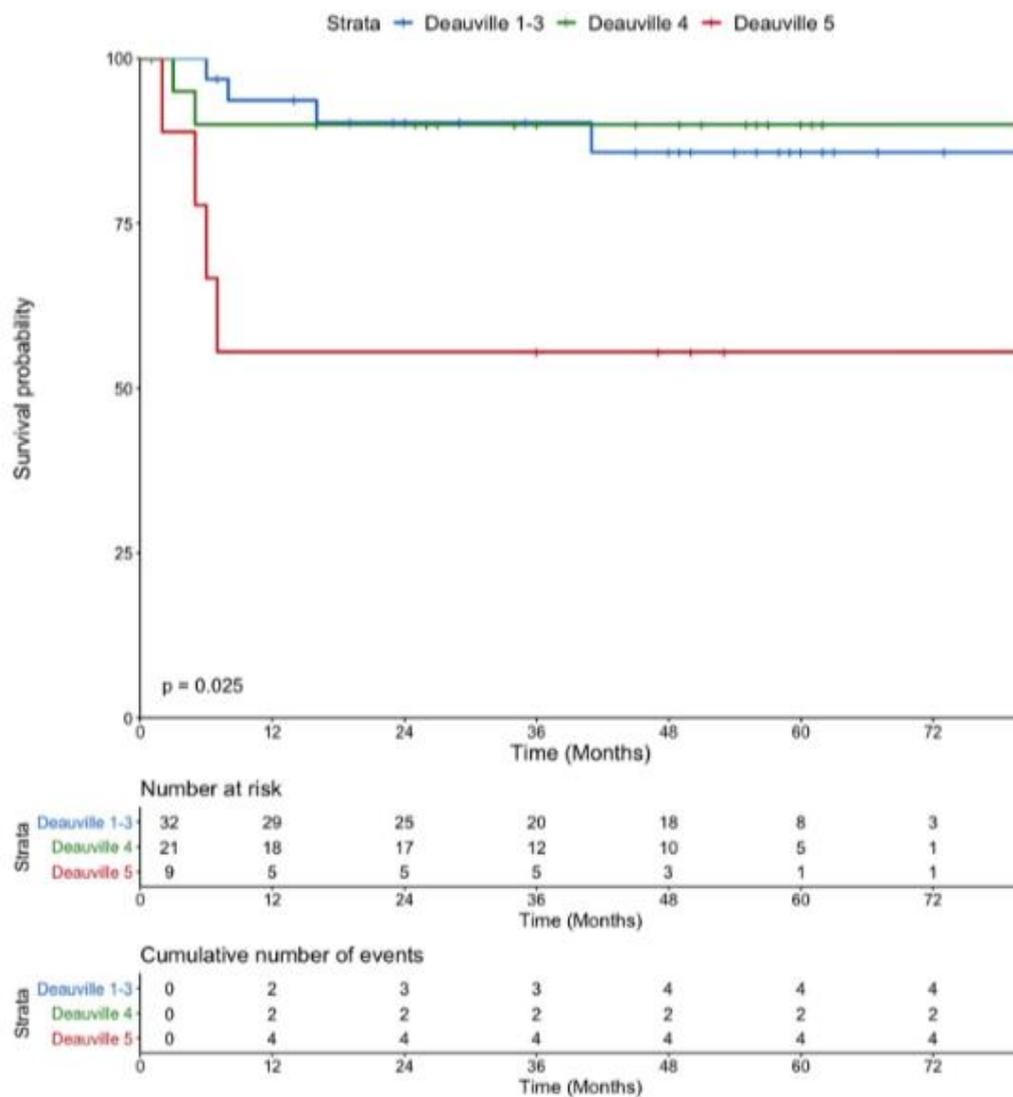
Table 2. Factors associated with progression-free survival and overall survival in univariate analysis

