



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée.

Le 11 octobre 2010

par

**Philippe CARASSOU**

Né le 12 avril 1981 à Dax (40)

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU VAL-DE-GRÂCE - PARIS  
ANCIEN ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES DE BORDEAUX

« Evaluation de la concordance de la réponse à la chimiothérapie dans les lymphomes agressifs entre les critères RECIST 1.0, RECIST 1.1, Cheson et Cheson modifiés: étude rétrospective de 72 dossiers »

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Serge BOLOGNA

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

M. Pierre FEUGIER	Professeur, Nancy-Université	Président
M. Denis REGENT	Professeur, Nancy-Université	} Juges
M. Pierre OLIVIER	Professeur, Nancy-Université	
M. Bruno GRAFFIN	Professeur, HIA Legouest Metz	
M. Serge BOLOGNA	Docteur en médecine, CHU Nancy	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Asseseurs :**

- Pédagogie :	<b>Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ</b>
- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bernard FOLIGUET</b>
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	<b>M. Christophe NÉMOS</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
« DES Spécialité Médecine Générale	<b>Professeur Francis RAPHAËL</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Commission de Prospective :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY

Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET  
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ -  
Jean-Bernard DUREUX Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre  
GAUCHER - Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX -  
Jean-Pierre MALLIÉ Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre  
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc  
PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT Antoine RASPILLER -  
Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER -  
Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette  
VIDAILHET - Michel VIDAILHET  
Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL  
3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)  
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE  
4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)  
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ  
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT  
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick  
ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-  
BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

-----

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

-----

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

-----

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**  
**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**  
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**  
**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**  
Docteur Anne-Christine RAT  
**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**  
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**  
**3<sup>ème</sup> sous-section :**  
Docteur Olivier MOREL  
**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**  
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**  
Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE  
ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

-----



**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

=====

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL  
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD  
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	

**A notre Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER**  
**Professeur d'hématologie clinique**

*Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous vous remercions pour votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail dont vous êtes l'initiateur. Nous espérons que le résultat se situe à la hauteur de vos attentes. Nous vous remercions également pour votre disponibilité au quotidien malgré vos responsabilités. Veuillez y trouver, l'assurance de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.*

**Aux membres de notre Jury,**

**Monsieur le Professeur Denis REGENT**

**Professeur d'Imagerie Médicale**

*Vous avez accepté de juger ce travail et votre présence est un honneur. Nous avons pu apprécier votre expertise et vos qualités pédagogiques lors des staffs communs à notre service. Soyez assuré de notre respectueuse gratitude et de notre profonde considération.*

**Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER**

**Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire**

*Pour avoir spontanément accepté de juger cette thèse, et pour l'apport de votre expertise en imagerie métabolique, veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et notre gratitude.*

**Monsieur le Professeur Bruno GRAFFIN**

**Professeur de Médecine Interne**

*Vous nous impressionnez par votre sens clinique, humain et vos qualités pédagogiques. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous portez à ce travail acceptant de juger notre thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre admiration et de notre sincère reconnaissance.*

**A notre membre du Jury et Directeur de thèse**

**Monsieur le Docteur BOLOGNA**  
**Docteur en Hématologie clinique**

*Nous apprécions dans votre service vos qualités humaines et professionnelles. Nous vous remercions pour votre disponibilité malgré votre charge de travail et vos conseils judicieux qui nous ont permis de mener à bien ce travail. Soyez assuré de notre respect et de notre sincère reconnaissance.*

## **ÉCOLE DU VAL DE GRACE**

### **A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Maurice VERGOS**

Directeur de l'École du Val de Grâce

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon vermeil

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

### **A Monsieur le Médecin Général Jean-Didier CAVALLO**

Directeur adjoint de l'École du Val de Grâce

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon argent

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

# **HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES LEGOUEST**

## **A Monsieur le Médecin Général Dominique FELTEN**

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées – échelon bronze

Médecin Chef de l'HIA Legouest

## **A Monsieur le Médecin en Chef Bruno GRAFFIN**

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chef du Service de Médecine Interne de l'HIA Legouest

## **A ma famille,**

A mes parents. *Votre amour, votre éducation et votre soutien font que nous sommes réunis aujourd'hui pour ma thèse de médecine. Je vous en suis éternellement reconnaissant.*

A Géraldine et Paul. *Aux souvenirs que nous partageons et que nos liens fraternels nous gardent unis.*

A Fleur et Aubin, mes deux trésors et à tous nos projets. *Merci pour votre patience quand vous attendez que je rentre de l'hôpital et pour l'amour que vous me donnez au quotidien.*

A mes grands-parents. *La Lorraine est une contrée trop lointaine pour que vous soyez aujourd'hui à mes côtés. Vos pensées sont pour moi d'un grand soutien. A mamie Paulette, qui aurait été si fière d'être aujourd'hui ici avec nous.*

A ma belle famille. *Merci pour votre accueil et vos encouragements pour ce travail.*

## **A mes amis,**

Olivier et Keiko, Ludovic, Sébastien. *Malgré notre éloignement géographique professionnel, que notre sincère amitié nous accompagne tout au long de notre carrière.*

A tous mes amis de ma famille matri 07 and co, de la promo 99 et de notre chère Ecole Santé Navale. *Je ne préfère citer personne pour être sûr de ne pas en oublier! Aux plus beaux souvenirs de nos années étudiantes.*

A mon ami Eric. *Tu voulais être ici ce jour mais tu nous as quittés trop tôt...*

A Aurélia Fairise (service d'imagerie médicale) et Aurélie Bannay (département de statistiques). *Vous m'avez aidé à la réalisation de ce travail. Recevez mes remerciements et ma reconnaissance.*

A mes co-internes de Metz et Nancy, nos Seniors et aux équipes paramédicales qui partagent mon quotidien et qui travaillent sans compter pour le soin des malades.

A mon cher Sud-Ouest, nul ne sait quand, mais nous nous retrouverons...

A mes nuits dans le service d'imagerie sur les consoles Impax®... ☺



## SERMENT

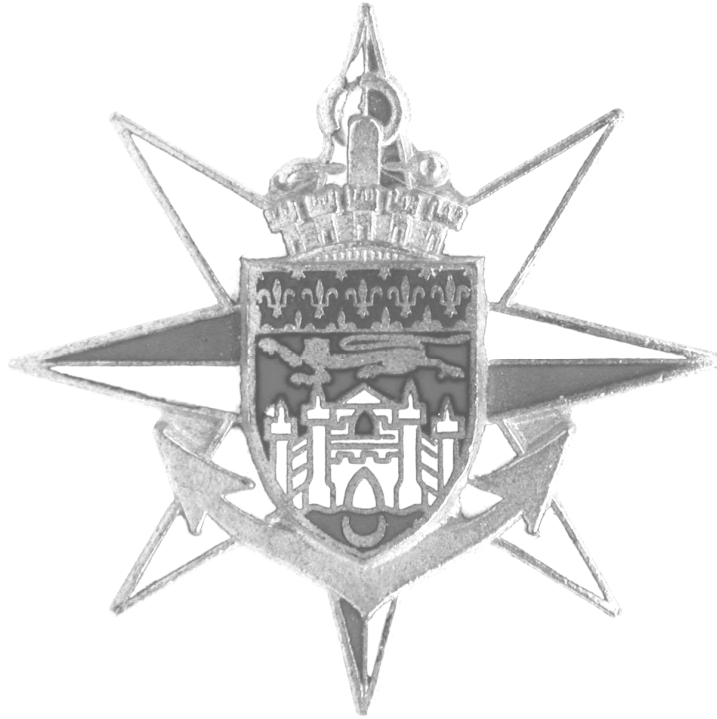
*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ces éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, 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 sont 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 plongerai 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 ».*



*mari transve mare hominibus semper prodesse*

(Sur mer et au-delà des mers, toujours au service des Hommes)

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1- Introduction</b> .....	23
<b>2- Etat de l'art</b> .....	26
2-1 Taille « physiologique » des ganglions .....	26
2-2 Méthodes d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides : critères OMS, RECIST 1.0 et RECIST 1.1 .....	28
2-2-1 Les critères OMS.....	28
2-2-2 Les critères RECIST 1.0.....	29
2-2-3 Les critères RECIST 1.1 .....	30
2-3 Méthodes d'évaluation de la réponse en pathologie lymphomateuse : critères Cheson et Cheson « modifiés » .....	31
2-3-1 Les critères CHESON.....	31
2-3-2 Les critères CHESON modifiés .....	35
<b>3- Patients et méthode</b> .....	37
3-1 Population étudiée .....	37
3-2 Choix et mesure des cibles.....	37
3-3 Méthodes d'évaluation de la réponse .....	38
3-4 Concordance et analyse statistique.....	38
<b>4- Résultats</b> .....	40
4-1 Données générales.....	40
4-2 Réponse selon RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON / CHESON modifié.....	40
4-3 Concordance et analyse statistique des réponses selon RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON.....	41
4-3-1 Tableaux de concordance.....	41
4-3-2 Analyse statistique.....	43
4-3-3 Tableau de concordance « répondeur / non répondeur » .....	39
4-3-4 Analyse statistique « répondeur / non répondeur » .....	40
4-3-5 Etude statistique de la corrélation des variations en taille .....	41
4-4 Concordance et analyse statistique des réponses selon RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON modifié.....	42
4-4-1 Tableau de concordance .....	42
4-4-2 Analyse statistique.....	43

4-4-3 Tableau de concordance « répondeur / non répondeur » .....	43
<b>5- Discussion</b> .....	49
5-1 De la mesure bidimensionnelle à une seule dimension en oncologie .....	49
5-2 Comparaison des critères RECIST et CHESON dans la littérature .....	51
5-3 Comparaison des classifications RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON / CHESON modifié dans notre étude.....	52
5-4 Biais de l'étude.....	49
5-5 Perspectives.....	58
<b>6- Conclusion</b> .....	60
<b>Annexe</b> .....	61
<b>Bibliographie</b> .....	63

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : proposition de valeurs de taille « normale » d'adénopathie .....	27
Tableau 2 : critères de réponse selon OMS, RECIST 1.0 et RECIST 1.1.....	31
Tableau 3 : synthèse des principales caractéristiques des critères RECIST 1.0, RECIST 1.1 et CHESON .....	34
Tableau 5 : définition des résultats « concordants » selon les quatre modalités RECIST et les cinq modalités Cheson.....	39
Tableau 6 : répartition par stade selon le type de lymphome .....	40
Tableau 7 : concordance Cheson / RECIST 1.1.....	41
Tableau 8 : concordance Cheson / RECIST 1.0.....	41
Tableau 9 : concordance RECIST 1.0 / RECIST 1.1 .....	42
Tableau 10 : kappa selon quatre modalités distinctes pour la population globale.....	43
Tableau 11 : kappa selon quatre modalités distinctes pour les patients atteints de LH .....	43
Tableau 12 : kappa selon quatre modalités distinctes pour les patients atteints de LBDGC....	43
Tableau 13 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.1 et Cheson.....	44
Tableau 14 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.0 et Cheson.....	44
Tableau 15 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.0 et RECIST 1.1 .	45
Tableau 16 : kappa « répondeur / non répondeur » pour la population globale .....	45
Tableau 17 : coefficient de corrélation de Pearson .....	45
Tableau 18 : concordance Cheson modifié / RECIST 1.0.....	46
Tableau 19 : concordance Cheson modifié / RECIST 1.1 .....	47
Tableau 20 : kappa selon les quatre modalités distinctes pour la population globale.....	47
Tableau 21 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.0 « modifié » et Cheson modifié .....	48
Tableau 22 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.1 « modifié » et Cheson modifié .....	48
Tableau 23 : relation entre les variations en diamètre, produit des diamètres et volume dans une sphère .....	50

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Image 1 : mesure en deux diamètres perpendiculaires selon Cheson .....	31
Image 2 : adénopathie cible au TDM initial .....	53
Image 3 : adénopathie nécrotique post thérapeutique .....	53
Figure 1 : représentation graphique des variations en taille selon Cheson et RECIST 1.0.....	46
Figure 2 : SSP en méthode Kaplan-Meier selon Cheson et Cheson modifié .....	56

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACVBP : Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prednisone  
ATS : American Thoracic Society  
BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire  
CD : Cluster Differentiation  
CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone  
CR : Complete Response  
EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer  
FDA : Food and Drug Administration  
FDG : Fluoro-Désoxy-Glucose  
67Ga SPECT : Gallium-67-citrate Single Photon Emission Computed Tomography  
GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte  
IC : Intervalle de Confiance  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules  
LNH : Lymphome Non Hodgkinien  
LH : Lymphome Hodgkinien  
NCI : National Cancer Institute  
NK : Natural Killer  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PD : Progressive Disease  
PR : Partial Response  
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
SD : Stable Disease  
SPD : Somme des Produits des Diamètres  
SLD : Somme des plus Longs Diamètres  
SCD : Somme des plus Courts Diamètres  
SSP : Survie Sans Progression  
TDM : Tomodensitométrie  
TEP : Tomographie à Emission de Positons  
UCR : Unconfirmed Complete Response

## 1- Introduction

Les lymphomes sont des hémopathies malignes développées au dépend des cellules lymphoïdes dont le diagnostic repose sur l'examen histologique de biopsies tissulaires. Ils constituent un groupe hétérogène de pathologies d'une grande diversité clinique, histologique et pronostique. On distingue classiquement deux variétés de lymphomes :

- les lymphomes Hodgkiniens (LH) sont caractérisés histologiquement par la présence de cellules tumorales issues des cellules lymphoïdes B (cellules de Reed-Sternberg) au sein d'une réaction tissulaire polymorphe (lymphocytes T, histiocytes, polynucléaires éosinophiles...). L'incidence en union européenne est de 2,2 pour 100 000 habitants par an avec deux pics de fréquences (entre 20 et 40 ans puis entre 60 et 70 ans). La mortalité est proche de 0,7/100 000 habitants/an [1].