| Parameter  | Progression-free survival |         | Overall survival   |         |
|--|---------------------------|---------|--------------------|---------|
|  | HR (95% CI)               | P-value | HR (95% CI)        | P-value |
| Ann Arbor stage at initial diagnosis* (III–IV vs. I–II)    | 1.15 (0.30–4.44)          | 0.8     | 4.1 (0.50–33.57)   | 0.2     |
| Extra-nodal disease at initial diagnosis                   | 0.98 (0.28–3.47)          | 0.9     | 1.16 (0.28–4.86)   | 0.8     |
| Ann Arbor stage before salvage treatment (III–IV vs. I–II) | 1.39 (0.39–4.93)          | 0.6     | 2.78 (0.56–13.8)   | 0.2     |
| Extra-nodal disease before salvage treatment               | 1.89 (0.53–6.69)          | 0.3     | 1.98 (0.47–8.30)   | 0.3     |
| IPI at initial diagnosis (high vs. low)                    | 3.33 (0.86–12.9)          | 0.08    | 1.04 (0.13–8.68)   | 0.9     |
| aa-IPI at initial diagnosis (high vs. low)                 | 2.17 (0.56–8.42)          | 0.3     | 2.84 (0.57–14.1)   | 0.2     |
| Histology (non-GCB vs. GCB)                                | 1.12 (0.23–5.42)          | 0.9     | 0.62 (0.15–2.38)   | 0.5     |
| Pre-transplant Positive PET/CT                             | 1.74 (0.49–6.17)          | 0.4     | 0.95 (0.23–3.88)   | 0.9     |
| Grade 5 Deauville on pre-transplant PET/CT                 | 4.92 (1.38–17.5)          | 0.01    | 1.51 (0.28–8.13)   | 0.6     |
| SUV <sub>max</sub> on pre-transplant PET/CT                | 1.14 (1.07–1.23)          | <0.001  | 1.09 (1.00–1.19)   | 0.06    |
| High maximum on pre-transplant PET/CT (>7.2)               | 5.72 (1.47–22.3)          | 0.01    | 2.30 (0.40–13.1)   | 0.4     |
| TLG on pre-transplant PET/CT                               | 1.007 (1–1.011)           | 0.005   | 1.01 (1.001–1.013) | 0.03    |
| High TLG score on pre-transplant PET/CT (>116)             | 6.54 (1.62–26.3)          | 0.008   | 3.05 (0.33–15.9)   | 0.2     |

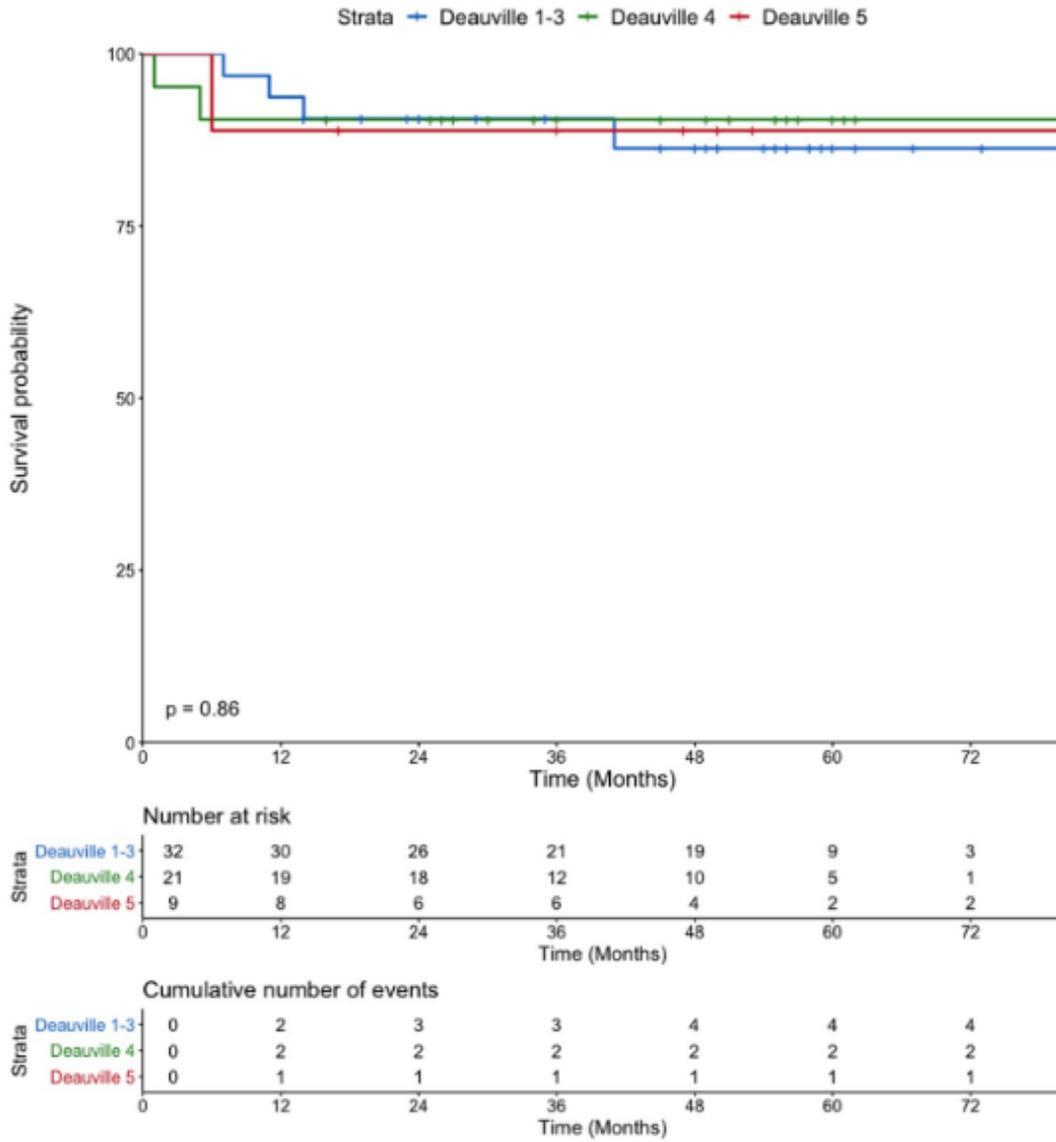
(aa)IPI, (age-adjusted) International Prognostic Index; CI, confidence interval; CT, computed tomography; GCB, germinal centre B cell; HR, hazard ratio; PET, positron emission tomography; SUV<sub>max</sub>, maximum standard uptake value; TLG, total lesion glycolysis.

Fig. 1. Kaplan - Meier plots of progression-free survival by pre-transplantation PET/CT Deauville score (A) and overall survival by pre-transplantation PET/CT Deauville score (B).

A.