- les lymphomes non Hodgkiniens (LHN) sont développés à partir des lignées lymphocytaires B, T ou natural killer (NK) bloquées à un stade de différenciation plus ou moins précoce. Il existe ainsi de nombreuses entités histologiques, définies sur des critères morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) régulièrement réactualisée [2]. L'incidence augmente avec l'âge avec une médiane autour de 60 ans. Parmi les LNH, les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) sont les plus fréquents (30 à 50% selon les séries) et leur incidence est en constante augmentation au cours des dernières décennies pour être estimée actuellement à 3 à 4 pour 100 000 habitants par an en union européenne [3].

A l'inverse de certaines variétés « indolentes » de lymphomes, les LH et les LBDGC sont des lymphomes de haut degré de malignité, dont la survie sans traitement se mesure en semaines ou en mois. Toutefois ces lymphomes « agressifs » sont caractérisés par une habituelle bonne sensibilité au traitement de première ligne et la possibilité de guérison après traitement.

En effet, les outils thérapeutiques ont fait des progrès spectaculaires ces vingt dernières années, sous l'égide des protocoles de recherche clinique des grands groupes coopératifs internationaux, dont le Groupe Français d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Les schémas thérapeutiques ont ainsi évolué, passant pour les LBDGC, de la polychimiothérapie à base d'anthracycline « première génération » de référence de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) [4], à des schémas à dose intensifiée de type ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine,



prednisone) [5] ou à des schémas avec intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches [6]. Enfin, la dernière avancée « majeure » depuis la fin des années 90 provient de l'adjonction du rituximab (Mabthéra®) aux schémas de référence. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique (humain/souris) dirigé contre l'antigène CD 20, protéine transmembranaire exprimée dans la plupart des lymphomes B, qui augmente le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale [7,8].

Malgré ces succès incontestables, les défis actuels dans la prise en charge des lymphomes concernent l'identification de facteurs prédictifs pronostiques pour classer les patients en groupes de risque homogène et proposer un traitement approprié et personnalisé. Le but est d'obtenir une efficacité thérapeutique suffisante en limitant les complications à long terme liées à la toxicité des traitements.

Des critères standardisés de réponse au traitement sont donc essentiels dans la pratique clinique quotidienne pour la prise de décision thérapeutique et en recherche clinique pour l'interprétation des données, la comparaison des essais et l'identification de nouvelles drogues. La diminution du volume tumoral est généralement reconnue comme étant l'indicateur essentiel de la réponse tumorale. Ainsi, le processus d'approbation d'une nouvelle molécule anticancéreuse par la Food and Drug Administration (FDA) est basée sur la documentation d'une diminution en taille de la tumeur [9]. Il est admis que, pour les essais de phase II, où le taux de réponse est l'objectif principal, celui-ci doit atteindre au moins 10 à 20% pour espérer un gain de survie [10]. De ce fait, l'examen clinique et les techniques d'imagerie morphologique jouent un rôle majeur dans l'évaluation thérapeutique.

En oncologie, l'OMS publie en 1979, les premiers critères standardisés d'évaluation de la réponse basés sur la mesure des tumeurs en deux diamètres perpendiculaires [11]. Les cibles sont mesurées alors par l'examen clinique et les examens de radiologie conventionnelle aux rayons X. La mise à jour de ces critères s'est imposée suite au développement spectaculaire des techniques d'imagerie dans les années suivantes, avec notamment la généralisation des examens tomodensitométriques. A la fin des années 1990, les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) simplifient la mesure des tumeurs en choisissant de les mesurer dans leur plus grand diamètre [12]. Ces critères, révisés en 2009 sous le nom de RECIST 1.1, prennent désormais spécifiquement en compte la mesure des adénopathies malignes à travers la mesure de leur plus petit diamètre [13].

Jusqu'à la fin des années 90 en onco-hématologie, chaque grand groupe coopératif actif en recherche clinique utilisait sans consensus ses propres critères pour l'évaluation de la réponse. Ces critères utilisaient la mesure des cibles en deux diamètres perpendiculaires

comme les critères OMS alors en place en oncologie. Ce manque d'homogénéité dans l'expression des résultats entraînait des difficultés pour la comparaison des études.

A l'initiative des groupes coopératifs du National Cancer Institute (NCI) et approuvé par les experts européens du lymphome, le consensus du 16 mai 1998 conduit à la publication des critères standardisés d'évaluation de la réponse dans les LNH indolents ou agressifs de l'adulte par Bruce Cheson en 1999 [14]. Ces critères s'appuient eux aussi sur la mesure bidimensionnelle des adénopathies et sont adoptés dans les essais cliniques internationaux. L'évaluation de la réponse dans les lymphomes agressifs va cependant être rapidement bouleversée par le développement de l'imagerie métabolique au travers de la tomographie à émission de positons (TEP) basée sur l'accumulation dans les cellules lymphomateuses du 18 fluoro-désoxy-glucose (FDG), un analogue radio-marqué du glucose. Aujourd'hui les examens de TEP-TDM permettent de fusionner les images morphologiques du scanner aux données métaboliques fournies par la TEP, permettant une cartographie anatomique précise du métabolisme glucidique reflet de l'activité lymphomateuse. L'impact diagnostique et pronostique de cette nouvelle technique, en particulier pour les lymphomes agressifs, conduit à la modification en 2007 des critères de Bruce Cheson sous l'appellation de critères de Cheson « modifiés » [15].

Le rôle majeur de l'information métabolique dans les lymphomes agressifs n'efface pas pour autant la nécessité de l'évaluation morphologique de la masse tumorale, qui est toujours mesurée sur les images tomодensitométriques couplées à la TEP. En effet, dans les situations où l'information métabolique n'est pas décisionnelle (par exemple quand la TEP reste positive à la fin du traitement), seule l'évaluation quantitative de la masse tumorale permet de définir la réponse.

Quelques travaux en oncologie solide ont comparé l'intérêt de l'évaluation morphologique en une ou en deux dimensions. Un seul travail [16], à notre connaissance en onco-hématologie, a comparé la mesure unidimensionnelle des critères RECIST, à la mesure bidimensionnelle des critères Cheson. A l'heure où les critères d'évaluation en onco-hématologie sont en plein essor, l'objectif de notre travail est d'étudier la concordance des réponses à la chimiothérapie au travers des différentes classifications RECIST 1.0, RECIST 1.1, Cheson et Cheson modifié et d'évaluer l'impact de la mesure des ganglions en une ou en deux dimensions. Notre travail s'est limité à l'étude des lymphomes agressifs (LH et LBDGC), pathologies où l'intérêt de la TEP-TDM est le mieux démontrée.

## 2- Etat de l'art

### 2-1 Taille « physiologique » des ganglions

Plus que l'aspect morphologique, la taille est un critère majeur, en imagerie tomodensitométrique, pour évaluer la malignité potentielle d'un ganglion [17-19]. La « réponse complète » après traitement en hématologie est définie par un retour à la taille « normale » des ganglions ou des masses confluentes ganglionnaires pathologiques, posant la difficile question d'établir des « seuils » fixant cette normalité. En effet, la masse tumorale fait partie intégrante de la structure ganglionnaire elle-même, qu'elle peut remplacer en partie ou en totalité. Après le traitement, cette masse diminue en taille et la structure restante peut prendre la taille et l'apparence d'un ganglion « normal » alors qu'il peut rester à l'échelle microscopique de la maladie résiduelle. A l'inverse, la fibrose, la nécrose ou des infiltrats inflammatoires post-thérapeutiques peuvent donner un ganglion de taille « anormale » alors qu'il n'existe plus de tumeur sur les coupes histologiques [20]. De nombreuses études ont tenté de définir la taille « normale » des ganglions chez des individus indemnes de pathologie lymphoïde maligne par des mesures en imagerie tomodensitométrique ou sur des séries autopsiques. Il apparaît clairement que la taille dépend du site anatomique concerné comme exposé dans le tableau 1.

Tableau 1 : proposition de valeurs de taille « normale » d'adénopathie selon [21-23]

Etage thoracique : (aires de l'ATS)	Galzer série scanner 56 patients	Kiyono série autopsique 40 patients
2R	7	8
2L	7	8
4R	10	10
4L	10	10
5	9	8
6	8	8
7	11	12
8R	10	8
8L	7	8
10R	10	10
10L	7	8
Etage abdominal	Dorfman série scanner 130 patients	
espace rétrocrural	6	
paracardiaque	8	
ligament gastro-hépatique	8	
para aortique haut	9	
espace porto-cave	10	
espace porte hépatique	7	
para aortique bas	11	

- Aires du schéma de l'American Thoracic Society (ATS) [24]
- mesure en mm du petit axe au-delà duquel la taille est considérée comme pathologique

Parmi les différentes méthodes de mesure (grand diamètre, petit diamètre, rapport des axes), c'est la mesure du petit diamètre qui, en oncologie, est reconnue comme la plus reproductible car moins dépendante de l'orientation de l'axe de mesure [19,25-28]. La limite supérieure « physiologique » pour un ganglion est fixée à 1cm de petit axe [19]. En oncologie, de façon arbitraire pour uniformiser les pratiques et par analogie avec les critères d'évaluation de la réponse établis dix ans plus tôt pour les lymphomes Hodgkiniens [29], c'est le seuil de 15 mm pour le plus long diamètre en coupe qui a été retenu pour définir les lésions cibles dans les critères de Cheson [14,30]. Les ganglions ayant une taille  $\leq 15$ mm peuvent être considérés comme pathologiques mais ne doivent pas, de préférence, être choisis pour cible.

## 2-2 Méthodes d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides : critères OMS, RECIST 1.0 et RECIST 1.1

### 2-2-1 Les critères OMS

Les premiers essais d'évaluation objective de la réponse tumorale à la chimiothérapie remontent au début des années 1960 [31]. A la fin des années 1970, une première uniformisation des critères de réponse est formulée par l'OMS et publiée en 1979 dans « WHO Handbook » [11]. Ces critères ont été les plus utilisés par les investigateurs d'essais cliniques à travers le monde. Ils ont pour principe de base la mesure bidimensionnelle des cibles tumorales. Le produit des deux plus grands diamètres correspond à la surface du rectangle dans lequel est inscrite la tumeur. Pour apprécier l'évolution de la tumeur, la technique est répétée sur l'examen après traitement, les mêmes mesures sont faites au même endroit, suivant la même modalité, sur la même cible. On compare alors la surface du rectangle calculée avant traitement, puis après traitement.