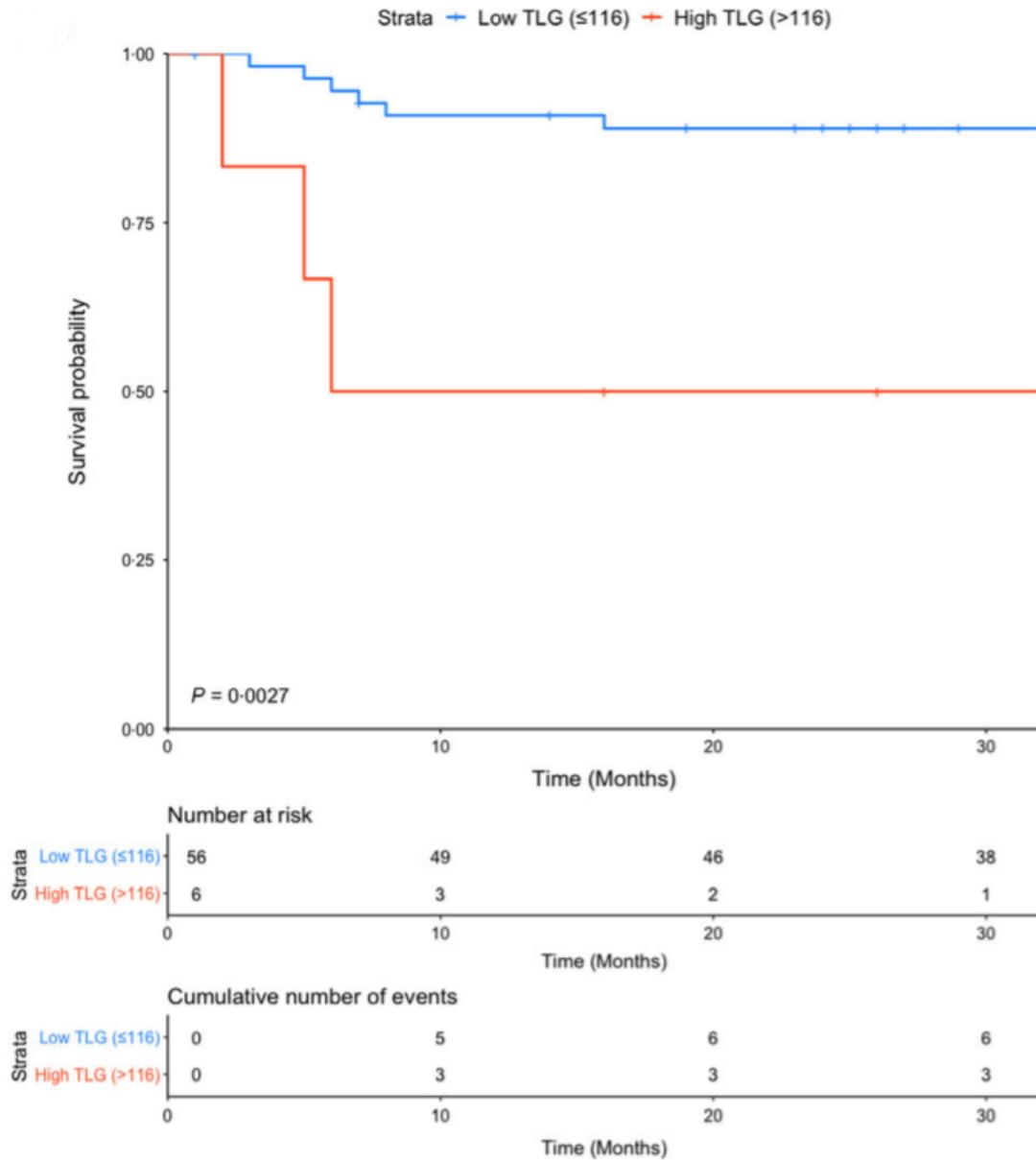
**B.**



The 4-year PFS of the former patients was 87% (95% CI 78 – 98%) vs. 56% (95% CI 31 – 99%) for the latter patients (P = 0.007). Deauville score did not influence OS (log-rank test P= 0.86).

A continuous increased risk for PFS and OS was found with pre-transplant TLG (P=0.005 and P=0.03 respectively) and for PFS with pre-transplant SUVmax (P<0.001). We found no significant association between the MTV and PFS (P = 0.4). The median TLG value was 20 (range 0 – 432) and the median SUVmax was 3.4 (range 0 – 28.3). On ROC analysis, the optimal cut-offs were 116 for the TLG value (area under the curve [AUC] = 0.66) and 7.6 for the SUVmax (AUC = 0.65). On univariate analysis, a high TLG value (>116) and a high SUVmax (>7.6) were significantly associated with a shorter PFS (HR = 6.54, 95% CI 1.62 – 26.31; and HR = 5.72, 95% CI 1.47 – 22.3, respectively). Kaplan – Meier analysis revealed a significant PFS difference between patients with high vs. low TLG values (log-rank test P = 0.0027) (Fig. 2).

Fig. 2. Kaplan - Meier plot of progression-free survival by pre-transplantation whole-body total lesion glycolysis (TLG) on PET/CT.



After adjustment for the IPI score, multivariate analysis showed that a high TLG value remained significantly associated with PFS (HR = 6.61, 95% CI 1.55 – 28.2, P = 0.01) and a high SUVmax (HR = 5.79, 95% CI 1.48 – 22.6, P = 0.01). Neither the delta-MTV nor the delta-TLG was of prognostic utility. We found no significant correlation among clinical scores (IPI, age-adjusted IPI), the COO (activated B-cell, germinal center B-cell), gene rearrangements (in *bcl2* or *bcl6*), or high-grade B-cell lymphoma on the one hand, and PFS or OS on the other.

## **Discussion :**

This study is the first to explore the prognostic utility of 18-FDG PET/CT data in rrDLBCL patients all treated via R-DHAC salvage therapy prior to ASCT. Indeed, previous studies included patients that were predominantly treated with ICE regimens (Akhtar, et al 2013, Qiao, et al 2014, Sauter, et al 2015). Additionally, contrary to previous studies, all of our patients were administered Rituximab during salvage chemotherapy. Several studies reported that 18FDG PET/CT performed after salvage therapy was usefully prognostic. However, most studies used older or unstandardised PET/CT criteria (Akhtar, et al 2013, Armand, et al 2013, Derenzini, et al 2008, Dickinson, et al 2010, Qiao, et al 2014). Two studies reported pre-ASCT PET results based on the Deauville criteria (Sauter, et al 2015, Winter, et al 2018); both found that the pre-ASCT PET/CT scan was the most significant prognostic factor. A Deauville score of 4 was associated with poorer PFS and OS (Sauter, et al 2015, Winter, et al 2018). Our results are in opposition with these previous findings. We found that a positive PET/CT was not associated with PFS or OS. Indeed, Deauville 4 patients had prognoses similar to Deauville 1 – 3 patients. However, we found that only patients with a Deauville score of 5 were at a higher risk of relapse after ASCT. This literature discrepancy may be explained in various ways. First, we used semi-quantitative definitions of the Deauville 4 and 5 criteria. A Deauville 5 score was defined as an SUVmax >200% of the liver SUVmax. Had we

applied a strictly visual approach like previous studies, some of these patients could have been classified as Deauville 4. However, visual analysis is known to have less reproducibility than semi-quantitative assessment (Ziai, et al 2016). Second, it is known that rituximab may create PET/CT false positives (Avivi, et al 2013).

Systematic rituximab can enhance inflammation, increasing the SUVmax, possibly shifting Deauville 4 patients to Deauville 5. In agreement with Winter et al., we found that the SUVmax was a powerful predictor of PFS and OS; they found that patients with pre-ASCT SUVmax values  $>6$  had a dismal prognosis (Winter, et al 2018). In our population, a slightly higher SUVmax cut-off (SUVmax $>7.6$ ) was associated with poorer PFS. Both the MTV and TLG value are important emerging PET/CT parameters in DLBCL patients. The baseline MTV is strongly prognostic (Cottreau, et al 2016, Mikhaeel, et al 2016). To our knowledge, this is the first study to describe prognostic utilities of the MTV and TLG values in DLBCL in a pre-transplantation setting. Interestingly, pre-transplant MTV had no prognostic value but the TLG value was the only parameter associated with an increased risk of both PFS and OS, and was in fact the most powerful prognostic factor. ASCT was able to overcome a pre-transplant TLG of 116 ; this cut-off is applicable in similar populations and needs validation in further studies. TLG might be more accurate in tumour assessment, reflecting tumour uptake and volume in one measure and should be explored in larger prospective studies. Our study had certain limitations, including the retrospective design, missing COO data, and the relatively small numbers of patients. Overall PFS and OS of rrDLBCL patients were slightly better than expected from published data (83 and 88% vs. 49 – 67 and 66 – 74% respectively) (Armand, et al 2013, Gisselbrecht, et al 2010, Sauter, et al 2015), even though proportions of adverse known prognostic factors were similar in comparison with literature. Hence, the lower number of events could have hampered our analysis. In conclusion, in rrDLBCL patients treated with R-DHAC salvage therapy, a positive pretransplant PET/CT scan with a Deauville score of 4 did not preclude successful ASCT, as only patients with a

Deauville score of 5 were at higher risk of treatment failure. The pre-transplant TLG value was the strongest prognostic factor and should be further analysed in larger prospective studies.