Dans la classification OMS, la réponse tumorale se fait selon quatre modes:

- Complete Response (CR) ou réponse complète : disparition complète des lésions après application d'un traitement
- Partial Response (PR) ou réponse partielle : diminution de la surface de la tumeur supérieure ou égale à 50 % après traitement. Si on considère plusieurs lésions cibles dans un même organe, on peut comparer la somme de ces surfaces avant et après traitement. Il n'est pas possible d'additionner les surfaces de cibles appartenant à des organes différents.
- Stable disease (SD) ou maladie stable : les mensurations de la lésion sont identiques, ou la comparaison des deux surfaces fait apparaître entre les deux, soit une diminution inférieure à 50 % par rapport à l'évaluation avant traitement, soit une augmentation inférieure à 25 % par rapport à l'évaluation précédente.
- Progression disease (PD) ou progression de la maladie : si la surface du rectangle mesurée lors de l'évaluation a augmenté de plus de 25 % par rapport à la surface du rectangle mesurée lors de la meilleure évaluation, ou s'il y a apparition de nouvelles lésions.

Ces règles de l'OMS avaient pour mérite de poser les bases de l'évaluation standardisée en cancérologie, mais restaient trop imprécises dans le choix des cibles, à l'origine de discordances dans leur interprétation. De plus, elles ne prenaient pas en compte les progrès de l'imagerie en coupe qui allaient prendre un essor majeur les années suivantes. Dans ces conditions, on conçoit que les critères OMS ne répondaient plus exactement à ce qu'on attendait d'un standard international, et c'est une des raisons pour lesquelles il a été proposé un nouveau système de référence appelé RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

### 2-2-2 Les critères RECIST 1.0

Les recommandations intitulées RECIST et publiées en 2000 ont été proposées par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), en collaboration avec le NCI [12]. Ce travail collaboratif est issu de la mise en commun d'études incluant plus de 4000 patients atteints de tumeurs solides. Il propose pour simplification majeure une méthode unidimensionnelle ne mesurant que le plus grand diamètre des cibles et en faisant le calcul de la somme de ces plus longs diamètres (SLD). La taille de la tumeur est toujours comparée à l'examen avant traitement. La classification finale est aussi rendue en 4 catégories (CR, PR, SD, PD), mais la quantification de la réponse tumorale selon les critères RECIST est un peu différente de la méthode OMS (ex : une réponse partielle obtenue pour une diminution de surface de 50 % selon l'OMS, équivaut à la diminution de 30 % de chacun des deux diamètres).

Les recommandations des critères RECIST sont plus précises et plus standardisées que celles des critères OMS: une lésion est considérée comme cible mesurable si son plus grand diamètre est  $\geq 10$  mm (pour les mesures en scanner hélicoïdal avec épaisseur de coupe  $\leq 5$  mm) ou si son diamètre est  $\geq 20$  mm (pour les mesures d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), de radiographie standard ou à l'examen clinique). Les lésions situées en-dessous du seuil ou réellement non mesurables (exemple : épanchement pleural, ascite, lymphangite pulmonaire, lésions osseuses, lésions kystiques) sont enregistrées comme « non cibles » mais prises en compte pour établir la réponse. Les critères RECIST précisent que l'on peut mesurer jusqu'à dix cibles au total mais pas plus de cinq cibles par organe. Les bonnes pratiques consistent à répartir les cibles en fonction des différents organes.

Les critères OMS ont été développés pour des examens qui se limitaient aux radiographies et aux premières générations de scanner. Les critères RECIST sont plus adaptés aux nouvelles techniques comme les dernières générations de scanners ou l'IRM.

Les quatre catégories de réponse sont:

- CR : disparition des lésions après traitement
- PR : diminution du plus grand diamètre de la lésion ou des lésions (somme des diamètres)  $\geq 30\%$
- SD : régression  $< 30\%$  (par rapport à la valeur initiale) ou progression  $< 20\%$  (par rapport à la meilleure évaluation).
- PD : progression  $\geq 20\%$  par rapport à la meilleure évaluation ou apparition de nouvelles lésions

#### 2-2-3 Les critères RECIST 1.1

Ils sont publiés en 2009 [13] avec plusieurs évolutions :

- le nombre de lésions mesurables est réduit à cinq au total avec deux au maximum par organe.
- l'évaluation des adénopathies, qui avec RECIST 1.0 ne faisaient pas l'objet de recommandations spécifiques, est maintenant prise en compte. Les ganglions sont mesurés dans leur plus court diamètre dont on calcule la somme (SCD). Les ganglions de plus de 15mm de petit axe sont considérés comme des lésions cibles et cette mesure est incluse dans la somme des diamètres évaluant la réponse tumorale. Les autres ganglions ( $\geq 10$  et  $< 15$ mm) sont considérés comme des lésions « non cibles », les ganglions  $< 10$ mm sont considérés comme non pathologiques. La normalisation des adénopathies est définie pour un plus court diamètre  $< 10$ mm.
- la « progression » est mieux définie : progression de plus de 20% de la somme des lésions cibles devant s'accompagner d'une progression en valeur absolue d'au moins 5mm.

Le tableau 2 fait la synthèse des critères de réponse pour les trois classifications.

Tableau 2 : critères de réponse selon OMS, RECIST 1.0 et RECIST 1.1

	OMS	RECIST 1.0 et RECIST 1.1
CR	disparition complète	disparition complète
PR	diminution en taille $\geq 50\%$ (a)	diminution en taille $\geq 30\%$ (b)
SD	absence de PR ou de PD	absence de PR ou de PD
PD	nouvelle lésion ou augmentation en taille $\geq 25\%$ (a)	nouvelle lésion ou augmentation en taille $\geq 20\%$ (b)

(a) évaluation sur la somme des produits des diamètres (SPD)

(b) évaluation par la somme des diamètres (SCD ou SLD)

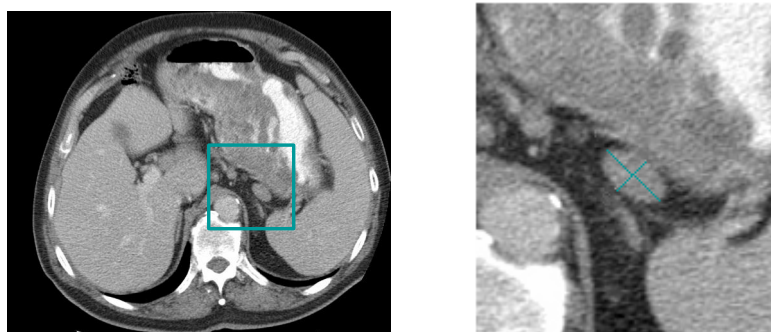
2-3 Méthodes d'évaluation de la réponse en pathologie lymphomateuse : critères Cheson et Cheson « modifiés »

### 2-3-1 Les critères CHESON

Publiés en 1999, ils ont été écrits spécifiquement pour l'évaluation de la réponse des LNH et permettre l'uniformisation des résultats des essais de recherche clinique des groupes coopératifs internationaux en fixant un certain nombre de définitions :

- les ganglions sont mesurés en deux dimensions : un « grand axe » correspondant au plus grand diamètre et un « petit axe » correspondant à la plus grande dimension perpendiculaire au grand axe. On calcule la somme des produits des diamètres (SPD). En cas de mesure unidimensionnelle, on multiplie la mesure par elle-même. Pour les mesures en trois dimensions on prend les deux plus grandes.

Image 1 : mesure en deux diamètres perpendiculaires selon Cheson





- les scanners, TEP-TDM, IRM et l'examen clinique (incluant les lésions cutanées) peuvent être utilisés pour les mesures des lésions choisies comme cibles. Les échographies, radiographies ne peuvent pas être utilisées pour mesurer des lésions choisies comme cibles. Idéalement, la même méthode de mesure doit être utilisée lors de toutes les évaluations.

Le choix des lésions cibles sur l'imagerie initiale définit :

- des lésions mesurables : masses ganglionnaires  $> 15\text{mm}$  de grand axe (un ganglion ayant une taille  $\leq 15\text{mm}$  peut être considéré comme envahi mais ne doit pas, de préférence, être choisi comme cible) et lésions extra-ganglionnaires  $\geq 10 \times 10\text{mm}$ . On choisit au minimum une lésion mesurable (au maximum six) parmi les plus volumineuses. Si une masse se sépare en deux avec le traitement, on compte les mesures individuelles séparément.
- des lésions évaluables mais non mesurées (autres masses ganglionnaires, extra-ganglionnaires ou organes)
- des lésions non évaluables (ascite, épanchement pleural ou péritonéal...)

Définition de la normalisation des lésions :

- une lésion ganglionnaire est considérée comme anormale si son plus grand axe est  $> 15\text{mm}$ , quelle que soit la taille du petit axe. Elle est normale si son plus grand axe est  $\leq 15\text{mm}$ .
- une lésion extra-ganglionnaire est considérée comme anormale si sa taille est  $> 10 \times 10\text{mm}$ . Elle doit complètement disparaître (taille =  $0\text{mm}$ ) pour être considérée comme normale.

A noter que la moelle n'est pas une lésion mesurable mais son évaluation est nécessaire pour établir la réponse au traitement.

Définition des critères de réponse :

- Progressive Disease (PD) : augmentation  $\geq 50\%$  de la SPD ou apparition d'une nouvelle lésion.
- Complete Response (CR) : absence de progression et toutes les lésions ganglionnaires ayant leur plus grand diamètre  $> 15\text{mm}$  initialement doivent avoir, après traitement, leur plus grand diamètre  $\leq 15\text{mm}$ . Toutes les lésions ganglionnaires anormales mais ayant leur plus grand diamètre  $\geq 11\text{mm}$  et  $\leq 15\text{mm}$  initialement doivent avoir, après traitement, leur plus grand diamètre  $\leq 10\text{mm}$ .
- Unconfirmed Complete Response (UCR) ou réponse complète non confirmée: absence de progression ou de réponse complète et toutes les lésions ganglionnaires ayant un grand axe  $\leq 15\text{mm}$  lors de l'évaluation doivent avoir, après traitement, leur plus grand diamètre  $\leq 10\text{mm}$ . Toutes les lésions ganglionnaires ayant un grand axe  $> 15\text{mm}$  lors de l'évaluation doivent voir la SPD réduite de plus de 75% par rapport à l'évaluation initiale.
- Partial Response (PR): pas de progression, de réponse complète ou de réponse complète non confirmée et la SPD doit diminuer de plus 50% par rapport aux valeurs initiales. Les lésions ayant leur grand axe  $\leq 10\text{mm}$  ne sont pas comptabilisées dans la SPD car considérées comme de taille normale. Une masse extra-ganglionnaire résiduelle est forcément évaluée en réponse partielle.
- Stable Disease (SD) : patient n'ayant pas progressé mais ne répondant ni aux critères de CR, ni à ceux de UCR ou de PR.

Le tableau 3 fait la synthèse des principales caractéristiques des critères RECIST 1.0, RECIST 1.1 et CHESON

Tableau 3 : synthèse des principales caractéristiques des critères RECIST 1.0, RECIST 1.1 et CHESON

	RECIST 1.0	RECIST 1.1	Cheson
Année de publication	1999	2009	1999
Nombre maximum de lésions	10 (maximum 5 par organe)	5 (maximum 2 par organe)	6
Choix des cibles en baseline	<p><u>Lésions « cibles » :</u></p> <p>Lésion mesurable dans au moins une dimension :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 20</math>mm en technique conventionnelle</li> <li>- <math>\geq 10</math>mm en TDM avec coupe <math>\leq 5</math>mm</li> </ul> <p><u>Lésions « non cibles » :</u></p> <p>Ascite, pleurésie, péricardite, infiltration cutanée ou pulmonaire, leptoméninge, lésions kystique ou osseuse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- noter présence / absence</li> </ul>	<p><u>Lésions « cibles » :</u></p> <p>Masse tumorale : plus long diamètre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&gt; 10</math>mm</li> </ul> <p>Ganglion : plus court diamètre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 15</math>mm</li> <li>- <math>\geq 10</math>mm et <math>&lt; 15</math>mm : non cible</li> </ul> <p><u>Lésions « non cibles » :</u></p> <p>Ascite, pleurésie, péricardite, infiltration cutanée, pulmonaire, leptoméninge, organomégalie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- noter présence / absence</li> </ul>	<p><u>Lésions « cibles » :</u></p> <p>Ganglion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&gt; 15</math>mm grand axe</li> <li>- <math>&gt; 10</math>mm petit axe et entre 1.1 et 1.5 de grand axe</li> </ul> <p>Lésion extra ganglionnaire : <math>\geq 10 \times 10</math>mm</p> <p><u>Lésions « non cibles » :</u></p> <p>Envahissement diffus foie/rate :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- noter présence/absence</li> </ul>
Méthodologie	somme des plus longs diamètres (SLD)	somme des diamètres des lésions cibles (plus long pour une masse tumorale, plus court pour un ganglion)	somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires (SPD)
Définition de la normalisation des lésions cibles:	disparition	<ul style="list-style-type: none"> <li>- masse : disparition</li> <li>- ganglion : plus court diamètre <math>&lt; 10</math>mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- plus grand diamètre <math>\leq 15</math>mm</li> <li>- plus grand diamètre <math>\leq 10</math>mm pour les ganglions entre 11 et 15mm ou diminution <math>&gt; 75\%</math> de la SPD</li> <li>- disparition des lésions extra-ganglionnaires</li> </ul>
Lésion trop petite pour être mesurée après traitement	non précisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 si disparition complète</li> <li>- 5mm par défaut si présente mais « non mesurable »</li> <li>- valeur exacte pour les ganglions ou 5mm par défaut</li> </ul>	0 si disparition ou si $\leq 5$ mm