## REFERENCES

- Akhtar, S., Al-Sugair, A.S., Abouzied, M., Alkadhi, Y., Dingle, M., Abdelsalam, M., Soudy, H., Darwish, A., Eltigani, A., Elhassan, T.A., Nabil-Ahmed, M. & Maghfoor, I. (2013) Pre-transplant (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based survival model in patients with aggressive lymphoma undergoing high-dose chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant*, **48**, 551-556.
- Armand, P., Welch, S., Kim, H.T., LaCasce, A.S., Jacobsen, E.D., Davids, M.S., Jacobson, C., Fisher, D.C., Brown, J.R., Coughlin, E., Freedman, A.S. & Chen, Y.B. (2013) Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the positron emission tomography era. *Br J Haematol*, **160**, 608-617.
- Avivi, I., Zilberlicht, A., Dann, E.J., Leiba, R., Faibish, T., Rowe, J.M. & Bar-Shalom, R. (2013) Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol*, **88**, 400-405.
- Barrington, S.F., Mikhaeel, N.G., Kostakoglu, L., Meignan, M., Hutchings, M., Mueller, S.P., Schwartz, L.H., Zucca, E., Fisher, R.I., Trotman, J., Hoekstra, O.S., Hicks, R.J., O'Doherty, M.J., Hustinx, R., Biggi, A. & Cheson, B.D. (2014) Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*, **32**, 3048-3058.
- Boellaard, R., O'Doherty, M.J., Weber, W.A., Mottaghy, F.M., Lonsdale, M.N., Stroobants, S.G., Oyen, W.J., Kotzerke, J., Hoekstra, O.S., Pruim, J., Marsden, P.K., Tatsch, K., Hoekstra, C.J., Visser, E.P., Arends, B., Verzijlbergen, F.J., Zijlstra, J.M., Comans, E.F., Lammertsma, A.A., Paans, A.M., Willemsen, A.T., Beyer, T., Bockisch, A., Schaefer-Prokop, C., Delbeke, D., Baum, R.P., Chiti, A. & Krause, B.J. (2010) FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **37**, 181-200.
- Cheson, B.D., Fisher, R.I., Barrington, S.F., Cavalli, F., Schwartz, L.H., Zucca, E., Lister, T.A., Alliance, A.L., Lymphoma, G., Eastern Cooperative Oncology, G., European Mantle Cell Lymphoma, C., Italian Lymphoma, F., European Organisation for, R., Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology, G., Grupo Espanol de Medula, O., German High-Grade Lymphoma Study, G., German Hodgkin's Study, G., Japanese Lymphoma Study, G., Lymphoma Study, A., Group, N.C.T., Nordic Lymphoma Study, G., Southwest Oncology, G. & United Kingdom National Cancer Research, I. (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, **32**, 3059-3068.
- Cottreau, A.S., Lanic, H., Mareschal, S., Meignan, M., Vera, P., Tilly, H., Jardin, F. & Becker, S. (2016) Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*, **22**, 3801-3809.
- Cremerius, U., Fabry, U., Wildberger, J.E., Zimny, M., Reinartz, P., Nowak, B., Schaefer, W., Buell, U. & Osieka, R. (2002) Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow*

*Transplant*, **30**, 103-111.

Derenzini, E., Musuraca, G., Fanti, S., Stefoni, V., Tani, M., Alinari, L., Venturini, F., Gandolfi, L., Baccarani, M. & Zinzani, P.L. (2008) Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, **113**, 2496-2503.

Dickinson, M., Hoyt, R., Roberts, A.W., Grigg, A., Seymour, J.F., Prince, H.M., Szer, J. & Ritchie, D. (2010) Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *Br J Haematol*, **150**, 39-45.

Duhrsen, U., Muller, S., Hertenstein, B., Thomssen, H., Kotzerke, J., Mesters, R., Berdel, W.E., Franzius, C., Kroschinsky, F., Weckesser, M., Kofahl-Krause, D., Bengel, F.M., Durig, J., Matschke, J., Schmitz, C., Poppel, T., Ose, C., Brinkmann, M., La Rosee, P., Freesmeyer, M., Hertel, A., Hoffkes, H.G., Behringer, D., Prange-Krex, G., Wilop, S., Krohn, T., Holzinger, J., Griesshammer, M., Giagounidis, A., Raghavachar, A., Maschmeyer, G., Brink, I., Bernhard, H., Haberkorn, U., Gaska, T., Kurch, L., van Assema, D.M.E., Klapper, W., Hoelzer, D., Geworski, L., Jockel, K.H., Scherag, A., Bockisch, A., Rekowski, J., Huttmann, A. & Investigators, P.T. (2018) Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, **36**, 2024-2034.

Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D.C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Briere, J., Moskowitz, C.H. & Schmitz, N. (2010) Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, **28**, 4184-4190.

Guo, B., Tan, X., Ke, Q. & Cen, H. (2019) Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*, **14**, e0210224.

Hertzberg, M., Gandhi, M.K., Trotman, J., Butcher, B., Taper, J., Johnston, A., Gill, D., Ho, S.J., Cull, G., Fay, K., Chong, G., Grigg, A., Lewis, I.D., Milliken, S., Renwick, W., Hahn, U., Filshie, R., Kannourakis, G., Watson, A.M., Warburton, P., Wirth, A., Seymour, J.F., Hofman, M.S., Hicks, R.J. & Australasian Leukaemia Lymphoma, G. (2017) Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. *Haematologica*, **102**, 356-363.

Mamot, C., Klingbiel, D., Hitz, F., Renner, C., Pabst, T., Driessen, C., Mey, U., Pless, M., Bargetzi, M., Krasniqi, F., Gigli, F., Hany, T., Samarin, A., Biaggi, C., Rusterholz, C., Dirnhofer, S., Zucca, E. & Martinelli, G. (2015) Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*, **33**, 2523-2529.

Mikhaeel, N.G., Smith, D., Dunn, J.T., Phillips, M., Moller, H., Fields, P.A., Wrench, D. & Barrington, S.F. (2016) Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **43**, 1209-1219.

Neelapu, S.S., Locke, F.L., Bartlett, N.L., Lekakis, L.J., Miklos, D.B., Jacobson, C.A., Braunschweig, I., Oluwole, O.O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J.M., Stiff, P.J., Friedberg, J.W., Flinn, I.W., Goy, A., Hill, B.T., Smith, M.R., Deol, A., Farooq, U., McSweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J.E., Westin, J.R., Chavez, J.C., Ghobadi, A., Komanduri, K.V., Levy, R., Jacobsen, E.D., Witzig, T.E., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J., Navale, L., Jiang, Y., Aycock, J., Elias, M., Chang, D., Wieszorek, J. & Go, W.Y. (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, **377**, 2531-2544.

Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J.Y., Harousseau, J.L. & et al. (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, **333**, 1540-1545.

Qiao, W., Zhao, J., Xing, Y., Wang, C. & Wang, T. (2014) Predictive value of [(1)(8)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for clinical outcome in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma prior to and after autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*, **55**, 276-282.

Sauter, C.S., Matasar, M.J., Meikle, J., Schoder, H., Ulaner, G.A., Migliacci, J.C., Hilden, P., Devlin, S.M., Zelenetz, A.D. & Moskowitz, C.H. (2015) Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, **125**, 2579-2581.

Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Vandenberghe, P., Maertens, J., Bormans, G., Thomas, J., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L. & Verhoef, G. (2003) Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood*, **102**, 53-59.

Tessoulin, B., Thomare, P., Delande, E., Moynard, J., Gastinne, T., Moreau, A., Bossard, C., Mahe, B., Blin, N., Dubruille, V., Touzeau, C., Boudreault, J.S., Perrin, F., Lok, A., Guillaume, T., Garnier, A., Peterlin, P., Gallas, P., Chevallier, P., Moreau, P. & Le Gouill, S. (2017) Carboplatin instead of cisplatin in combination with dexamethasone, high-dose cytarabine with or without rituximab (DHAC+/-R) is an effective treatment with low toxicity in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Hematol*, **96**, 943-950.