### 2-3-2 Les critères CHESON modifiés

Publiés en 2007 [15], ils pallient les principaux points controversés des critères Cheson de 1999 concernant la définition de la réponse complète non confirmée et l'évaluation de la maladie extra-ganglionnaire. La véritable innovation de ces critères tient à la prise en compte de l'information issue de l'imagerie fonctionnelle de la TEP au 18-FDG qui remplace désormais les tomodesitométries au gallium 67 qui étaient encore parfois utilisées. La TEP, désormais couplée au scanner (TEP-TDM), devient un outil d'imagerie incontournable pour l'évaluation initiale et l'évaluation de la réponse dans les lymphomes agressifs, par sa capacité à pouvoir distinguer les lésions tumorales actives des masses nécrosées ou fibreuses résiduelles souvent présentes à la fin du traitement. La TEP-TDM augmente donc le nombre de réponse complète en éliminant l'UCR et démontre une augmentation de survie sans progression (SSP) entre les patients classés CR et PR [32,33]. Elle est désormais un « gold standard » du bilan initial pour les lymphomes agressifs [34].

Le tableau 4 expose les modalités de réponse selon les critères Cheson modifiés.

Tableau 4 : modalités de réponse selon les critères Cheson modifiés [15]

Réponse	Définition	Masses ganglionnaires	Foie, rate	Moelle
CR	disparition de toute trace de maladie	(a) affinité FDG ou TEP positive avant le traitement : masse de toute taille si TEP négative (b) affinité FDG variable ou TEP négative : régression à la taille normale sur la TDM	non palpable, disparition des nodules	disparition de l'infiltrat sur la nouvelle biopsie avec immunohistochimie négative
PR	régression des lésions mesurables et absence de nouvelles lésions	≥50% de diminution en SPD des plus importantes masses (6 au maximum) (a) affinité FDG ou TEP positive avant le traitement : pas d'augmentation en taille des autres ganglions (b) affinité FDG variable ou TEP négative : régression sur la TDM	diminution ≥50% de la SPD (plus grand diamètre pour un nodule isolé), stabilité en taille du foie ou de la rate	non décisif si positive avant le traitement, la cytologie doit être précisée
SD	pas de classement CR/PR ou PD possible	(a) affinité FDG ou TEP positive avant le traitement : TEP positive sur les sites antérieurs et pas de nouveaux sites en TDM ou TEP (b) affinité FDG variable ou TEP négative : stabilité en taille des sites antérieurs en TDM		
PD	nouvelle lésion ou augmentation ≥50% par rapport au nadir des sites précédemment atteints	- nouvelles lésions > 15mm d'axe, progression ≥50% de la SDP d'au moins une adénopathie ou progression ≥50% du plus grand diamètre d'une adénopathie antérieure >10mm de petit axe - lésions TEP positive si affinité-FDG ou TEP positive avant le traitement	Augmentation >50% par rapport au nadir de la SPD de n'importe quelle lésion antérieure	rechute ou nouvelle lésion

### 3- Patients et méthode

#### 3-1 Population étudiée

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective incluant 72 patients dont 33 inclus dans des protocoles, issus du service d'hématologie adulte du CHU de Nancy Brabois entre janvier 2004 et janvier 2010. Notre choix s'est volontairement limité aux patients atteints de lymphome agressif, 39 lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et 33 lymphomes Hodgkiniens (LH), pathologies pour lesquelles l'évaluation par TEP-TDM est la mieux validée. Tous les patients étaient de nouveaux cas et recevaient leur première ligne de chimiothérapie.

Pour chaque dossier, les données recueillies sont les suivantes :

- les caractéristiques démographiques : âge, sexe.
- les données diagnostiques cliniques, anatomo-pathologiques et du bilan d'extension : type de lymphome, nombre et topographie des atteintes ganglionnaires ou extra-ganglionnaires (biopsie ostéo-médullaire (BOM) et imagerie TEP-TDM) ainsi que le stade évolutif retenu selon la classification de Ann Arbor modifiée [35].

#### 3-2 Choix et mesure des cibles

Tous les patients bénéficiaient d'une évaluation initiale et de fin de traitement par TEP-TDM datant d'au maximum un mois avant le début du traitement et d'au minimum trois semaines après la fin du traitement.

Au total, 229 cibles ont été mesurées, avec un maximum de six par patient et choisies parmi les lésions les plus représentatives, les plus volumineuses, les plus reproductibles. Dans le cadre d'une étude sur les lymphomes agressifs avides pour le FDG et pour minimiser le risque d'erreur avec des volumes extra-ganglionnaires, les cibles choisies étaient hypermétaboliques. La lecture était faite sur deux écrans et des images de capture étaient réalisées pour aider à retrouver un niveau de coupe comparable entre les imageries initiale et finale. Le plan de mesure de référence est celui du plus grand diamètre (axial pour la grande majorité des cibles excepté pour les tumeurs para spinales où le plus grand diamètre peut être

dans le plan sagittal ou coronal). Le plan de référence reste le plan du plus grand diamètre, même si l'évaluation post-traitement se fait dans un plan différent du plan initial. Les mesures étaient réalisées avec une règle numérique sur console IMPAX® dans le service d'imagerie médicale. Les mesures en mm des deux plus grands diamètres perpendiculaires de chaque cible ont été enregistrées : adénopathie > 15mm dans un diamètre ou masse extra ganglionnaire  $\geq 10 \times 10$ mm. Les autres lésions « non cibles » comme les ganglions de grand axe  $\geq 11$ mm et  $\leq 15$ mm, l'élargissement du foie et de la rate, les lésions non mesurables (pleurésie, ascite, envahissement médullaire à la BOM) étaient notées.

Pour les cibles mesurables de chaque dossier, la SPD, la SLD et la SCD étaient calculées sur les imageries initiale et de fin de traitement. La variation en taille entre ces deux évaluations et pour ces trois modalités était calculée et exprimée en pourcentage.

La saisie des données est réalisée sous Microsoft® Excel 2003.

### 3-3 Méthodes d'évaluation de la réponse

Tous les patients avaient une maladie évaluable sur les imageries initiale et de fin de traitement selon la définition des quatre classifications étudiées. La réponse est rendue en Cheson selon la définition de son auteur [14], en Cheson modifié selon la définition du même auteur [15], en RECIST 1.1 selon la définition d'Eisenhauer et al [13] et en RECIST 1.0 en mesurant le plus grand diamètre en lieu et place de la mesure du petit diamètre selon la définition des critères RECIST 1.1, afin de prendre en compte la spécificité de l'atteinte ganglionnaire reconnue dans la dernière version de ces critères et qui ne faisait pas partie de la première version publiée par Therasse et al [12] en 1999.

### 3-4 Concordance et analyse statistique

Par définition une « réponse concordante » est une réponse qui est la même dans les deux critères comparés (exemple : CR en Cheson et CR en RECIST) et une « réponse discordante » est une réponse dissociée (exemple : CR en Cheson et PR en RECIST). En pratique, dans les critères Cheson, la réponse est rendue en cinq catégories soit une modalité supplémentaire par rapport aux critères RECIST, la réponse UCR correspondant aux réponses partielles dépassant 75%.

Pour décrire les résultats et pour l'analyse statistique, nous avons retenu une expression selon quatre modalités (CR, PR, SD, PD) en regroupant en PR les réponses UCR et PR selon Cheson. Le tableau 5 illustre cette expression des résultats.

Tableau 5 : définition des résultats « concordants » (cases grisées) selon les quatre modalités RECIST et les cinq modalités Cheson

RECIST \ Cheson	CR	PR	SD	PD
CR				
UCR				
PR				
SD				
PD				

L'analyse statistique a été réalisée avec le soutien du Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique du CHU de Nancy à l'aide du logiciel SAS 9.2

Pour les variables quantitatives, les caractéristiques sociodémographiques des patients (âge) sont décrites par les moyennes et les valeurs médianes. La variation en taille des lésions cibles est exprimée en pourcentage. L'effectif et le pourcentage décrivent les variables qualitatives.

Pour les variables qualitatives, la concordance a été évaluée par le coefficient kappa de Cohen et son intervalle de confiance à 95%. Ce coefficient a été testé à zéro au risque de première espèce alpha fixé à 5%. Pour les variables quantitatives représentées par les pourcentages de variation en taille, la corrélation a été évaluée par le coefficient de corrélation de Pearson. Ce coefficient a été testé à zéro au risque de première espèce fixé à 5%.



## 4- Résultats

### 4-1 Données générales

Nous avons revu 72 dossiers sur une période de 6 ans (de janvier 2004 à janvier 2010). La population se composait de 35 femmes et 37 hommes de 18 à 81 ans. 33 patients présentaient un LH (âge moyen 33 ans, âge médian 28 ans) et 39 présentaient un LBDGC (âge moyen 66 ans, âge médian 69 ans).

La répartition selon le stade (Ann Arbor modifié) et selon le type de maladie est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6 : répartition par stade selon le type de lymphome

Stade Type de lymphome	Stades I – II	Stades III – IV	Total
LH	23	10	33
LBDGC	7	32	39
Total	30	42	72

### 4-2 Réponse selon RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON / CHESON modifié

L'annexe synthétise le recueil de données de l'ensemble des 72 dossiers en rapportant pour chacune des deux pathologies étudiées, l'âge, le stade Ann Arbor, le pourcentage de variation en taille (pour la SCD, la SLD, la SPD) et la réponse correspondante selon les quatre classifications étudiées.

4-3 Concordance et analyse statistique des réponses selon RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON

4-3-1 Tableaux de concordance

Les concordances entre les différents classements comparés deux à deux sont rapportées dans les tableaux 7 à 9.

Tableau 7 : concordance Cheson / RECIST 1.1 (**LH** et **LBDGC**)

RECIST 1.1 Cheson	CR	PR	SD	PD
CR	33 ( <b>14</b> + <u>19</u> )	<u>1</u>		
UCR	<b>1</b>	27 ( <b>11</b> + <u>16</u> )		
PR	<b>1</b>	8 ( <b>5</b> + <u>3</u> )		
SD				
PD				<b>1</b>

Tableau 8 : concordance Cheson / RECIST 1.0 (**LH** et **LBDGC**)

RECIST 1.0 Cheson	CR	PR	SD	PD
CR	33 ( <b>14</b> + <u>19</u> )	<u>1</u>		
UCR		28 ( <b>12</b> + <u>16</u> )		
PR		7 ( <b>4</b> + <u>3</u> )	<b>2</b>	
SD				
PD				<b>1</b>

Tableau 9 : concordance RECIST 1.0 / RECIST 1.1 (LH et LBDGC)

RECIST 1.1 \ RECIST 1.0	CR	PR	SD	PD
CR	33 (14 + 19)	1	1	
PR		35 (15+20)	1	
SD				
PD				1

De part la grande sensibilité des lymphomes agressifs à la chimiothérapie de première ligne, 46% (33/72) des patients sont en CR dans les deux méthodes comparées et 77% (28/72) des PR selon RECIST 1.0 sont des UCR selon Cheson comme 75% (27/72) des PR selon RECIST 1.1 sont des UCR selon Cheson.