Winter, A., Rybicki, L., Shah, S.N., Jagadeesh, D., Gerds, A.T., Hamilton, B.K., Liu, H., Dean, R., Sobecks, R., Pohlman, B., Smith, M., Kalaycio, M., Bolwell, B.J., Majhail, N.S. & Hill, B.T. (2018) Prognostic value of pre-transplant PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, **59**, 1195-1201.

Ziai, P., Hayeri, M.R., Salei, A., Salavati, A., Houshmand, S., Alavi, A. & Teytelboym, O.M. (2016) Role of Optimal Quantification of FDG PET Imaging in the Clinical Practice of Radiology. *Radiographics*, **36**, 481-496.

## Conclusion

L'approche moderne d'emploi de paramètres métaboliques avancés issus de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG est très prometteuse dans de multiples indications, notamment dans l'évaluation des lymphopathies de haut grade.

Notre étude vient conforter cette tendance en mettant en évidence le rôle pronostic du TLG sur l'OS et la PFS dans le cadre des LBDGC en 2e ligne de traitement et avant ASCT. Cette analyse volumique et métabolique combinée semble en effet utile compte tenu des limites de la lecture visuelle par échelle de Deauville.

La force de notre étude est d'avoir pour la première fois inclus une population homogène du point de vue de la chimiothérapie de rattrapage employée et de la méthode d'évaluation. L'exclusion des patients atteints d'un LBDGC transformé d'un lymphome folliculaire demeure dans cette série un élément intéressant pour la pertinence de l'analyse.

Il existe néanmoins une nécessité de standardisation d'évaluation du TLG afin de minimiser les divergences intra et inter-observateurs et de maximiser la reproductibilité entre les différents centres.

Une confirmation de nos résultats sera nécessaire, idéalement lors d'études ancillaires conduites au sein de cohortes prospectives.

## SERMENT

**Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.**

## **Titre : Utilité pronostique de la [18F] fluorodeoxyglucose tomographie par émission de positon/tomodensitométrie prétransplantation chez les patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules traités par rituximab, dexaméthasone, cytarabine à haute dose, carboplatine en chimiothérapie de sauvetage**

### **Résumé :**

Nous avons analysé le devenir de 62 patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) réfractaire ou en rechute, ayant eu une tomographie par émission de positons/tomodensitométrie (TEP/TDM) au 18F-FDG prétransplantation de cellules souches autologues après chimiothérapie de sauvetage par R-DHAC (rituximab, dexaméthasone, cytarabine à haute dose, carboplatine) évaluée par les critères de Deauville et l'index glycolytique lésionnel total (TLG). Une TEP/TDM prétransplantation positive avec un grade de Deauville 5 était associée à une survie sans progression (PFS) plus courte ( $P=0,01$ ), tandis qu'un grade Deauville 4 n'était pas pronostique. Seul le TLG prétransplantation était associé significativement à la fois avec la PFS ( $P=0,05$ ) et la survie globale ( $P=0,03$ ). Le TLG mérite des investigations complémentaires lors d'études prospectives.

**Mots clés :** TEP/TDM, LBDGC, 18F-FDG, ASCT, Transplantation

## **Title : Prognostic utility of pre-transplantation [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma who underwent rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, carboplatin salvage chemotherapy**

### **Abstract :**

We analysed the outcomes of 62 patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma (rrDLBCL) who had pre-transplantation fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) after R-DHAC (rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, carboplatin) salvage chemotherapy, and were evaluated using Deauville criteria and total lesion glycolysis (TLG). A positive pre-transplantation PET/CT with Deauville score of 5 was associated with shorter progression-free survival (PFS) ( $P = 0.01$ ), while a Deauville score of 4 was not predictive of outcome. Only pre-transplant TLG was significantly associated with both PFS ( $P = 0.005$ ) and overall survival ( $P = 0.03$ ). TLG deserves to be further investigated in prospective studies.

**Keywords :** PET/CT, DLBCL, 18F-FDG, ASCT, Transplant