Les cas « discordants » sont au nombre de trois pour la comparaison Cheson / RECIST 1.0, Cheson / RECIST 1.1 ou encore RECIST 1.0 / RECIST 1.1

On relève deux types de situations à l'origine des « discordances » :

- une liée à la définition même de la normalisation des lésions qui est différente en Cheson et en RECIST 1.1: pour une adénopathie cible initiale mesurant 19x17mm de plus grands diamètres perpendiculaires et qui, en fin de traitement mesure 16x9mm, nous sommes en présence d'une PR selon les critères Cheson alors qu'il s'agit d'une CR dans les critères RECIST 1.1, le plus petit diamètre étant inférieur à 10mm.
- une autre liée aux bornes définissant les catégories de réponse :

	RECIST 1.0 (SLD)	RECIST 1.1 (SCD)	CHESON (SPD)
Variation en taille	-25%	-57%	-68%
Réponse	SD	RP	RP

Ainsi une variation en taille inférieure à 30% est une SD en RECIST quand une variation supérieure à 50% est une PR en Cheson.

#### 4-3-2 Analyse statistique

La concordance entre les classifications comparées deux à deux est donnée selon le coefficient kappa de Cohen dont les résultats sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau 10 : kappa selon quatre modalités distinctes pour la population globale

	Kappa	IC95%	p
Cheson / RECIST 1.0	0,92	[0,84-1,00]	<0,0001
Cheson / RECIST 1.1	0,92	[0,83-1,00]	<0,0001
RECIST 1.0 / RECIST 1.1	0,92	[0,84-1,00]	<0,0001

Tableau 11 : kappa selon quatre modalités distinctes pour les patients atteints de LH

	Kappa	IC95%	p
Cheson / RECIST 1.0	0,89	[0,75-1,00]	<0,0001
Cheson / RECIST 1.1	0,89	[0,73-1,00]	<0,0001
RECIST 1.0 / RECIST 1.1	0,84	[0,67-1,00]	<0,0001

Tableau 12 : kappa selon quatre modalités distinctes pour les patients atteints de LBDGC

	Kappa	IC95%	p
Cheson / RECIST 1.0	0,95	[0,85-1,00]	<0,0001
Cheson / RECIST 1.1	0,95	[0,85-1,00]	<0,0001
RECIST 1.0 / RECIST 1.1	1		

La concordance entre les critères RECIST 1.0 et CHESON ou RECIST 1.1 et CHESON est très forte avec un coefficient kappa de Cohen élevé et statistiquement significatif (0,92  $p < 0,0001$ ) aussi bien sur la cohorte globale que sur les cohortes séparées entre les deux types de lymphome étudié.

La concordance entre les critères RECIST 1.0 et RECIST 1.1 est elle aussi très forte avec un coefficient kappa de Cohen élevé et statistiquement significatif (0,92 p<0,0001) sur la cohorte globale. Le coefficient est égal à 1 dans l'analyse du sous-groupe des LBDGC car les 3 cas discordants sont des LH.

#### 4-3-3 Tableau de concordance « répondeur / non répondeur »

L'objectif principal de la chimiothérapie de première ligne dans les lymphomes agressifs étant la réponse complète, les tableaux suivants rapportent la concordance entre « répondeur » (CR) et « non répondeur » (PR+SD+PD) dans les trois classifications.

Tableau 13 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.1 et Cheson (LH et LBDGC)

CHESON	RECIST 1.1	
	Répondeur (CR)	Non répondeur (PR+SD+PD)
Répondeur (CR)	33 ( <b>14+19</b> )	<u>1</u>
Non répondeur (UCR+PR+SD+PD)	<b>2</b>	36 ( <b>17+19</b> )

Tableau 14 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.0 et Cheson

CHESON	RECIST 1.0	
	Répondeur (CR)	Non répondeur (PR+SD+PD)
Répondeur (CR)	33 ( <b>14+19</b> )	<u>1</u>
Non répondeur (UCR+PR+SD+PD)	0	38 ( <b>19+19</b> )

Tableau 15 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.0 et RECIST 1.1

RECIST 1.1	RECIST 1.0	
	Répondeur (CR)	Non répondeur (PR+SD+PD)
Répondeur (CR)	33 (14+19)	2
Non répondeur (PR+SD+PD)	0	37 (17+20)

#### 4-3-4 Analyse statistique « répondeur / non répondeur »

Tableau 16 : kappa « répondeur / non répondeur » pour la population globale

	Kappa	IC95%	p
Cheson / RECIST 1.0	0,97	[0,92-1,00]	<0,0001
Cheson / RECIST 1.1	0,92	[0,82-1,00]	<0,0001
RECIST 1.0 / RECIST 1.1	0,94	[0,87-1,00]	<0,0001

La concordance entre la comparaison des trois classifications pour ce critère principal est très forte avec un kappa de Cohen élevé et statistiquement significatif (de 0,92 à 0,97  $p < 0,0001$ ) aussi bien sur la cohorte globale que sur les cohortes séparées entre les deux types de lymphome étudiés (tableaux non rapportés).

#### 4-3-5 Etude statistique de la corrélation des variations en taille

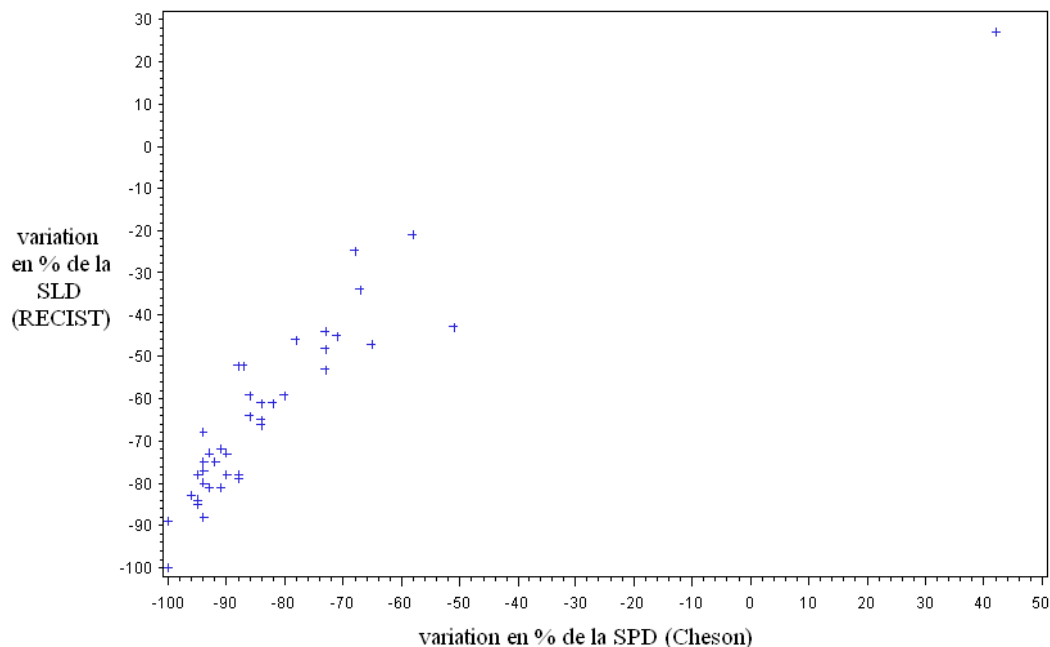
Le tableau 17 rapporte le calcul du coefficient de Pearson qui montre une forte corrélation (de 0,83 à 0,87 avec  $p < 0,0001$ ) entre les variations de taille, qu'elles soient calculées en SPD, en SCD ou en SLD.

Tableau 17 : coefficient de corrélation de Pearson

	coefficient	p
Cheson / RECIST 1.0	0,88	<0,0001
Cheson / RECIST 1.1	0,83	<0,0001
RECIST 1.0 / RECIST 1.1	0,87	<0,0001

La figure 1 montre la représentation graphique linéaire qui illustre la forte corrélation de la variation en taille des cibles entre les critères Cheson et RECIST 1.0

Figure 1 : représentation graphique des variations en taille selon Cheson et RECIST 1.0



#### 4-4 Concordance et analyse statistique des réponses selon RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON modifié

##### 4-4-1 Tableau de concordance

Tableau 18 : concordance Cheson modifié / RECIST 1.0 (**LH** et **LBDGC**)

RECIST 1.0 \ Cheson Modifié	CR	PR	SD	PD
CR	33 ( <b>14</b> + <u>19</u> )	29 ( <b>14</b> + <u>15</u> )	<b>2</b>	
PR		7 ( <b>2</b> + <u>5</u> )		
SD				
PD				<b>1</b>

Tableau 19 : concordance Cheson modifié / RECIST 1.1 (**LH** et **LBDGC**)

RECIST 1.1 Cheson Modifié	CR	PR	SD	PD
CR	35 ( <b>14</b> + <u>21</u> )	29 ( <b>14</b> + <u>15</u> )		
PR		7 ( <b>2</b> + <u>5</u> )		
SD				
PD				<b>1</b>

Le nombre de cas discordants est important 29/72 soit 40% pour les deux comparaisons des critères RECIST face aux critères Cheson modifiés. En effet, les critères RECIST n'intègrent pas l'information métabolique de la TEP-TDM. La plupart des cas discordants (28/29) correspondent aux UCR de la classification Cheson.

#### 4-4-2 Analyse statistique

Tableau 20 : kappa selon les quatre modalités distinctes pour la population globale

	Kappa	IC95%	p
Cheson modifié / RECIST 1.1	0,22	[0,08 - 0,37]	0,0005
Cheson modifié / RECIST 1.0	0,21	[0,07 - 0,34]	0,0005

La concordance des critères Cheson modifiés avec les critères RECIST 1.0 ou RECIST 1.1 est faible mais significative (kappa 0,21 et 0,22 respectivement).



#### 4-4-3 Tableau de concordance « répondeur / non répondeur »

L'objectif principal de la chimiothérapie de première ligne dans les lymphomes agressifs est, dans les standards actuels, la rémission complète définie par une TEP négative. Nous avons donc inclus l'information de la TEP aux critères RECIST que nous qualifions de « RECIST modifiés »

Tableau 21 : concordance « répondeur / non répondeur » entre RECIST 1.0 « modifié » et Cheson modifié (**LH** et **LBDGC**)

CHESON modifié	RECIST 1.0 « modifié »	
	Répondeur TEP négative	Non répondeur TEP positive (RP+ SD + PD)
Répondeur : CR	64 ( <b>30+34</b> )	0
Non répondeur : PR+SD+PD	0	8 ( <b>3+5</b> )

Tableau 22 : concordance « répondeur/ non répondeur » entre RECIST 1.1 « modifié » et Cheson modifié (**LH** et **LBDGC**)

CHESON modifié	RECIST 1.1 « modifié »	
	Répondeur TEP négative	Non répondeur TEP positive (RP+ SD + PD)
Répondeur : CR	64 ( <b>28+36</b> )	0
Non répondeur : PR+SD+PD	0	8 ( <b>3+5</b> )

Il n'y a pas de cas discordant dans notre population, nous ne pouvons donc pas calculer le kappa.

## 5- Discussion

L'évaluation de la réponse thérapeutique est une préoccupation quotidienne en oncologie. Si le taux de survie globale est le meilleur paramètre objectif de l'efficacité des traitements testés, il est trop tardif pour évaluer la réponse tumorale en vue d'effectuer un changement de thérapeutique en cours de traitement. La réponse tumorale « objective » est fondée sur les modifications du nombre et de la taille de « cibles » tumorales mesurables. Ces paramètres sont obtenus plus précocement que les données sur la survie, mais leur fiabilité est très dépendante de la qualité des mesures comparatives, cliniques et surtout radiologiques, de ces cibles. L'imagerie morphologique tient donc une place prépondérante dans l'évaluation de la réponse tumorale [36].

L'absence de standardisation des techniques, le mauvais choix des cibles et les imprécisions de mesure peuvent introduire des biais préjudiciables au malade ou à l'interprétation des essais cliniques.

Ainsi la nécessité d'adopter un langage commun a abouti à un premier consensus international en 1979 appelé critères OMS [11].

### 5-1 De la mesure bidimensionnelle à une seule dimension en oncologie

Les critères OMS étaient fondés sur la mesure bidimensionnelle de la tumeur en mesurant cliniquement ou radiologiquement les deux plus grands diamètres perpendiculaires et en calculant leur produit. Ces règles ont eu pour mérite de poser les bases de l'évaluation standardisée en cancérologie, mais restaient trop imprécises dans le choix des cibles, à l'origine de discordances dans leur interprétation. De plus, elles ne prenaient pas en compte les progrès de l'imagerie en coupes qui allait connaître un essor majeur les années suivantes.

Les critères du groupe de réflexion RECIST publiés à la fin des années 90 [12] et connus sous le nom de critères RECIST 1.0 ont donc pour but principal d'uniformiser l'évaluation des essais cliniques en cancérologie et de simplifier la procédure en adoptant la mesure unidimensionnelle des cibles dans leur plus grand diamètre.

Plusieurs avantages théoriques peuvent être avancés à cette simplification : un gain de temps évident, la possibilité de choisir plus de cibles, enfin une limitation du risque d'erreur. Une étude évaluant la variabilité inter et intra-observateur des mesures en une ou deux dimensions pour des patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules, retrouve

plus de discordance inter observateur quand la maladie progresse et que les cibles sont mesurées deux fois [37].

D'un point de vue théorique, James et al [38] montrent que l'on peut comparer la variation en diamètre et en surface en prenant pour modèle une masse tumorale sphérique. La variation de volume d'une sphère est proportionnelle selon une échelle logarithmique au nombre de cellules qu'elle contient (par convention :  $10^9$  pour 1cm de diamètre). Il montre que cette variation logarithmique est appréciée de façon plus juste par la variation du diamètre que par le produit de ses diamètres. Le tableau 23 montre la correspondance pour une tumeur sphérique entre le diamètre, son produit en deux dimensions et son volume.

Tableau 23 : relation entre les variations en diamètre, produit des diamètres et volume dans une sphère

	Diamètre (2r)	Produit (2r) <sup>2</sup>	Volume (4/3πr <sup>3</sup> )
Réponse	Diminution	diminution	diminution
	30%	50%	65%
	50%	75%	87%
Progression	Augmentation	augmentation	augmentation
	12%	25%	40%
	20%	44%	73%
	25%	56%	95%
	30%	69%	120%

Les zones grisées représentent les critères de réponse partielle ou de progression selon le groupe RECIST et selon l'OMS (sur la même ligne on voit la correspondance arithmétique)

Ainsi, au seuil de 50% de diminution en surface des critères OMS correspond une diminution de 30% en diamètre. A l'inverse, selon les critères RECIST 1.0, la progression tumorale est définie par une augmentation en diamètre supérieure à 20%. Or, pour les critères OMS, la progression est définie si la surface augmente de plus de 25% ce qui aboutit à une équivalence de plus de 50% pour les critères RECIST 1.0. Les critères RECIST 1.0 ont donc tendance à sous-estimer la progression tumorale et donc à augmenter artificiellement la survie sans progression [39]. Des travaux montrent que cette discordance entre les deux méthodes est accentuée par les variations de forme de la tumeur avec le traitement, et ce d'autant plus que la tumeur n'est pas sphérique mais ellipsoïdale [19,40]. Ceci explique en partie les possibilités de discordance entre l'évaluation de la réponse par les critères OMS et par les

critères RECIST 1.0, malgré la correspondance «mathématique » entre les critères de réponse en une ou deux dimensions de ces deux classifications.

Néanmoins, plusieurs études ont montré une forte concordance entre les mesures OMS et RECIST 1.0: James et al [38] analysent les données de 569 patients issus de 8 essais pour des néoplasies solides. La concordance pour le taux de réponse globale (CR+RP versus SD+PD) est très élevée ( $\kappa=0,95$ ). Therasse reprend 14 essais concernant plus de 4000 patients et montre une différence pour le taux de réponse de seulement 1 à 3% [12]. Dans une série de 89 cibles issues de 19 patients atteints de cancer de l'œsophage, Schwartz et al [28] retrouvent une concordance de 73.7%, en rapport avec des changements de forme de la tumeur qu'ils évaluent en calculant un facteur « d'excentricité ». En prenant en compte le plus petit diamètre à la place du plus grand diamètre, le taux de concordance passe à 95%. Comme le montrent les mesures des adénopathies de 1235 patients issus de 16 essais cliniques oncologiques [19], la mesure du plus petit à la place du plus grand diamètre augmente le taux de réponse en basculant des PR en CR et dans une moindre mesure des SD en PR. Pour optimiser l'évaluation des adénopathies malignes, la version 1.1 des critères RECIST publiée en 2009 conserve le principe de la mesure unidimensionnelle des cibles et prend désormais spécifiquement en compte la mesure des ganglions en mesurant leur plus petit diamètre.

## 5-2 Comparaison des critères RECIST et CHESON dans la littérature

Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'un seul travail publié en 2007 [16] comparant les critères Cheson de 1999 à une adaptation par les auteurs des critères RECIST 1.0. Les auteurs justifient la nécessité d'adapter les critères RECIST écrits pour l'évaluation des tumeurs solides, aux caractéristiques propres de la pathologie lymphomateuse:

- la maladie est développée au dépend des ganglions qui reprennent une taille normale quand la tumeur disparaît alors que les tumeurs solides disparaissent complètement. Cette spécificité est désormais prise en compte dans les critères RECIST 1.1
- la problématique des masses résiduelles inflammatoires, nécrotiques ou fibreuses qui peuvent être débarrassées de la maladie sans pour autant permettre de classer en CR
- l'atteinte diffuse du foie et de la rate n'est pas prise en compte dans les critères RECIST 1.0

Dans ce travail, les critères RECIST 1.0 étaient « adaptés » de la façon suivante :

- les lésions cibles mesurent plus de 15mm de grand axe et la CR est obtenue si le grand axe revient  $\leq$  15mm.
- les lésions  $>$  10mm mais  $\leq$ 15 mm ainsi que l'atteinte diffuse du foie et de la rate sont notées et prises en compte en tant que lésions non cibles. Elles doivent retrouver une taille normale pour définir la CR.
- l'évaluation médullaire est prise en compte de la même façon que pour les critères Cheson.

L'évaluation porte sur 113 patients issus de trois essais de phase II comprenant 43 lymphomes du manteau, 48 LNH et 22 LH réfractaires ou en rechute. La concordance entre les critères RECIST adaptés et Cheson est forte avec un coefficient kappa 0,86 (IC 95% 0,76 – 0,95) entre les répondeurs (CR+RP) et les non répondeurs (SD+PD). Le coefficient de Pearson évaluant la corrélation entre le pourcentage de variation de la SLD et de la SPD est lui aussi élevé à 0,92 (IC 95% 0,87 – 0,95). Les auteurs proposent donc de prendre en compte la mesure unidimensionnelle pour l'évaluation de la réponse en pathologie lymphomateuse.

### 5-3 Comparaison des classifications RECIST 1.0 / RECIST 1.1 / CHESON / CHESON modifié dans notre étude

L'originalité de notre travail porte sur plusieurs points :

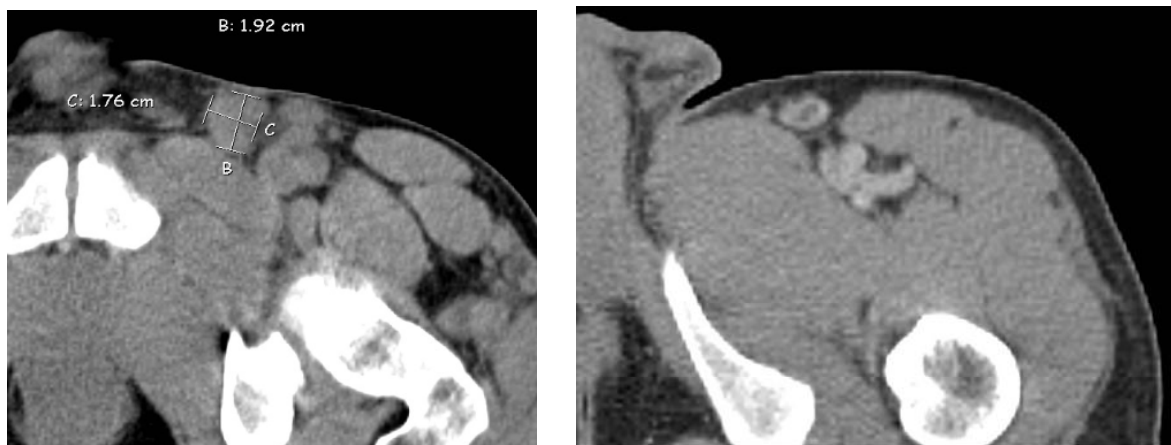
- nous avons comparés la « classique » mesure bidimensionnelle des ganglions selon les critères Cheson et Cheson modifiés avec la mesure unidimensionnelle utilisée en oncologie dans son plus grand ou son plus petit diamètre.
- nous avons évalué les mesures unidimensionnelles entre elles.
- nous avons sélectionné une population exclusive de lymphomes agressifs (LBDGC et LH) pour prendre en compte l'information métabolique TEP et rendre une réponse selon les critères Cheson modifiés qui sont aujourd'hui les critères de référence.

La population étudiée présente un âge moyen attendu pour les deux pathologies concernées avec une discrète prédominance des formes avancées (stades III-IV).

De part la grande sensibilité des lymphomes agressifs à la chimiothérapie de première ligne, 46% des patients sont en CR dans les deux méthodes morphologiques comparées entre elles.

On ne retient que trois cas discordants entre les mesures unidimensionnelles et les critères Cheson. Dans deux cas, c'est la mesure du petit axe inférieure à 10mm qui est déterminante dans les critères RECIST 1.1 pour définir la CR. Dans un cas, c'est la borne de la définition de la PR qui n'est pas atteinte pour la SLD alors que la SPD dépasse 50% en Cheson, liée à une réduction de forme inhomogène de la masse. A l'image de ce qui a pu être démontré en oncologie, la mesure du plus petit diamètre prend mieux en compte la variation de forme des cibles sous l'effet du traitement [28]. En onco-hématologie, c'est un critère qui nous semble pertinent au vue de certaines formes nécrotiques de ganglion qui restent supra centimétriques dans leur grand axe après le traitement, comme l'illustrent les images 2 et 3.

Image 2: TDM initial, adénopathie cible Image 3: adénopathie nécrotique post thérapeutique



Les coefficients kappa sont très élevés et significatifs, montrant une excellente concordance dans chaque catégorie de réponse quand on compare les méthodes uni et bidimensionnelles. L'objectif principal de la chimiothérapie de première ligne dans les lymphomes agressifs étant la réponse complète, il nous a semblé plus pertinent d'évaluer la réponse globale en opposant les CR avec le reste des réponses, à la différence du travail d'Assouline et al où les patients avaient des maladies en rechute ou réfractaires et étaient issus d'essais de phase II cherchant à évaluer une réponse objective. Les coefficients kappa restent très élevés et significatifs.

La corrélation est aussi très forte en comparant les méthodes unidimensionnelles entre elles (mesure du plus petit ou du plus grand diamètre), aussi bien pour chaque catégorie de réponse que pour la réponse globale « répondeur / non répondeur »

Par ailleurs, le très haut coefficient de corrélation de Pearson montre que l'évolution quantitative de la masse tumorale calculée par les variations en pourcentage de la SLD et de la SCD pour les méthodes unidimensionnelles est étroitement corrélée à la SPD des critères Cheson. De même, le choix du plus petit ou du plus grand diamètre n'est statistiquement pas discriminant avec un Pearson très élevé quand les méthodes sont comparées entre elles.

Trente neuf sur soixante douze soit 54% des patients de notre étude présentent des « masses résiduelles » en RECIST 1.0 et 1.1 comme en Cheson car ils ne répondent pas à la définition de la CR de ces trois critères. Parmi eux, les trois quarts des PR en une dimension sont des UCR selon Cheson car les lymphomes agressifs sont très chimio-sensibles en première ligne de traitement. Si le scanner donne avec précision la taille et la topographie des lésions, il ne distingue pas les tissus tumoraux résiduels des masses fibreuses ou nécrotiques [41]. Ces « masses résiduelles », outre leur caractère anxiogène pour le patient, posent un certain nombre de problèmes pratiques au clinicien : faut-il changer et intensifier le traitement, faut-il pratiquer l'exérèse chirurgicale des masses uniques, faut-il compléter la réponse par une radiothérapie ou bien faut-il poursuivre une surveillance « armée » ? Un certain nombre de séries déjà anciennes ont tenté d'apporter des éléments de réponse :

- dans la série de 100 patients de Fuks et al [41], 38 sont en PR et chez seulement 4 la laparotomie met en évidence de la maladie résiduelle.
- dans la série de 241 patients de Surbone et al [42] 40% ont une masse résiduelle et 22 font l'objet d'une vérification histologique qui est négative 21 fois (95%).
- dans la série de 737 patients de Coiffier et al [43], 150 (27%) présentaient une masse résiduelle. Les auteurs ne retrouvent pas de différence en durée jusqu'à progression et en durée de survie entre les patients en réponse complète et les patients porteurs de masses résiduelles (24 et 26% de rechutes respectivement).

D'autres techniques d'imagerie ont été évaluées pour tenter de préciser les données tomодensitométriques:

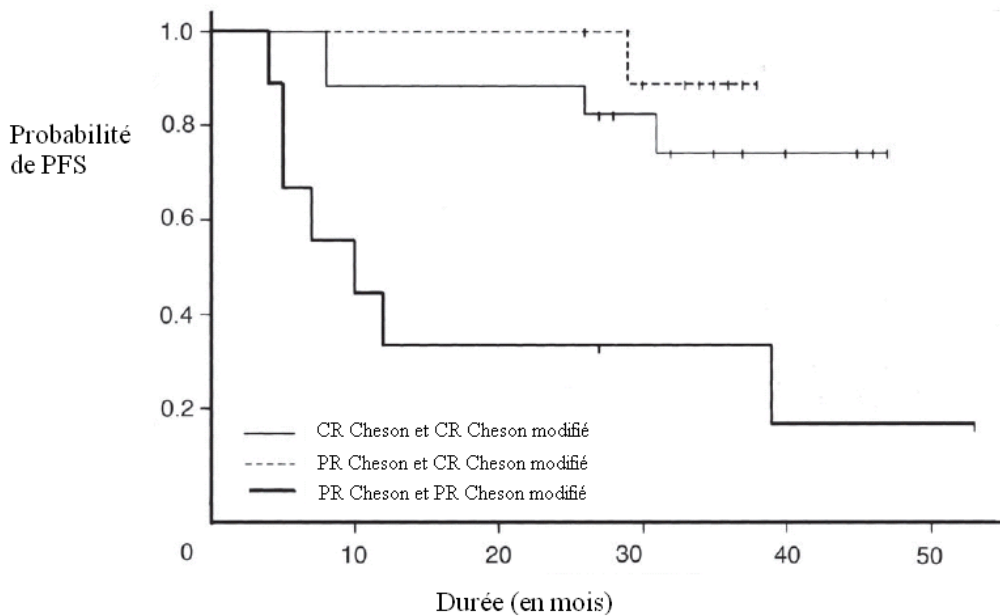
- L'IRM peut montrer des éléments distinctifs pour différencier la fibrose de la maladie résiduelle en montrant des hyper signaux T2. Dans la série de 35 patients de Hill [44] atteints de LH et de LNH agressifs, l'IRM a une spécificité de 90% mais une sensibilité faible de 45%.
- La scintigraphie <sup>67</sup>Ga SPECT (Gallium-67-citrate Single Photon Emission Computed Tomography). Une fois injecté par voie intraveineuse, le gallium se lie à la transferrine sérique pour former un complexe Ga-transferrine circulant qui est internalisé dans la

cellule cancéreuse après liaison à un récepteur membranaire. La fixation n'est cependant pas spécifique des tumeurs néoplasiques. Les tissus inflammatoires ou les lésions granulomateuses captent également le gallium 67. L'étude d'Even-Sapir et al [45] montre dans les lymphomes agressifs une sensibilité de 90% qui est supérieure à celle de l'IRM. Vose et al [46] rapportent une augmentation significative de la survie sans progression chez les patients avec un <sup>67</sup>Ga SPECT négatif par rapport aux patients <sup>67</sup>Ga SPECT positif. Néanmoins, la nécessité d'avoir un examen de référence pré thérapeutique pour déterminer l'avidité du lymphome pour le gallium 67, la longueur de la technique (48h entre l'injection et la lecture), la difficulté de reproductibilité des résultats ont fait de cette technique une méthode peu répandue et réservée à certains centres spécialisés.

Le progrès majeur de l'imagerie des lymphomes ces dix dernières années concerne l'information métabolique apportée par la TEP seule ou désormais couplée au TDM. Dès le diagnostic, la TEP permet d'identifier des localisations infra-morphologiques non visibles en imagerie conventionnelle. Cette meilleure détection des sites tumoraux a pour intérêt de modifier éventuellement l'évaluation initiale dans la classification Ann Arbor et, par voie de conséquence, le protocole de traitement [47]. Dans l'évaluation post thérapeutique, la TEP montre aussi son intérêt. Dans une méta-analyse [48], la sensibilité et la spécificité pour la détection des masses résiduelles après une première ligne de chimiothérapie est de respectivement 84% et 90% pour les LH et de 72% et 100% pour les LBDGC. L'impact de la réponse TEP sur les critères Cheson a été évalué par Juweid et al [49] dans une analyse rétrospective de 54 patients avec des LNH agressifs. La maladie est évaluée par TEP et par TDM de une à seize semaines après la fin d'une chimiothérapie à base d'anthracycline. La TEP augmente le nombre de CR, de 17 à 35, en éliminant la réponse UCR. Le rapport de hasard pour la SSP entre la PR et la CR ou entre la PR et la CR/UCR était plus élevé avec les critères Cheson modifiés qu'avec les critères Cheson. En analyse multivariée, seule la réponse en Cheson modifié était un facteur pronostic indépendant de la SSP ( $p < 0.08$ ). Les auteurs concluent que les patients en PR selon Cheson et en CR selon Cheson modifié constituent un groupe de pronostic intermédiaire représenté dans la figure 2.



Figure 2 : SSP en méthode Kaplan-Meier selon Cheson et Cheson modifié [49]



La TEP est devenue aujourd'hui un examen de référence dans l'évaluation post thérapeutique des LH et des LBDGC, facilité par l'accessibilité croissante à la technique. Il existe, de fait, dans notre étude, une discordance importante (40% des cas) faisant chuter le coefficient kappa quand on compare les méthodes unidimensionnelles aux critères Cheson modifiés. En effet, elles n'intègrent pas l'information métabolique du TEP qui a montré sa supériorité pour définir la CR dans les lymphomes agressifs.

L'apport de la TEP aux critères Cheson n'efface pas pour autant la nécessité de l'évaluation morphologique de la masse tumorale :

- l'information TEP est validée « en routine » seulement pour les lymphomes LH et les LBDGC. Les critères Cheson modifiés ne recommandent pas l'utilisation de la TEP, hors protocole, dans d'autres types histologiques captant habituellement le FDG comme les lymphomes folliculaires ou les lymphomes du manteau [50].
- la grande sensibilité de la technique nécessite une vigilance constante vis-à-vis des « faux-positifs ». S'il peut parfois être facile d'éliminer des faux-positifs liés à des phénomènes infectieux, il est beaucoup plus difficile d'interpréter d'éventuels faux-positifs liés à un examen réalisé trop précocement après une cure et qui correspondent vraisemblablement à une captation du FDG par les macrophages de la réaction inflammatoire locale survenant dans le ganglion tumoral quelques jours après la

chimiothérapie [51]. Ces difficultés d'interprétation prennent une importance croissante car la TEP démontre aussi sa valeur pronostique en cours de traitement, sur les TEP « intermédiaires » réalisées précocement. Dans l'étude de Haioun et al [52] la probabilité d'être en RC à la fin du traitement est de 83 % contre seulement 58 % en cas de TEP encore positive après 2 cures. Hors essai contrôlé, il n'y a pas lieu, au jour d'aujourd'hui, de modifier l'attitude thérapeutique vis-à-vis des « non répondeurs précoces ». En effet, l'une des principales difficultés est d'homogénéiser et de standardiser les critères d'interprétation de la TEP. Seules des études contrôlées avec des populations homogènes, recevant les mêmes traitements et dans lesquelles la relecture de la TEP est centralisée permettront de tirer des conclusions cliniques valides.

- parfois l'information TEP n'est pas contributive : quand la TEP reste positive à la fin du traitement, seule l'évaluation quantitative de la masse tumorale permet de définir les réponses : partielle, stable ou de progression.

L'évaluation morphologique et l'information métabolique de la TEP-TDM sont donc complémentaires et indissociables en onco-hématologie et plus particulièrement pour les lymphomes agressifs (LH et LBDGC). Il n'en est pas encore de même en oncologie où les récents critères RECIST 1.1, publiés en 2009, n'utilisent les données de la TEP que pour définir une progression (exemple : une TEP négative initialement qui devient positive dans le suivi définit une progression si elle correspond à une nouvelle lésion). Nous avons donc évalué la concordance de la réponse globale entre « répondeur et non répondeur » en faisant bénéficier les critères RECIST de l'apport de la TEP, en les appelant « RECIST modifiés », pour pouvoir les comparer aux critères de référence actuels en onco-hématologie de Cheson modifiés. Il y a alors une concordance complète entre les méthodes uni et bidimensionnelles sous réserve que nous n'avons pas observé de cas discordant dans la limite de l'effectif de notre étude.

#### 5-4 Biais de l'étude :

Nous relevons des biais liés à l'imprécision des mesures :

- lésions de petite taille : la grande chimio-sensibilité des lymphomes agressifs en première ligne de traitement fait que la taille finale de certaines cibles est proche de la définition de la valeur « normale », avec le risque d'erreur de décrire à tort une PR quand il pourrait s'agir d'une CR.
- de part la complexité anatomique du système lymphatique, certaines gangues tumorales lymphomateuses très infiltrantes et aux contours complexes sont très difficiles à mesurer.
- la modification de forme de la tumeur avec le traitement peut modifier l'axe des mesures rendant plus chronophage et difficile la reproductibilité inter observateur quand il faut chercher dans quel plan trouver le meilleur axe.
- les imageries TEP-TDM ne sont pas toujours injectées aux produits de contrastes iodés rendant plus difficile le repérage des structures anatomiques.
- liés à l'expérience parfois limitée en imagerie de l'observateur.

Nous relevons des biais de sélection :

- il s'agit d'une étude rétrospective et le choix des cibles les plus pertinentes sur l'imagerie initiale a pu être influencé par l'évolution des lésions constatées sur les imageries du suivi. Cependant, ce choix intentionnel des lésions les plus pertinentes a pu avoir pour conséquence de diminuer les erreurs de reproductibilité.

#### 5-5 Perspectives

Bien que ces critères soient maintenant connus depuis plusieurs années, ils ne sont pas complètement entrés dans la pratique et il n'y a pas actuellement de véritables recommandations professionnelles dans les milieux oncologique et onco-hématologique pour produire des comptes-rendus radiologiques standardisés. La simplification de l'évaluation morphologique de la réponse des lymphomes au traitement en utilisant la mesure unidimensionnelle des critères RECIST 1.0 ou 1.1 pourrait y contribuer. Par ailleurs,

l'imagerie fonctionnelle sera amenée à prendre une place grandissante dans l'évaluation en cancérologie en général, avec l'utilisation exponentielle des nouvelles « thérapies ciblées » qui modifient le métabolisme des tumeurs avant de les réduire en taille [53]. De nouveaux critères d'évaluation combinant les réponses morphologique et métabolique restent à inventer et à évaluer.

## 6- Conclusion

Notre étude montre une concordance significative des réponses entre les méthodes unidimensionnelles représentées par les critères RECIST 1.0 et RECIST 1.1, avec les mesures bidimensionnelles des critères Cheson, dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie pour les lymphomes agressifs. Les rares cas discordants tendent à montrer une augmentation des CR avec l'utilisation des critères RECIST 1.1 sans différence statistiquement significative. Les variations en taille sont elles aussi concordantes et significatives entre les mesures uni et bidimensionnelles et entre les mesures unidimensionnelles elles-même, que l'on choisisse la mesure du plus petit ou du plus grand diamètre. Les critères de référence actuels de Cheson modifiés prennent en compte l'apport de l'information métabolique de la TEP-FDG. Elle est aujourd'hui nécessaire pour l'évaluation de la réponse post-thérapeutique dans les LH et les LBGDC, tant l'impact pronostique du résultat est décisif pour le patient. L'évaluation morphologique de la réponse reste complémentaire et indispensable à l'interprétation de l'information métabolique. Elle gagnerait à être simplifiée par la mesure des adénopathies en un seul diamètre si ces données sont confirmées dans de plus vastes études prospectives.

## Annexe

### Synthèse des données et des classements pour les lymphomes Hodgkiniens

Patient N°	Sexe	Age	Stade	Variation SLD (%)	RECIST 1.0	Variation SCD (%)	RECIST 1.1	Variation SPD (%)	Cheson	Cheson modifié
1	H	24	IV	-45	RP	-56	RP	-71	RP	RC
2	F	23	II	-78	RP	-80	RP	-88	RCU	RC
3	H	49	I		RC		RC		RC	RC
4	F	20	II	-84	RP	-81	RP	-95	RCU	RC
5	F	28	II		RC		RC		RC	RC
6	H	34	IV	-44	RP	-38	RP	-73	RP	RP
7	H	44	II	-21	SD		RC	-58	RP	RC
8	H	28	II	-52	RP	-55	RP	-87	RCU	RC
9	F	43	IV		RC		RC		RC	RC
10	H	44	I		RC		RC		RC	RC
11	H	21	II	-68	RP	-76	RP	-94	RCU	RC
12	F	60	III		RC		RC		RC	RC
13	H	21	IV	-73	RP	-76	RP	-90	RCU	RC
14	H	43	II		RC		RC		RC	RC
15	F	43	II		RC		RC		RC	RC
16	F	64	II	-59	RP	-62	RP	-80	RCU	RC
17	H	20	II		RC		RC		RC	RC
18	H	54	II		RC		RC		RC	RC
19	F	19	II		RC		RC		RC	RC
20	H	37	IV	-59	RP	-68	RP	-86	RCU	RC
21	F	22	II		RC		RC		RC	RC
22	F	37	II	-78	RP	-68	RP	-90	RCU	RC
23	F	26	IV	-48	RP	-63	RP	-73	RP	RP
24	F	24	III	-66	RP	-69	RP	-84	RCU	RC
25	F	23	IV		RC		RC		RC	RC
26	H	30	II	-25	SD	-57	RP	-68	RP	RC
27	H	30	II		RC		RC		RC	RC
28	F	60	IV		RC		RC		RC	RC
29	F	23	I	-52	RP		RC	-88	RCU	RC
30	H	23	II	-53	RP	-56	RP	-73	RP	RC
31	H	18	II	27	PD	15	PD	42	PD	PD
32	F	25	II	-61	RP	-75	RP	-84	RCU	RC
33	F	44	II	-85	RP	-88	RP	-95	RCU	RC

Synthèse des données et des classements pour les lymphomes B diffus à grandes cellules

Patient N°	Sexe	Age	Stade	Variation SLD (%)	RECIST 1.0	Variation SCD (%)	RECIST 1.1	Variation SPD (%)	Cheson	Cheson modifié
34	F	71	IV		RC		RC		RC	RC
35	H	74	IV	-75	RP	-80	RP	-94	RCU	RP
36	H	78	I		RC		RC		RC	RC
37	H	63	III	-61	RP	-48	RP	-82	RCU	RC
38	H	26	I		RC		RC		RC	RC
39	F	33	IV		RC		RC		RC	RC
40	H	48	II		RC		RC		RC	RC
41	H	70	IV	-75	RP	-68	RP	-92	RCU	RC
42	F	37	IV		RC		RC		RC	RC
43	H	66	III	-34	RP	-50	RP	-67	RP	RC
44	F	73	III		RC		RC		RC	RC
45	H	67	IV	-73	RP	-74	RP	-93	RCU	RC
46	F	62	IV	-81	RP	-84	RP	-91	RCU	RC
47	F	81	IV		RC		RC		RC	RC
48	F	76	III		RC		RC		RC	RC
49	H	68	IV	-80	RP	-71	RP	-94	RCU	RC
50	H	61	IV	-78	RP	-85	RP	-95	RCU	RC
51	F	74	IV	-46	RP	-71	RP	-78	RCU	RC
52	F	66	IV		RC		RC		RC	RC
53	H	61	IV	-81	RP	-83	RP	-93	RCU	RC
54	F	69	IV		RC		RC		RC	RC
55	F	80	IV	-88	RP	-86	RP	-94	RCU	RC
56	H	78	IV	-79	RP	-68	RP	-88	RCU	RP
57	F	77	III	-72	RP	-79	RP	-91	RCU	RC
58	H	67	IV	-43	RP	-49	RP	-51	RP	RC
59	H	61	IV	-83	RP	-79	RP	-96	RCU	RP
60	H	69	IV		RC		RC		RC	RC
61	F	67	IV	-47	RP	-50	RP	-65	RP	RP
62	H	73	IV	-64	RP	-62	RP	-86	RCU	RC
63	H	61	IV		RC		RC		RC	RC
64	H	71	IV		RC		RC		RC	RC
65	H	80	II	-89	RP	-88	RP		RC	RC
66	F	35	I		RC		RC		RC	RC
67	F	77	IV		RC		Rc		RC	RC
68	H	74	I		RC		RC		RC	RC
69	F	73	IV	-77	RP	-83	RP	-94	RCU	RC
70	H	59	IV		RC		RC		RC	RC
71	F	69	IV	-65	RP	-57	RP	-84	RCU	RP
72	F	62	II		RC		RC		RC	RC

## **Bibliographie**

- [1] Jost L. Hodgkin's disease: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2007; 18 (Suppl 2): ii53-4
- [2] Delsol G. The 2008 WHO lymphoma classification. *Ann Pathol*, 2008; 28 (Spec No 1): S20-4
- [3] Jost L. Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2007; 18 (Suppl 2): ii55-6
- [4] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993; 328 (14): 1002-6
- [5] Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, Attal M, Fillet G, Guettier C, Molina TJ, Gisselbrecht C, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003; 102 (13): 4284-9
- [6] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Morel P, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Sebban C, Brière J, Gaulard P, Reyes F. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol*, 2000; 18 (16): 3025-30
- [7] Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002; 346 (4): 235-42



- [8] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2005; 23(18): 4117-26
- [9] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry FDA approval of new cancer treatment uses for marketed drug and biological products. Rockville (USA): CDER, 1998, -10p (Clin 7)
- [10] Eisenhauer EA, Bonetti M, Gelber RD. Principles of clinical trials. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, editors. *Textbook of Medical Oncology*, 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2000. Ch. 3; pp 99-136
- [11] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication, 1979, -48p
- [12] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92 (3): 205-16
- [13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009; 45 (2): 228-47
- [14] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*, 1999; 17 (4): 1244-53

- [15] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007; 25 (5): 579-86
- [16] Assouline S, Meyer RM, Infante-Rivard C, Connors JM, Belch A, Crump M, Kouroukis CT, Eisenhauer E. Development of adapted RECIST criteria to assess response in lymphoma and their comparison to the International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma*, 2007; 48 (3): 513-20
- [17] Castellino RA, Marglin SI. Imaging of abdominal and pelvic lymph nodes: lymphography or computed tomography? *Invest Radiol*, 1982; 17 (5): 433-43
- [18] Einstein DM, Singer AA, Chilcote WA, Desai RK. Abdominal lymphadenopathy: spectrum of CT findings. *Radiographics*, 1991; 11 (3): 457-72
- [19] Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, Eisenhauer EA. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer*, 2009; 45 (2): 261-7
- [20] Lewis E, Bernardino ME, Salvador PG, Cabanillas FF, Barnes PA, Thomas JL. Post-therapy CT-detected mass in lymphoma patients: is it viable tissue? *J Comput Assist Tomogr*, 1982; 6 (4): 792-5
- [21] Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*, 1991; 180 (2): 319-22
- [22] Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol*, 1985; 144 (2): 261-5

- [23] Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, Oguchi M, Kawai T, Shigematsu H, Watanabe M. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *AJR Am J Roentgenol*, 1988; 150 (4): 771-6
- [24] American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis*, 1983; 127(5): 659-64
- [25] Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol*, 1995; 68 (807): 266-70
- [26] Matsuoka H, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y, Ohkura Y, Sakamoto A. Morphological characteristics of lateral pelvic lymph nodes in rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*, 2007; 392 (5): 543-7
- [27] Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, Tamaki N, Onodera Y, Otake T, Morikawa T, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration*, 2003; 70 (5): 500-6
- [28] Schwartz LH, Colville JA, Ginsberg MS, Wang L, Mazumdar M, Kalaigian J, Hricak H, Ilson D, Schwartz GK. Measuring tumor response and shape change on CT: esophageal cancer as a paradigm. *Ann Oncol*, 2006; 17 (6): 1018-23
- [29] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*, 1989; 7 (11): 1630-6
- [30] Grillo-López AJ, Cheson BD, Horning SJ, Peterson BA, Carter WD, Varns CL, Klippenstein DL, Shen CD. Response criteria for NHL: importance of 'normal' lymph node size and correlations with response rates. *Ann Oncol*, 2000; 11 (4): 399-408

- [31] Zubrod CG, Schneiderman SM, Frei E III, Brindley C, Gold GL, Schnider B, Oviedo R, Gorman J, Jones R, Jonsson U, Colsky J, Chalmers T, Ferguson B, Dederick M, Holland J, Selawry O, Regelson W, Lasagna L, Owens AH. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thio phosphoamide. *J Chronic Dis*, 1960; 11 (1): 7-33
- [32] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for post treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*, 1999; 94 (2): 429-33
- [33] de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2001; 12 (1): 29-37
- [34] Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*, 2006; 354 (5): 496-507
- [35] Olweny CL. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1990; 8 (9): 1598
- [36] Ollivier L, Leclère J, Thiesse P, Di Stefano D, Vincent C. Measurement of tumour response to cancer treatment: morphologic imaging role. *Bull Cancer*, 2007; 94 (2): 171-7
- [37] Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling BS, Truong MT, Herbst RS, Munden RF. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol*, 2003; 21 (13): 2574-82
- [38] James K, Eisenhauer E, Therasse P. Re : Measure once or twice: does it really matter? *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91 (20): 1780-1
- [39] Menu Y. Evaluation of tumour response to treatment with targeted therapies: standard or targeted criteria? *Bull Cancer*, 2007; 94 (Suppl 7): F231-9

- [40] Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol*, 2004; 57 (4): 358-65
- [41] Fuks JZ, Aisner J, Wiernik PH. Restaging laparotomy in the management of the non-Hodgkin lymphomas. *Med Pediatr Oncol*, 1982; 10 (5): 429-38
- [42] Surbone A, Longo DL, DeVita VT Jr, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, Solomon D, Hubbard SM, Young RC. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol*, 1988; 6 (12): 1832-37
- [43] Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A, Brousse N. LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 1989; 7 (8): 1018-26
- [44] Hill M, Cunningham D, Mac Vicar D, Roldan A, Husband J, McCready R, Mansi J, Milan S, Hickish T: Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J Clin Oncol*, 1993; 11 (11): 2273-8
- [45] Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Israel O, Frenkel A, Iosilevsky G, Haim N, Epelbaum R, Gaitini D, Kolodny GM, Front D. Single-photon emission computed tomography quantitation of gallium citrate uptake for the differentiation of lymphoma from benign hilar uptake. *J Clin Oncol*, 1995; 13 (4): 942-6
- [46] Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, Harrison KA, Dalrymple GV, Byar K, Kessinger A, Armitage JO. Single-photon emission computed tomography gallium imaging versus computed tomography: Predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 1996; 14 (9): 2473-9
- [47] Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomes-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, Pinilla I, Martin-Curto LM. Positron emission tomography/computed tomography : diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol*, 2006; 135 (3): 293-302

[48] Zijlstra JM, van der Werf GL, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review. *Haematologica*, 2006; 91 (4): 522-9

[49] Juweid M, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, Link BK, Reske SN, Graham MM, Cheson BD. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop criteria (IWC) and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET). *J Clin Oncol*, 2005; 23 (21): 4652-61

[50] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007; 25 (5): 571-8

[51] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Balzarini J, Verhoef G, Mortelmans L, Vandenberghe P, De Wolf-Peeters C. (18)FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does (18)FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003; 30 (5): 682-8

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

[53] Sun JM, Ahn MJ, Park MJ, Yi JH, Kim TS, Chung MJ, Park YH, Ahn JS, Park K. Accuracy of RECIST 1.1 for non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer*, 2010; 69 (1): 105-9

VU

NANCY, le **3 septembre 2010**

Le Président de Thèse

**Professeur P. FEUGIER**

NANCY, le **16 septembre 2010**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Mme le Professeur K. ANGIOI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 septembre 2010**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON**