

ANNEE 2023

N°

TITRE DE LA THESE

IMPACT PRONOSTIQUE DE LA SIGNATURE CYTOKINIQUE PLASMATIQUE (IL1-RA, IL-6, CD30S, PD-L1 & TARC) DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE

PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA CYTOKINE SIGNATURE (IL1-RA, IL-6, sCD30, PD-L1 & TARC) IN CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA

THESE

Présentée par Mme Camille FONG CHIH KAI

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 21 avril 2023

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Camille FONG CHIH KAI

Née le 18 /01/1990

A Albertville (73)

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2023

N°

TITRE DE LA THESE

IMPACT PRONOSTIQUE DE LA SIGNATURE CYTOKINIQUE PLASMATIQUE (IL1-RA, IL-6, CD30S, PD-L1 & TARC) DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE

PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA CYTOKINE SIGNATURE (IL1-RA, IL-6, sCD30, PD-L1 & TARC) IN CLASSIC HODGKIN LYMPHOM

THESE

Présentée Mme Camille FONG CHIH KAI

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Camille FONG CHIH KAI

Née le 18/01/1990

A Albertville

Année Universitaire 2022-2023
au 1^{er} **Septembre 2022**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PÉTIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
(Retraite au 1 ^{er} Novembre 2022)			
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
			(Disponibilité)
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
			(Disponibilité pour convenances personnelles)
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEAURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	--------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le professeur Jean-Noël BASTIE

Membres :

Monsieur le professeur Laurent MARTIN

Monsieur le docteur Olivier CASASNOVAS

Monsieur le docteur Cédric ROSSI

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A mon Jury, envers lequel je suis reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail :

- à Monsieur le Professeur Jean-Noël BASTIE, Professeur d'hématologie et président du jury ; pour votre bonne humeur, nos journées endiablées en hôpital de jour et vos cours du soir ;
- à Monsieur le Professeur Laurent MARTIN, Professeur d'anatomopathologie et juge pour m'avoir appris la différence entre un point bleu et un autre et toute la complexité de l'histologie hématologique ;
- à Monsieur le Docteur Olivier CASASNOVAS, Docteur en hématologie et juge ; pour ses conseils avisés tout le long de ce travail et pour l'enseignement que vous nous donnez au quotidien sur les lymphomes et la médecine ; pour l'ensemble du travail de recherche que vous avez réalisé ;
- à Monsieur le Docteur Cédric ROSSI, Docteur en hématologie et directeur de thèse ; pour m'avoir épaulée dans ce travail à chaque étape, pour m'avoir appris les bases de la survie en hôpital de jour et tous vos projets de recherche.

Aux nombreuses personnes impliquées dans ce travail sans qui tout cela n'aurait été possible :

- à Monsieur Bastien LESNE et le groupe du LYSA, pour son soutien sur les statistiques ;
- à Madame le Docteur Daniela LAKOMY et son équipe du PTB pour la réalisation des dosages de IL1-RA, TARC plasmatiques sur la machine ELLA ;
- à Monsieur le Docteur Laurent DELVA et Monsieur le Docteur Romain AUGAGNE, pour leurs conseils sur la réalisation des ELISAs et pour m'avoir permis d'utiliser leurs laboratoire et d'occuper leurs frigos ;
- à Madame le Docteur Alina BERRIOLO RIEDINGER et Monsieur le Docteur François GODARD pour leur travail sur les TEP ;
- à Madame le Docteur Amandine DURAND, pour avoir initié ce projet ;
- à Madame Céline CALINON et à toute l'équipe des ARCs du service de l'hématologie de Dijon pour la gestion des prélèvements ;
- à toutes les personnes ayant donné leur sang pour cette étude, membres du service d'hématologie et d'anatomopathologie du CHU de Dijon ;
- à Madame Elise FONG CHIH KAI et Monsieur Kevin Lagrin pour la relecture du document.

A mes maîtres durant cet internat :

- à Monsieur le Docteur Denis CAILLOT, pour avoir toujours répondu présent dans les situations difficiles et l'ensemble de votre travail pour les patients d'hématologie du CHU de Dijon ;

- aux médecins du service d'hématologie de Dijon, qui pratiquent leurs métiers avec passion, Ingrid Lafon, Nuri Ahwij, Marie-Lorraine Chrétien et Camille Favennec ;
- à l'équipe de Médecine Interne de l'hôpital de Mâcon pour m'avoir appris la médecine : Benoit Bach, Thibault Maillet et Nicolas Guillotat ; à Jaqueline Vuillet et son travail pour l'hématologie Mâconnaise ;
- aux médecins du service d'anatomopathologie de Dijon pour leur formation ; à Marie-Hélène Aubriot, je promets de ne plus jamais toucher de cerveau.
- aux médecins du service d'onco-hématologie de Chalon : Laurent Voillat et son Jura, Juliette Bouteloup et les 5 personnalités et Céline Kennel et son badminton.
- aux médecins du service d'hématologie myéloïde du CHU de Lyon, Hélène Labuissiere-Wallet et sa rigueur, ses connaissances et ses conseils, Mael Heiblig pour sa recherche et toutes ses aventures rocambolesques et Fiorenza Barraco pour sa passion, son enseignement et sa bienveillance ; à tous les autres pour leurs gentillesse et enseignements, Sandrine Loron, Marie Balsat, Gaelle Fossard et Sophie Ducastelle ;
- aux médecins du service de réanimation de Mâcon, pour leur bonne humeur et leurs compétences, Marie Clavier, Daniel Debatty, Laurent De Varax, Bruno Chartier, Theresa Daily et Arnaud Savignion (et ses gardes horribles) ;
- à toute l'équipe du service d'hématologie clinique de Dijon , IDE, AS et secrétaires pour leurs travail ;

A mes co- internes d'hématologie, avec qui on a vécu la guerre et mais aussi plein de bon moments :

- à Tiffany ma co-interne du premier jour, à nos galères, à nos fins de journée tardive et nos soirées « gossips » ; à Andréa, le plus gentil d'entre nous et son soutien pendant le premier semestre de l'enfer; à Alexandre, sa force tranquille et ses blagues; à Pierre et sa perfection, Steeve et lui-même et Romain et sa bonne humeur; à Beubeuh qui met l'ambiance et Alexie et son calme olympien; à Amandine pour ses conseils et à Philipine qu'on aime et qu'on respecte ;

A mes co-internes rencontrés au fils des semestres :

- à la team d'anapath, Alexia, Ségolène, Eleanor, Mathilde, Iris, Romain, Charles, Céline et Basile ; à nos parties de Code Names, nos cassettes perdues, et nos fou-rires ;
- à l'équipe de Chalon, Isabelle, Adrien, Ines et Elodie pour nos meilleures chansons, nos tests de personnalité, l'attente des faxes et Framboise ;
- à mes co-internes de la réanimation de Mâcon, Benjamin, Doris, Louis et Antonin, nos gardes explosives avec Arnaud et la super ambiance générale ;

A ma famille toujours là :

-à mes parents Sophie et Robert et à ma belle-mère Martine pour leurs soutiens pendant ces longues études ;

-à Elise et Amélie, que je n'échangerais pour rien au monde ; à Kevin et Rachid qui les rendent heureuses ; à Helton présent depuis le début de cette aventure ;

-à tous ceux que je n'ai pas cité ici.

Table des matières

Table des tableaux et des figures	12
Liste des sigles et abréviations	13
Introduction (En Français)	14
Introduction	16
Materials & Methods	17
<i>Populations</i>	17
<i>Samples and cytokine plasma assessment</i>	18
<i>Statistical Analysis</i>	18
Results	19
<i>Patients' characteristics</i>	19
<i>Cytokine signature and prognostic factors at baseline</i>	19
<i>Pretherapeutic cytokine signature predicts patient outcome.</i>	19
<i>Cytokine signature after 2 and 4 cycles of treatment predicts patient outcome.</i>	20
<i>Pretherapeutic IL1-RA and C3D1 prognosis score combined with PET 2 response predicts patient outcome</i>	21
Discussion	21
Conclusion	24
Conclusion signée par le Doyen	25
Figures and Tables	26
Bibliography	36

Table des tableaux et des figures

Table 1: Base line patients characteristics at cHL diagnosis	26
Figure 1: chronologic distribution of times points	26
Figure 2: Correlation matrix representing the relationship between pretherapeutic cytokine plasmatic level and clinical features of cHL	27
Figure 3: PFS according to pretherapeutic IL1-RA plasma level (cutoff > 740pg/ml)	27
Table 2: Univariate analysis of patient's outcome according to pretherapeutic plasmatic cytokine levels.....	28
Figure 4 : Representation of the cytokines plasma level difference between relapse and no relapse and all population of patients at baseline C3D1, C4D1 and EOT	29
Table 3: Univariate analysis of patient's outcome according to C3D1 plasmatic cytokine levels	30
Figure 5: PFS according to C3D1, IL1-RA, sCD30 and TARC plasma	30
Figure 6: Patients Outcome according to CD3D1 combined cytokine.....	32
Figure 7: Patient outcome according to pretherapeutic IL1-RA and C3D1 cytokine prognostic score combined with PET2 results.	34

Liste des sigles et abréviations

Ab: Anti body

ADC: Anti-drug conjugate

C3D1: cycle 3 day 1

C5D1: cycle 5 day 1

cHL: Classic Hodgkin Lymphoma

Ct DNA: Analysis of circulating tumor DNA

ECOG: the Canada-Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC: European Organization for research and Treatment of Cancer

EOT: end of treatment

GHSB: German Hodgkin study group

HDAC: histone deacetylase

HRS: Reed and Sternberg Cell

IL1-RA: Interleukine1-Receptor antagonist

IL-6: Interleukin 6

OS: overall survival

PET/ TEP: positron emission tomography

PET2: PET scan after 2 cycles of treatment

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed death-ligand 1

PFS: progression free survival

PTS: patients

TARC: Thymus and activation-related chemokine

TMTV: total metabolic tumor volume

sCD30: soluble CD30

SSP: survie sans progression

SG: survie globale

Introduction (En Français)

Le lymphome hodgkinien classique (cHL) représente 10 % des lymphomes et est actuellement considéré comme une hémopathie de bon pronostic. Il est le plus souvent observé chez les jeunes adultes avec une incidence accrue chez les patients de plus de 55 ans. En effet, au stade localisé une association de chimiothérapie et de radiothérapie permet de guérir plus de 90% des patients (1) alors qu'en stade avancé, le BEACOPPesc guérit 85% des patients (2).

Malgré ce taux de réponse élevé, 10 à 15% des patients au stade localisé et 15 à 30% au stade avancé sont toujours réfractaires ou rechutent après la première ligne de traitement, tandis que l'ensemble des patients est exposé à des toxicités. Le principal objectif de la dernière décennie dans la prise en charge du cHL a par conséquent été d'identifier précocement les patients à haut risque de rechute en vue d'une intensification du traitement et ceux qui peuvent être traités avec un régime de chimiothérapie moins toxique afin d'éviter les effets secondaires inutiles.

Les patients atteints de cHL à un stade localisé (I-II de la classification de Ann Arbor) sont divisés en 2 groupes favorables et défavorables. À l'heure actuelle, 3 scores pronostique ont été développés par 3 grands groupes coopératifs : l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et du lymphome (EORTC/LYSA), le Groupe d'étude allemand sur les lymphomes hodgkiniens (GHSG) et le Groupe coopératif Est Canadien en oncologie (ECOG). Ils sont basés sur des paramètres cliniques et biologiques similaires qui incluent la présence d'une masse médiastinale importante, une vitesse de sédimentation élevée, l'implication de plusieurs sites nodaux, une atteinte ganglionnaire supplémentaire, l'âge ≥ 50 ans ou des maladies spléniques massives.

Dans le cHL avancé (III-IV), un système de notation pronostique différent a été développé appelé le score IPS (3). Il utilise 7 variables : âge ≥ 45 ans, présence d'une maladie de stade IV, sexe masculin, numération globulaire $\geq 15\,000$ cellules/ μ L, numération lymphocytaire < 600 cellules/ μ L, albumine $< 4,0$ g/dL, hémoglobine $< 10,5$ g/dL. Les patients présentant 5 facteurs ou plus présentaient une survie sans progression (SSP) à 5 ans de 42%, tandis que les autres présentaient une SSP de 84%.

Au cours de la dernière décennie, il a été démontré que la tomographie par émission de positons (TEP) était un facteur pronostique majeur (4) et constituait un outil essentiel pour la stratégie thérapeutique en déterminant efficacement la réponse au traitement et en permettant ainsi l'adaptation du traitement car les patients ayant une TEP positive effectuée après 2 cycles (TEP2) ou 4 cycles de chimiothérapie (TEP4) présentent un risque élevé d'échec thérapeutique (5)(6). Alors que la TEP2 est un facteur de pronostic important et un élément clé de la stratégie thérapeutique, chez les patients avec une TEP2 négative, environ 15 % finiront par rechuter ou progresser après la fin du traitement. De plus, les patients de mauvais pronostic ne sont identifiés qu'après 2 mois de traitement, ce qui retarde les choix de traitement intensifs.

Il est donc intéressant d'explorer de nouveaux biomarqueurs tels que les cytokines. Les cytokines sont de petites protéines sécrétées qui régulent le trafic cellulaire et le homing des leucocytes. Produites à la fois par la tumeur et les cellules du microenvironnement tumoral, elles jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la maladie et peuvent être des facteurs de

pronostiques (7) (8). En 2007, Casasnovas et coll. avaient montré qu'une signature de 3 cytokines plasmatiques incluant le récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (IL1-RA), l'interleukine 6 (IL-6) et le CD30 soluble (sCD30) était utile afin de prédire le pronostic de la maladie dans le cHL et permettait d'identifier les patients présentant un risque élevé d'échec du traitement (9). Ces résultats n'avaient cependant pas pu être appliqués dans la vie réelle, car la technique ELISA utilisée pour les dosages nécessitait un certain délai. De plus, cette étude a été réalisée parmi des patients traités uniquement par ABVD et a été réalisée avant l'utilisation de stratégies de traitement TEP-guidées.

Depuis la dernière décennie, d'autres cytokines ont montré un potentiel énorme en tant que marqueurs pronostiques du cHL. PD-1 / PD-L1 sont des protéines de point de contrôle immunitaire et jouent un rôle dans l'inhibition des lymphocytes T après activation par stimulation antigénique, empêchant la réponse du système immunitaire. Dans le LHC, l'expression de ces 2 protéines joue un rôle clé dans l'inhibition de la réponse antitumorale(10). Il a été démontré que la co-expression de PD-1 et de PD-L1 dans le cHL est un facteur pronostique indépendant avec une survie globale (SG) médiane de 24 mois et une SSP médiane de 20 mois, alors qu'en l'absence de co-expression, la SG médiane et la SSP médiane étaient respectivement de 135 et 107 mois (11). La protéine TARC (Thymus and activation-related chemokine) ou CLL17 est exprimée par la cellule de Reed et Sternberg (HRS) et joue un rôle clé dans l'environnement riche en lymphocytes T observé dans le cHL. Elle augmente l'activité chimiotactique du lymphocyte T en liant CCR4 et CCR8 (12) (13). Les taux plasmatiques de TARC plasmatiques sont en corrélation avec l'étendue de la maladie, les taux plasmatiques de TARC étant corrélés avec le stade avancé de la maladie, la présence de symptômes B, la présence d'un volume tumoral dit « bulky », le volume tumoral métabolique total (TMTV) (14) et la réponse au traitement chez l'adulte (15). Les taux élevés de TARC après le traitement sont associés à une survie globale plus faible et à une SSP, même après ajustement pour tenir compte de l'IPS et de la réponse métabolique en fin de traitement (16). La réduction considérable (>1000pg) de la TARC après un cycle de chimiothérapie a été associée une meilleure SSP (17). Il a été initialement démontré que la valeur prédictive positive des taux intermédiaires de TARC était supérieure à la VPP des TEP intermédiaires et que le taux de TARC intermédiaire est associé à l'échec du traitement, même au sein du sous-groupe de patients TEP négatifs (18).

Comme les stratégies thérapeutiques ont changé depuis la dernière décennie et sont maintenant guidées par la TEP avec de nouveaux protocoles de chimiothérapie (notamment BEACOPP pour les stades avancés), l'utilisation de biomarqueurs pronostiques constitue un enjeu majeur afin d'affiner la stratification pronostique des patients au diagnostic et en cours de traitement. Le but de cette étude est donc d'évaluer l'impact pronostique des taux plasmatiques de 5 cytokines d'intérêt : IL-1RA, IL-6, CD30s, PD-L1 et TARC dans le cHL, avant et pendant un traitement guidé par la TEP.

Introduction

Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) accounts for 10% of lymphomas and is currently considered as a good prognosis hemopathy. It is most frequently seen in young adults with an increased incidence in patients over 55 years old. In fact, in the localized stage the association of chemotherapy with radiotherapy enables to cure more than 90% of patients (1) while in the advanced stage, the BEACOPPesc regimen cures 85% of patients (2).

However, despite this high recovery rate, 10 -15% localized stage patients and 15-30 % advanced stage patients are still refractory or relapse after the first line of treatment while good responders over treatment may lead to toxicities and secondary malignancies. Hence, the main current goal of the last decade in cHL management is to identify early high-risk patients for treatment intensification and those who can be treated with a less toxic regimen of chemotherapy to avoid unnecessary secondary effects.

Early-stages cHL (I-II) are divided in 2 groups favorable and unfavorable. Currently, 3 prognostic scoring systems have been developed by 3 large cooperative groups: the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Lymphoma Study Association (EORTC/LYSA), the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Canadian-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). They are based on similar clinical and biological parameters which include the presence of a large mediastinal mass, an elevated sedimentation rate, the involvement of multiple nodal sites, extra nodal involvement, age $\geq$ 50 years or massive splenic diseases .

In advanced cHL (III- IV), a different prognostic scoring system was developed called the IPS score (3). It uses 7 variables: age $\geq$ 45 years, presence of stage IV disease, male sex, white blood count $\geq$ 15 000 cells/ μ L, lymphocyte count $<$ 600 cells/ μ L, albumin $<$ 4.0 g/dL, hemoglobin $<$ 10.5 g/dL. Patients with 5 or more factors were found to have a 5-year progression free survival (PFS) of 42% while patients with no negative prognostic factors had an 84% PFS.

During the last decade, it has been demonstrated that positron emission tomography (FDG-PET) scan was a major prognostic factor (4) and was an essential tool for therapeutic strategy by determining efficiently the treatment response and therefore, allowing treatment adaptation as patients with a PET positive scan done after 2 (PET2) or 4 cycles of chemotherapy are at high risk of therapeutic failure (5) (6). However, while PET 2 is an important prognosis factor and a key therapeutic strategy element, among patients with a negative PET-2 approximately 15 % will eventually relapse or progress after the end of treatment. Furthermore, patients with poor prognosis are only identified after 2 months of treatment, and hence delaying intensive treatment choices.

Therefore, it is interesting to explore new biomarkers such as cytokines. Cytokines are small, secreted basic proteins that regulate cell trafficking and homing of leukocytes. Produced by both the tumor and the surrounding reactive cells, they play a key role in the disease pathogenesis and may be putative prognostic factors (7) (8). In 2007 Casasnovas et al had shown that a plasma cytokine signature of combined Interleukine1-Receptor antagonist (IL1-RA), Interleukin 6 (IL-6) and soluble CD30 (sCD30) was sufficient to predict disease-related outcome in cHL and allowed the identification of patients with high risk of treatment failure (9). However, it could not be applied in real life, as the ELISA technique used for the dosage

had extensive delay. Additionally, this study was done with patients treated by ABVD independently of the stage and was done before the use of PET guided treatment strategies.

Since the last decade, other cytokines have shown massive potential as prognostic markers in cHL. PD-1/ PD-L1 are immune checkpoint proteins and play a role in the inhibition of T lymphocyte after activation by antigenic stimulation, thereby preventing an excessive immune system response. In cHL, the expression of those 2 proteins plays a key role in the anti-tumoral response inhibition (10). The co-expression of PD-1 and PD-L1 in cHL has been shown to be an independent prognostic factor with a median overall survival (OS) of 24 months and a median PFS of 20-months whereas in the absence of co-expression, the median OS and median PFS were of 135 and 107 months respectively (11). The Thymus and activation-related chemokine (TARC/ CLL17) are expressed by the Reed and Sternberg Cell (HRS) and play a key role in the T lymphocyte rich environment seen in cHL. It increases the chemiotactic activity of T lymphocytes by binding CCR4 and CCR8 (12) (13). Higher plasmatic TARC levels correlate with the extent of the disease, with higher levels of plasmatic TARC correlating with advanced disease stage, presence of B symptoms bulky diseases, total metabolic tumor volume (TMTV) (14) and treatment response in adults (15). Elevated post-therapy levels of TARC are associated with poorer overall survival and progression free survival even after adjusting for the IPS and end of treatment PET status (16). Early reduction of TARC after one cycle of chemotherapy was associated with PFS (>1000pg/mL) (17). Finally, it was shown that the positive predictive value of interim TARC levels is higher than the PPV of interim PET scans and that interim TARC levels are associated with treatment failure even within the subgroup of PET negative patient (18).

As the therapeutic strategies have changed since the last decade and are now PET guided with new chemotherapy regimens (e.g.: BEACOPP in advanced stage) the use of pretherapeutic prognostic biomarkers must be investigated to better stratify patients' risks. Therefore, the goal of this study is to assess the prognosis impact of 5 plasmatic cytokines of interest: IL-1RA, IL-6, sCD30, PD-L1 and TARC in cHL, before and during PET guided treatment.

Materials & Methods

Populations

105 patients with a first diagnosis of HL, excluding nodular lymphocyte predominance lymphoma were enrolled from the University Hospital of Dijon-Bourgogne (Dijon, France) from July 2015 to October 2020. All patients signed an informed consent form approved by the ethics committee of the University Hospital of Dijon-Bourgogne who reviewed the study. The diagnosis of cHL was mainly based on lymph node histology. The extent of the disease and the presence of B symptoms were staged in accordance with the Ann Arbor classification. Patients were treated either in LYSA Hodgkin Lymphoma trials composed mainly of H10, AHL2011, and PVAG or according to LYSA recommendations. Patients under 60 years old with localized favorable cHL received an ABVD regimen for 2 cycles followed by radiotherapy if PET 2 was negative. In case of a positive PET 2, supplementary cycles of ABVD were added to the

regimen. Patients with unfavorable localized cHL were treated with 4 cycles of ABVD followed by IFRT 30 gray, and a positive PET 2 was followed with chemotherapy intensification by 2 cycles of BEACOPPesc plus radiotherapy (33% of pts). With under 60 year-old advanced cHL patients (IIb, III, IV), 2 cycles of BEACOPPesc were used, followed by 4 cycles of ABVD if PET 2 was negative, in case of positive PET2, 4 additional cycles of BEACOPPesc were added as per the AHL2011 protocol therapeutic strategy (38% of pts). Patients over 60 years old and unable to withstand other regimen toxicities were treated with 6 cycles of PVAG (20% of pts). The response was assessed at the end of the first line of treatment except for patients with progressive disease who were evaluated at the time of progression.

Samples and cytokine plasma assessment

All samples were collected at baseline, C3D1, C5D1, end of treatment (EOT) and after 1 year and 2 years (**Figure 1**). The number of plasma samples available varied by time point with 105 at baseline, 71 at C3D1, 60 at C5D1 and EOT, 34 at 1 year and 29 at 2 years.

Samples were collected using sterile tubes containing EDTA to prevent the further release of cytokines before analysis. Plasma samples were then immediately centrifuged and stored at 80°C. The dosage of IL1-RA, IL-6 PD-L1 and TARC was performed in the University of Dijon Laboratory using the ELLA automated immunoassay system (Biotechne) (19). This system allows the measuring in triplicate of all 4 cytokines simultaneously with 25µl of plasma sample. The detection limits were 0.56 to 5.332pg/ml for PDL1, 0.56 to 850 pg/mL for TARC, 7.37 to 4.500pg/mL for IL1-RA, 0.7 to 2,652 pg/mL for IL-6. 40 TARC samples were re-dosed after a 1/16 dilution to enhance the detection limit, however 23 samples (23%) could not be re-dosed on time, and 24 (23%) reached the upper detection limit of 13600 pg/mL hence causing 47 missing results (45%). Cd30s could not be assessed by the ELLA automated immunoassay system. Therefore, its dosage was performed in triplicate using ELISA assay (#: DY6126-05). The detection limit was 93.8 to 6000 pg/mL. The definitive plasma level value retained was the mean of the 3 measured values.

The cytokine plasma levels were also evaluated in a group of 31 healthy volunteers who submitted informed consent, including men and women with a median age of 31 years old (range 22 to 60 years old).

Statistical Analysis

Cytokines were first analyzed as continuous values and compared by Wilcoxon test in both patients and healthy participants. Then, cHL patients were analyzed according to the usual prognostic subgroups. A Fisher's exact test or χ^2 test was used for comparison of discrete variables.

X tile analysis was used to define the optimal cutoff for survival prediction of each cytokine at baseline and during treatment time points.

Progression free survival was measured from the date of enrollment to either the date of treatment failure (progression or relapse), the date of death as the result of any cause, or the date of the last follow up. Overall survival was calculated from the date of enrollment into the study to the date of death as the result of cHL or by the date of the last follow-up.

Survival functions of patients subgroups defined by the cytokine circulating levels were estimated using the Kaplan- Meier product limit method and compared using the log rank test.

The Cox proportional hazard regression model was used to estimate HRs and associated 95% CI in univariate and multivariate analyses.

Two-sided p values less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the X-tiles software version 3.6.1 or more and the R software.

Results

Patients' characteristics

Amongst the 105 patients enrolled, the median age was 36 years old (range 17 to 85 years old), 61% were in an advanced stage, and 39% had a high IPS score. The main patient characteristics are listed in **Table 1**. 38% were treated with BEACOPPesc upfront regimen, 33% with ABVD upfront and 37% were irradiated.

54 patients (51 %) achieved a complete response, 4 patients (4%) achieved a partial response, and 9 patients (9%) had a progressive disease. 1 patient (1%) progressed with a Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). With the median follow-up time of 40 months (1-78 months) and for patients still alive at 39 months (3-70 months), 13 patients (12 %) relapsed after achieving complete remission at the end of the treatment with a median time to relapse of 16 months (range, 4 to 65 months). 14 patients (13 %) died: 11 due to cHL progression; 1 due to septic shock; 1 from SARS covid infection; and 1 after a traumatism (extensive burn).

Cytokine signature and prognostic factors at baseline

Patients had significantly higher IL1-RA, IL-6, CD30s, TARC and PD-L1 plasma levels than normal healthy participants (<0.001 for all parameters, Wilcoxon test). IL1-RA, IL-6, TARC and PD-L1 were detectable in all patients' plasma samples whereas sCD30 was undetectable in 47 patients (45%). 47 pretherapeutic samples (45%) were higher than the detection level for TARC, the analysis for this cytokine could consequently not be completed due to insufficient data. Average cytokine levels were higher in over 45 years old, with IPS >2, B symptom and advanced stage patients except for sCD30. High plasmatic levels of PD-L1 were found to be associated with Mixed cellularity histological subtype and extra nodal extension, whereas IL1-RA was associated with a bulky tumor > 10cm and extra nodal extension. High level of sCD30 were associated with extra nodal extension (**Figure 2**).

Pretherapeutic cytokine signature predicts patient outcome.

To analyze the prognostic value of each plasma cytokine, we determined a cutoff value for each parameter based on its ability to predict treatment failure with the best sensitivity and specificity. The resulting threshold levels were 740 pg/mL for IL1-RA, 21 pg/mL for IL-6, 347

pg/mL for sCD30, and 204 pg/mL for PD-L1. Based on these cutoff points, the proportion of patients with high plasma levels was 31% for IL1-RA, 34% for IL-6, 29% for sCD30 and 37% for PD-L1. In the univariate analysis, only patients with high plasma levels of IL1-RA had a significantly lower probability of event-free survival (HR=4.2; p= 0.0001) with a PFS at 5 years estimated at 49% versus 87% (**Figure 3, Table 2**). This result was retained in the multivariate analysis (HR=4.1;p= 0.0007).

Cytokine signature after 2 and 4 cycles of treatment predicts patient outcome.

Overall, average levels of cytokines across time shows that patients who experienced relapse, have higher plasmatic cytokine levels at baseline and at most timepoints during treatment (**Figure 4**). The evaluation of the average decrease of cytokine reduction from baseline at C3D1 was not significant for the patient outcome for either cytokine. As done in pretherapeutic samples, a cutoff value was determined for each cytokine residual plasmatic levels at C3D1 and C5D1 on 71 and 60 patients respectively. The resulting threshold levels after 2 cycles were 1067 pg/ml for IL1-RA, 9 pg/ml for IL-6, 114 pg/ml for PD-L1, and 264 pg/ml for TARC. All plasmatic samples for TARC at C3D1 and C5D1 were in the detection limit range. According to these cutoff points, the proportion of patients with high residual plasma levels was 13% for IL1-RA, 22% for IL-6, 10% for sCD30, 38% for PD-L1, and 22% for TARC. High residual plasmatic levels of IL-6, sCD30, and TARC at C3D1 were independent poor prognosis factors of PFS in univariate analysis (**Table 3**), whereas in the multivariate analysis high residual levels of IL1-RA, sCD30, and TARC were associated with an unfavorable PFS (C3D1 IL1-RA HR 3.7, p= 0.03 ; C3D1 TARC HR 8.3, p=<0.001; C3D1 sCD30 HR 6.9, p= 0.01) (**Figure 5**). At C5D1, only residual high level of plasmatic IL1-RA retained prognostic value for event-free survival in the multivariate analysis (threshold > 463 pg/ml, HR 3.1, p=0.03, 5-years PFS= 55%).

We then analyzed whether one combined scoring could help to better stratify patients' outcomes after 2 cycles (C3D1). High residual levels of IL1-RA, TARC, and sCD30 allowed us to establish a prognosis score ranging from 0 to 2 which stratified the 105 patients into 3 significantly distinctive groups according to PFS and OS (**Figure 6A and 6B**). First, patients with a score of 0 had a low-risk of treatment failure with a 5-year PFS of 94% and a 5-year OS of 100%; secondly, patients with a score of 1 had intermediary risks with a 5-year PFS of 74% and a 5-year OS of 82%; and finally, a group with a score of 2 (as no patient had more than 2 elevated residual cytokines) had a high risk of chemotherapy-resistant cHL. This latter group represented only 7% of the whole population and the 5-year PFS and OS were 0%. The combination of groups 1 and 2 (score superior or equal to 1) permitted to significantly distinguish patients' outcome (41 % pts, HR 10.3, p<0.001) with a PFS at 5-year estimated at 59% versus 94% and a 5-year OS of 100 % versus 69% (**Figure 6C and 6D**) (Se 80%, Sp 70%, PPV 41% NPV 93% and ACC 72%).

Pretherapeutic IL1-RA and C3D1 prognosis score combined with PET 2 response predicts patient outcome.

To access the clinical value of pretherapeutic plasmatic levels of IL1-RA, and the C3D1 cytokine prognostic score, we combined them with the most used prognostic factor which is PET 2. In this study, PET 2 was a significant prognostic factor of poor outcome, with positive PET 2 patients having a probability of relapse of 50% at 5 years (17% of pts, HR 4.9, $p=0.02$). All cytokines' levels and PET 2 results are independent of each other at either pretherapeutic or C3D1 ($p > 0.05$ for all cytokines). In the multivariate analysis, PET2 and pretherapeutic IL1-RA, were both independent prognosis factors (TEP2: $p=0.04$, HR 2.5, pretherapeutic IL1-RA), as were PET 2 and the C3D1 prognosis score $\geq 1/3$ (TEP2: HR: 4.6, $p=0.006$; score $\geq 1/3$ HR 9.7, $p=0.003$).

The combination of pretherapeutic IL1-RA and PET2 stratified patients' outcome in 3 categories (**Figure 7A and 7B**). The group of patients with both high levels of pretherapeutic IL1-RA and positive PET 2 (17% of pts) had the poorest PFS (43%) and OS (60%), whereas patients with either one parameter had a 5-year PFS of 64% (33% of pts) and a 5-year OS of 72%. Patients with no positive parameters had a 5-year PFS above 91% (60% of pts) and OS of 94%. Combined C3D1 prognosis score $\geq 1/3$ and PET2 results (**Figure 7B and 7C**) also stratified patients' response to treatment. First, patients with a positive score and PET 2 (7% of pts) had a 5-year PFS of 20% and OS of 40%. Patients with either a positive score or a positive PET2 (43% of pts) had a PFS at 5 years of 75% and OS at 5 years of 79%. Finally, patients with none of those 2 parameters (50% of pts) had at 5 years a PFS of 96% and OS of 100%.

Discussion

In this study, we identified a plasma cytokine signature at both pretherapeutic and after 2 cycles of treatment that can predict cHL patients' outcome.

At the pretherapeutic stage of the disease, it is interesting to note, that only high levels of IL1-RA remained as an independent prognostic factor in our patients' population compared to Casasnovas et al. findings (9). The threshold and proportion found were similar to the 2007 study (IL1-RA: 668 pg/ml, 35 % of pts, IL-6: 30 pg/ml, 23% of pts) except for sCD30 which level in U/mL could not be converted in pg/ml (37% of pts). We speculate that the loss of sCD30 and IL-6 prognostic value is due mainly to early treatment intensification performed in PET2 patients. Additionally, CD30s was not dosed by the same technique as the other cytokines, as the ELLA automated immunoassay system did not offer it. 47 patients had undetectable plasma CD30s levels at diagnosis which could be explained by a default in sensibility of the ELISA assay. Theoretically, CD30s represent an ideal tumor marker for the cHL tumor burden as it is thought to come from CD30+ HRS cells (20). Here, high sCD30 levels did tend to correlate with advanced stage B symptom presence, extra nodal extension, and a high TMTV although not significantly.

IL1-RA is the natural competitive inhibitor of IL-1, a proinflammatory that stimulates immunological defense mechanisms against malignancies by enhancing CD4-, CD8- and NK cell functions and lymphokine activated killer cell activation (21) (22). IL-1 direct effect on tumor cells in vitro was either stimulation (23) or inhibition (24) depending on the tumor cell line used. Thus, the downregulating of IL1 pathways by IL1-RA as a direct competitor for IL1-Receptor 1 binding (25) may explain why patients with high elevated pretherapeutic and C3D1 plasma level IL1-RA had a worse outcome compared to others. In this study, we confirmed that it was indeed the absolute cytokines value which was more informative for patients prognosis compared to the evaluation of the mean decrease of cytokine reduction from baseline as shown for TARC in the literature (15) (16) (26) (17).

Nowadays, TARC is one of the most studied cytokines in cHL. Although pretherapeutic TARC could not be analyzed in time for this study due to the lack of sensitivity of the ELLA automated immunoassay system (7.37 to 4.500pg/mL), data completion is crucial as higher plasmatic levels of pretherapeutic TARC have been shown to be correlated with cHL extension clinical marker, such as B symptom presence, bulky disease, and metabolic volume (27), and treatment response (28) (29) (18). Such information remains important. Should high plasmatic levels of pretherapeutic TARC retain prognostic value on PFS or OS (30) in our PET-guided strategies-treated patients, they may increase the prognosis accuracy when combined with pretherapeutic IL1-RA as a prognostic factor. There was no missing data at C3D1 and thus plasmatic interim TARC was analyzed. As shown in previous studies (18) (17), high residual TARC level patients had a PFS significantly lower (**Table 5, Figure 5C**). Furthermore, we found that the threshold for residual TARC plasmatic levels after 2 cycles of treatment (264 pg/ml) is significantly lower compared to the one found in other studies. In Plattel et al (18), cutoff for interim TARC was 1000pg/mL in a heterogenous population composed of patients with early and advanced cHL. Patients were treated by PET guided strategies, and Viviani et al found a cutoff of 800 pg/ml in cHL advanced treatment patients included in the prospective PET guided phase 2 HD0607 trial (17). We can hence conclude that cytokines thresholds are specific to patients' populations and may vary as seen for other prognosis factors such as TMTV (11) (31).

Beyond the discussion on cytokine results, we could notice that this real-life cohort of patients was largely heteroclite. There was indeed a mix between all stages (61% of advanced stages and 39% of early-stage patients), all ages (33% were older than 45 years old), and several treatment regimens; namely 38% of patients treated per the AHL2011 protocol (5), 33% per H10 (6) and 20% per PVAG (32). In particular, older patients treated with a PVAG regimen had a significantly lower 5-year PFS of 42% as expected. This overall heterogeneity could be an advantage for the use of these cytokines as biomarkers in routine practices. Interestingly, we showed that a combination of residual high-level plasmatic IL1-RA, sCD30, and TARC after 2 cycles of chemotherapy was a relevant prognostic factor to predict PFS and OS independently. While it is tempting to compare the prognosis accuracy of this score to PET2 results, our study doesn't allow us to do that directly as PET 2 results play a direct role in the adaptation of this patients' study therapeutic strategies (5) (6). In this study, while the PET2 remained a prognosis factor with 5-year PFS estimated at 50% for a positive result and at 89% for negative

results with a Se of 32%, Sp of 89%, VPP 47% and NVP of 82%, 14 of the 21 patients with relapsed cHL had a PET 2 negative, which highlights the complementary character of both plasmatic cytokine levels and the use of PET.

We showed here that cytokine signature is an important prognosis biomarker at either the pretherapeutic stage or C3D1 and although it cannot replace PET2 results as a therapeutic decision tool it did enhance its ability to stratify patients according to their outcome. Consequently, patients with a negative PET2 but a positive score or pretherapeutic IL1-RA should be considered for therapeutic escalation with escBEACOPP whereas patients identified as in a high-risk group should be considered for early salvage or new therapy regimens.

Although both pretherapeutic high levels of plasmatic IL1-RA, and a C3D1 cytokine score ≥ 1 combined with PET2 results, enable to identify the risk of treatment failure, BEACOPP regimen or traditional salvage therapy may not be sufficient for those patients. New effective drugs therefore need to be investigated. Based on the result of this study we identified 3 potential candidates that should be investigated in patients with a high risk of treatment failure. Firstly, as high levels of plasmatic sCD30 at C3D1 are found in our study to be associated with poor prognosis, Brentuximab vedotin, an ADC (anti-drug conjugate) should be investigated in this group of patients (33). PD-1 blockers could also be investigated such as pembrolizumab, an anti-PD-1 ab used in refractory cHL. In melanoma, it was shown that blocking the IL-1 signaling pathways improved the antimelanoma activity of anti-PD-1 anti-body (ab) therapy (34). When transposed to cHL it may be an argument to explore anti-PD-1 ab in cHL front line treatments in patients with a high level of IL1-RA, as in this study, IL1- RA strongly correlates with PD-1 (**Figure 2**). Finally, Vorinostat is an inhibitor of histone deacetylase (HDAC) activity (35) also investigated in relapsed/ refractory cHL (36). It was shown that it indirectly inhibited TARC production in Th2 cells and thus induced apoptosis and cell cycle arrest in HRS cells. Hence it may be a good candidate for treatment of patients with a high risk of first line treatment failure.

One of the limitations of this study is that our population was relatively small and therefore, enabling statistical power loss: at Baseline 105 patients were analyzed while at C3D1 only 71 patients' plasma samples were available with only 27 relapsing patients. Its size stayed however comparable to other cHL cytokine studies (18) (28). Further validation of those results is additionally necessary, yet external validation in an independent patient population seems difficult to manage, we will hence strengthen our results with a bootstrap analysis in the future (37).

Both pretherapeutic and after 2 cycles cytokine signature evaluation on plasma should be widely feasible in a large hospital. The ELLA automated immunoassay system allows highly reproducible results in 1 hour with 25 μ L of plasma. sCD30 have not been yet developed with this technique at the time of this study however there is no reason why it should not be feasible.

As early risk identification is important, another exploration that could be done would be the analysis of early cytokine reduction after one cycle of chemotherapy (C2D1). TARC plasmatic

levels after 1 cycle of chemotherapy (C2D1) were associated with better PFS (28). This could infer that early high plasmatic levels of the other significant cytokines at C3D1 such as IL1-RA and sCD30 could also be associated with a shorter PFS, and therefore enabling anticipated therapeutic decision.

Finally, prognostic factors other than PET2 should be explored in combination with the plasmatic signature in the future to further improve patient risk stratification. Distinctive features of pretherapeutic PET have been shown to be standalone prognostic factors. The total metabolic tumor volume (TMTV) is an independent prognostic factor (31) and reflects tumor burden and metabolic activity in cHL. Another interesting feature of initial FDG-PET is the distance between the 2 lesions the farthest apart (Dmax) (38), it reflects lesion dissemination and has been shown to be an independent prognostic factor. The analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) is currently being explored as a marker of treatment response. The cHL and ctDNA analysis combined with PET2 has been interpreted as have been shown to improve the identification of patients with a high risk of treatment failure (39). Nevertheless, ctDNA analyses have not been standardized yet and thus are not readily usable in current practices.

Conclusion

In conclusion, plasma cytokine signature at baseline and after 2 cycles of treatment is a significant PET2 result independent prognosis marker for front line treatment failure in newly diagnosed patients with classic Hodgkin's lymphoma and treated with PET guided strategies.

Conclusion signée par le Doyen

CONCLUSIONS

Notre étude a montré que des taux plasmatiques de cytokine d'intérêt (IL1RA, CD30s et TARC) permettent de mieux stratifier le pronostic de patients atteints de lymphome de Hodgkin classique et traités selon des stratégies TEP-guidées, que ce soit en pré thérapeutique ou après 2 cycles de traitement. Des taux élevés plasmatiques pré thérapeutique d'IL1RA et des taux élevés plasmatiques résiduels après 2 cycles d'IL1RA, TARC et CD30s sont des facteurs de mauvais pronostic et permettent l'identification de patients à haut risque d'échec de traitement, ce qui pourrait moduler la décision thérapeutique initiale.

In this study, we have shown that pre therapeutic and after 2 cycles of treatment plasmatic level of cytokine of interest (IL1RA, CD30S and TARC) permit a better prognosis stratification in classic Hodgkin lymphoma patients treated with PET guided therapeutic strategies. High pre therapeutic levels of plasmatic IL1RA and High residual levels of plasmatic IL1RA, TARC and CD30s after 2 cycles are poor prognosis factors and permit identification of high-risk treatment failure patient which could affect initial therapeutic decision.

Le Président du jury,



Pr. Jean-Noël BASTIE

Pr. Jean-Noël BASTIE
Hématologie Clinique
CHU Hôpital d'Enfants
21079 DIJON cedex
Tél 03 80 29 50 11
N° FINESS 210 987 567
N° RPPS 1000 1398 756

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 30 MARS 2023
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Figures and Tables

Table 1: Base line patients characteristics at cHL diagnosis

Variable		No. Of patient	%
Age	<=45years	63	62
	> 45 years	38	37
Sex	Female	51	50
	Male	51	50
Histology subtype	Nodular sclerosis	65	64
	Diffuse lymphocyte predominance	2	2
	Mixed cellularity	6	6
	Unclassified	29	28
EBV	Positive	66	65
	Negative	22	22
Ann Arbor stage	I-II a	40	39
	IIb- III-IV	62	61
	I-II	49	48
	III- IV	53	52
B Symtom	Absent	44	43
	Present	58	57
ECOG	0-1	89	87
	2-4	13	13
Bulky Tumor > 10 cm	Absent	82	80
	Present	18	18
Extra nodal extension	Absent	65	64
	Present	37	36
No. of nodal site >=3	Absent	18	18
	Present	83	81
IPS	<=2	49	55
	>2	40	45

Figure 1: chronologic distribution of time points



Figure 2: Correlation matrix representing the relationship between pretherapeutic cytokine plasmatic levels and the clinical features of cHL

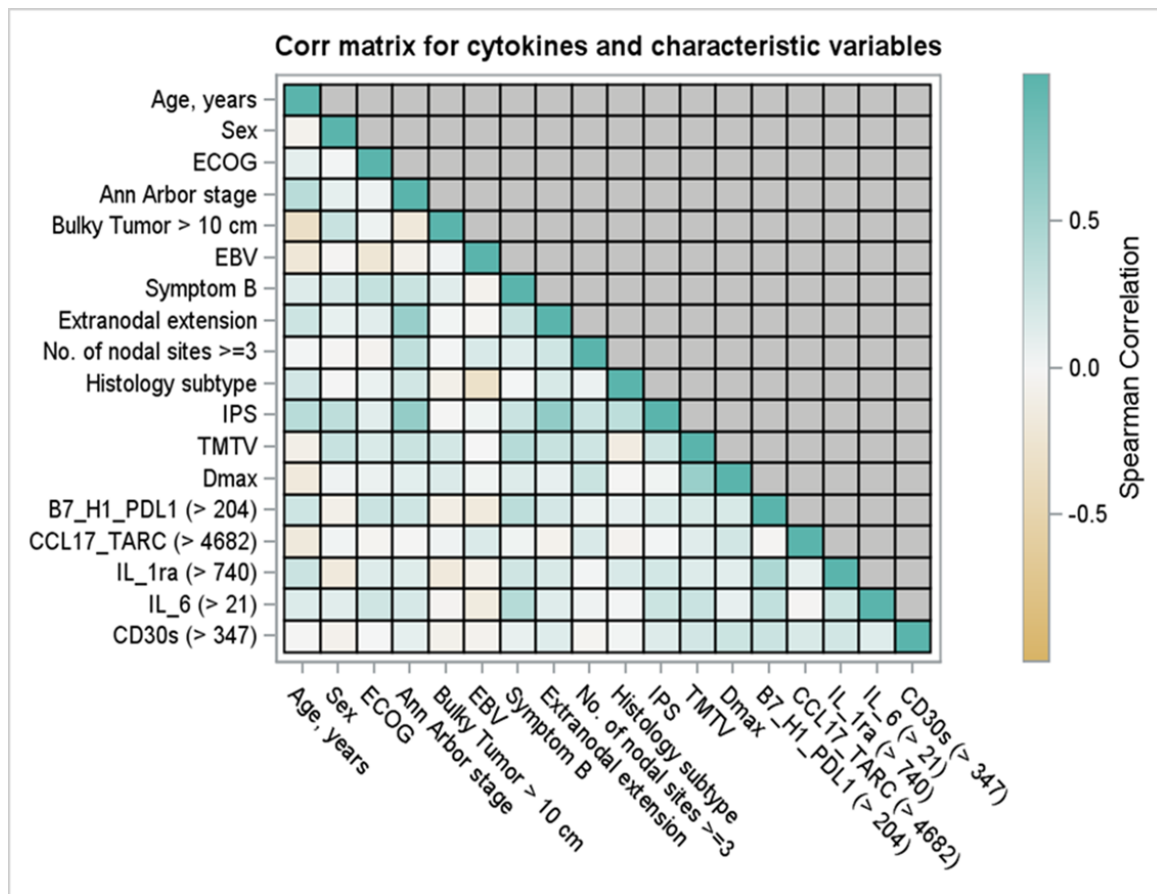


Figure 3: PFS according to pretherapeutic IL1-RA plasma levels (cutoff > 740pg/ml)

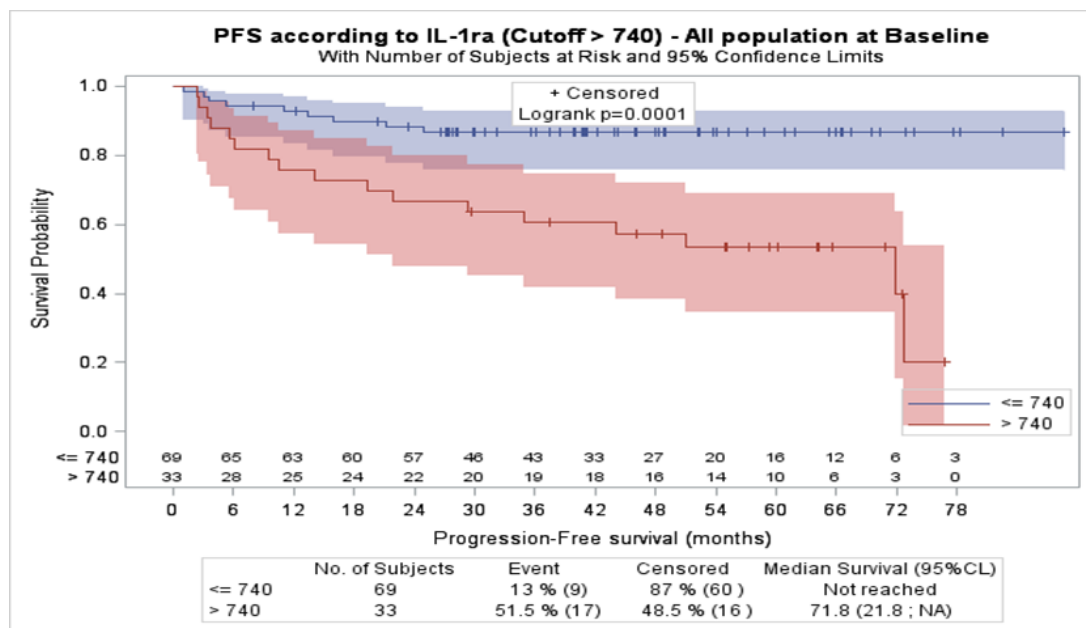


Table 2: Univariate analysis of patient's outcome according to pretherapeutic plasmatic cytokine levels

				5 years progression free survival		
				Univariate analysis		
	No. Of patient	%	%	95% CI	Hazard Ratio	P
IL1 RA	<=740	69	68	87		0.0001
	pg/ml >740	33	32	49	1.895 to 9.577	
IL6	<=21	66	65	76		0.5946
	pg/ml >21	36	35	72	0.561 to 2.736	
CD30s	<=347	72	71	78		0.2437
	pg/ml >347	30	29	67	0.723 to 3.517	
PDL1	<= 204	62	61	84	44.1 to -	0.1053
	> 204	39	38	66	0.855 to 4.478	

Figure 4: Representation of the cytokine's plasma level difference between relapse and no relapse and the whole population of patients at baseline C3D1, C4D1 and EOT.

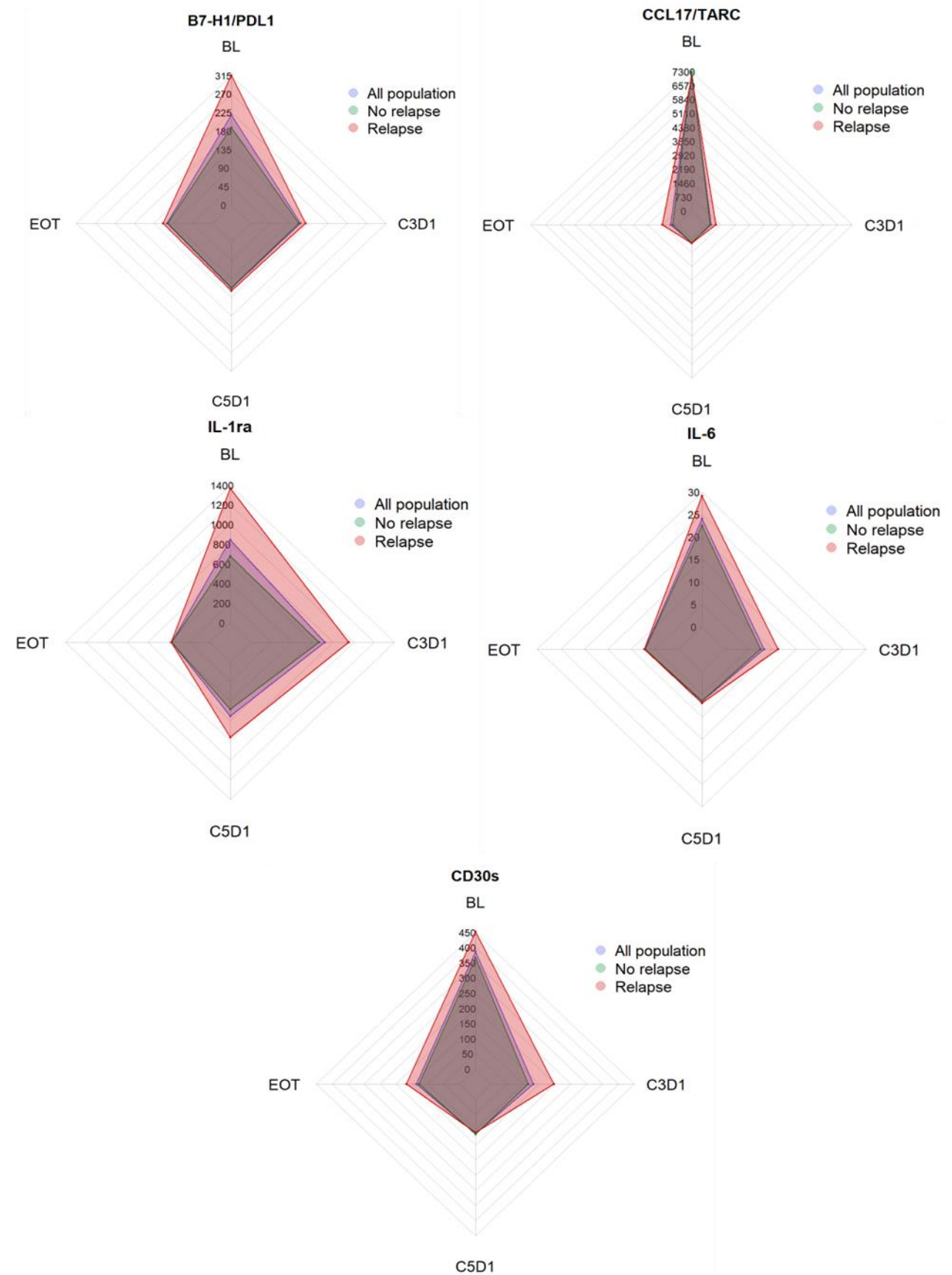
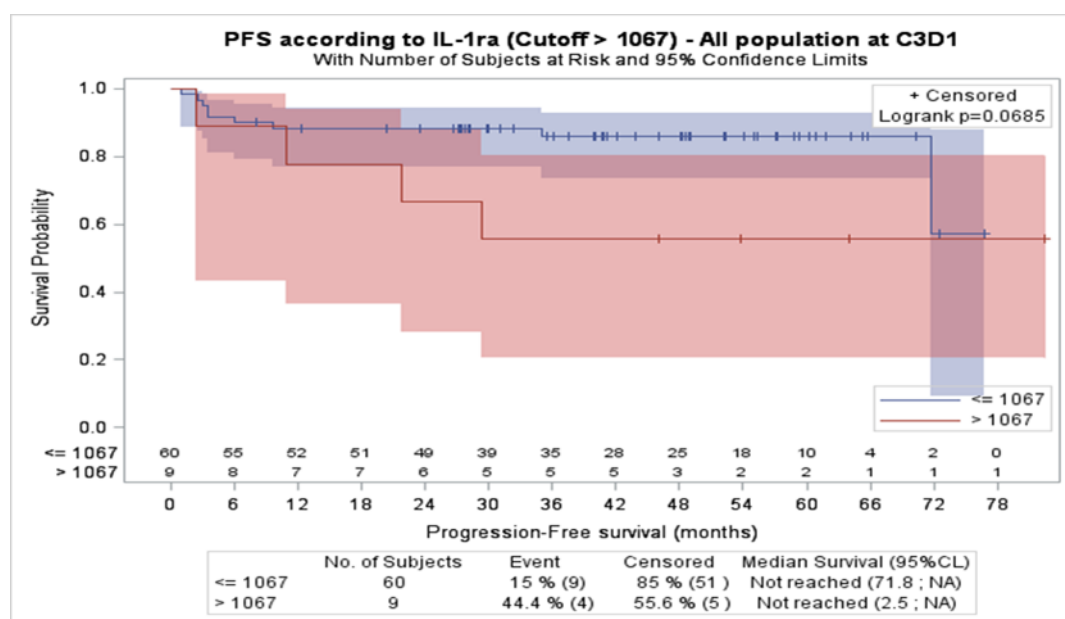


Table 3: Univariate analysis of patients' outcome according to C3D1 plasmatic cytokine levels

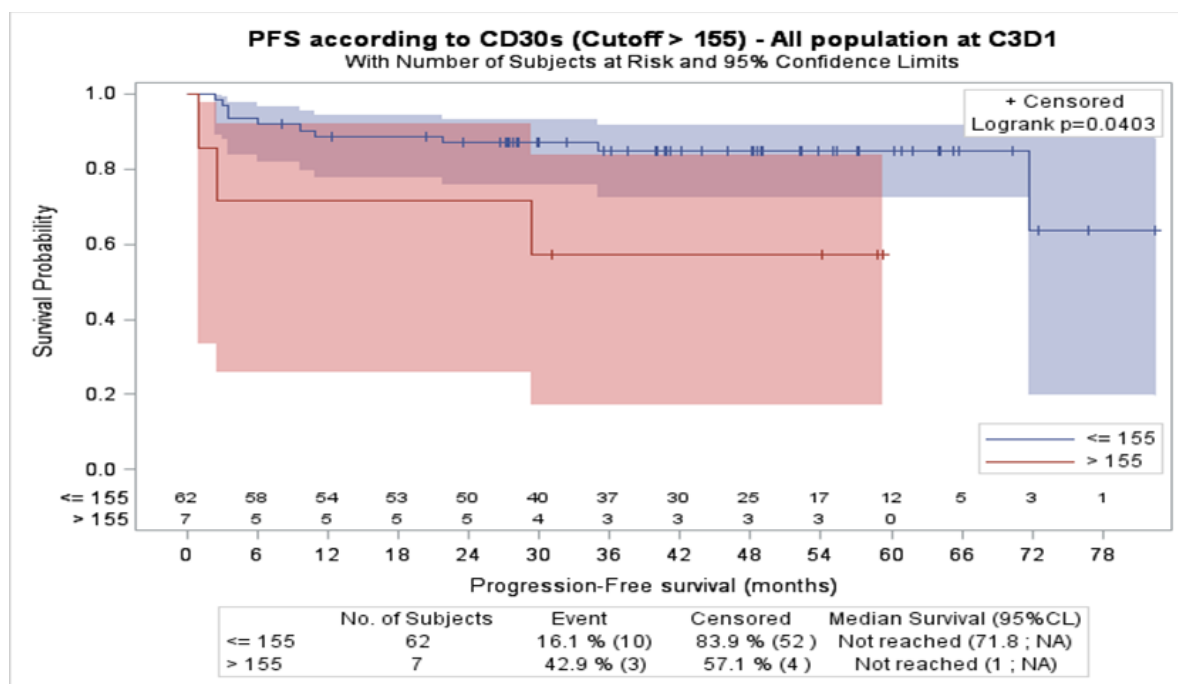
				5 years progression free survival			
				Univariate analysis			
		No. Of patient	%	%	95% CI	Hazard Ratio	P
IL1 RA C3D1	<=1067	60	87	85			0.0685
	pg/ml > 1067	9	13	56	0.8 to 9.3	2.8	
IL6 C3D1	<=9	54	78	85			0.0281
	pg/ml > 9	15	22	67	1.1 to 10.6	3.5	
CD30s C3D1	<=155	62	90	84			0.0403
	pg/ml > 155	7	10	57	0.972 to 13.3	3.6	
PDL1 C3D1	<=114	43	62	86			0.1376
	pg/ml > 114	26	38	73	0.751 to 6.9	2.2	
TARC C3D1	<= 264	54	78	89			<.0001
	pg/ml > 264	15	22	53	2.3 to 23.6	7.3	

Figure 5: PFS according to C3D1, IL1-RA, sCD30 and TARC plasma

A



B



C

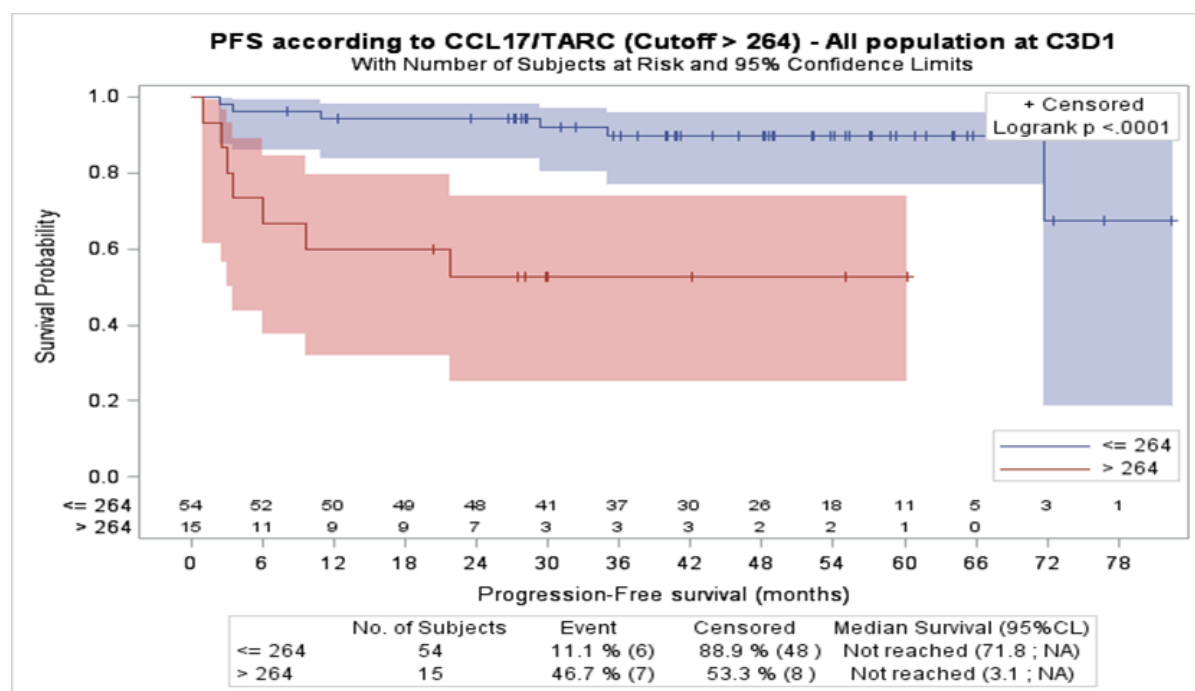
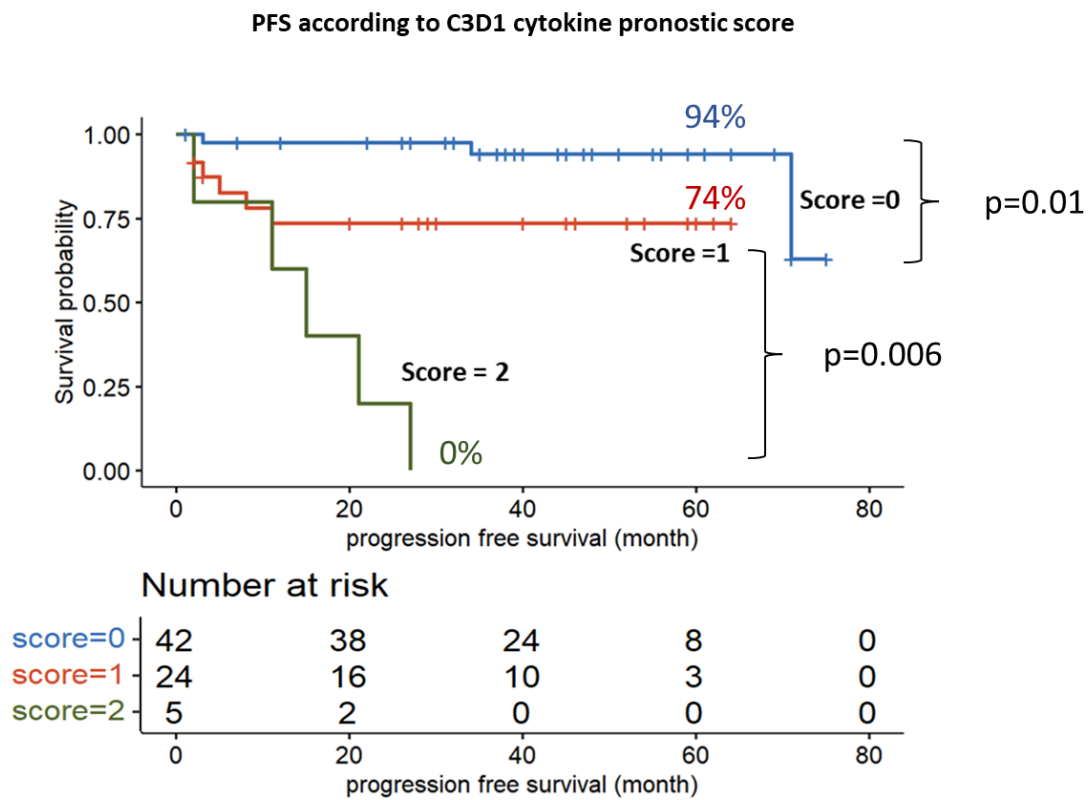
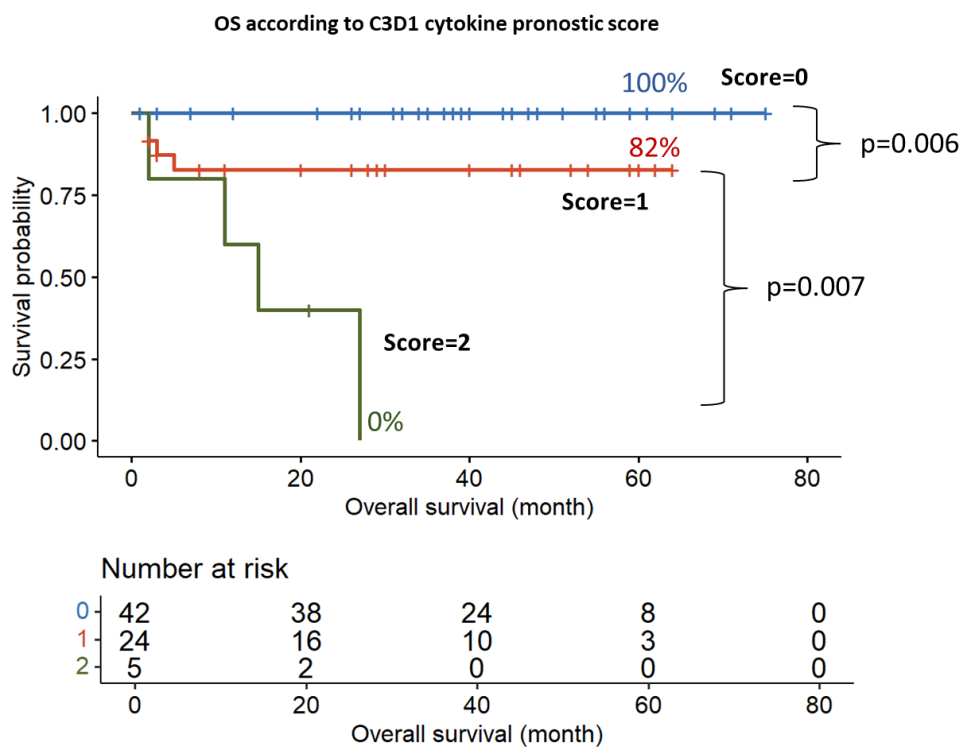


Figure 6: Patients outcome according to CD3D1 combined cytokine

A

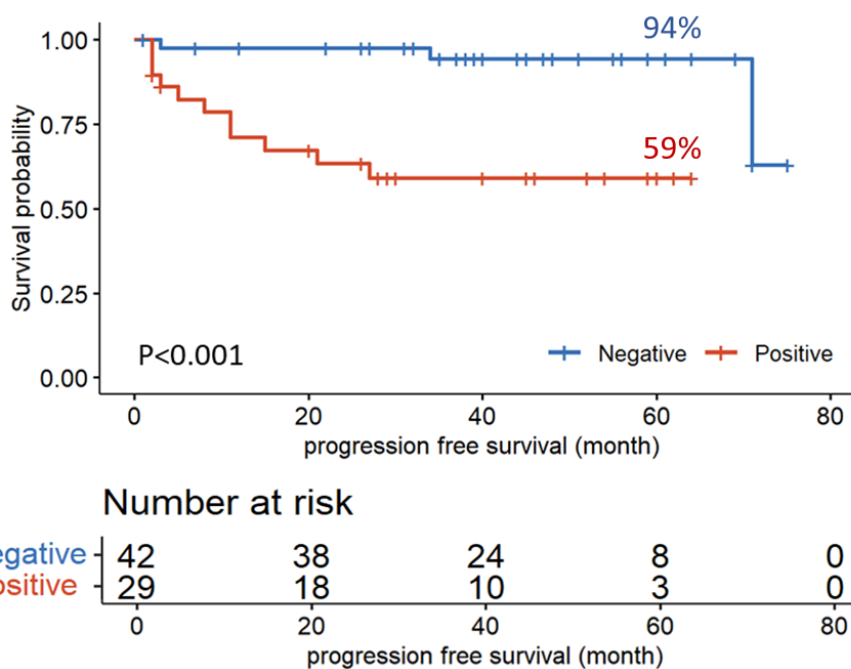


B



C

PFS according to C3D1 cytokine prognostic Score ≥ 1 cytokines



D

OS according to C3D1 cytokine prognostic Score ≥ 1 cytokines

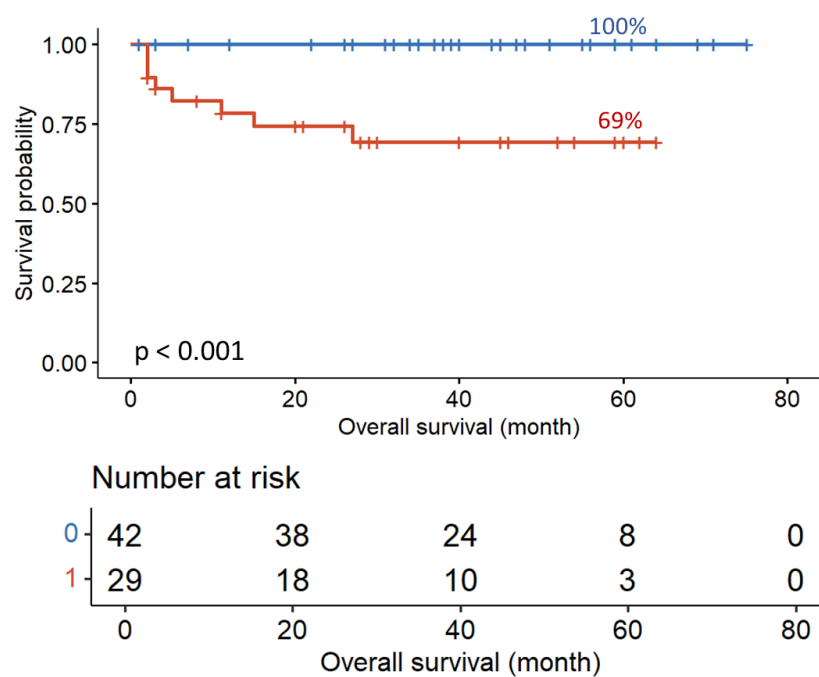
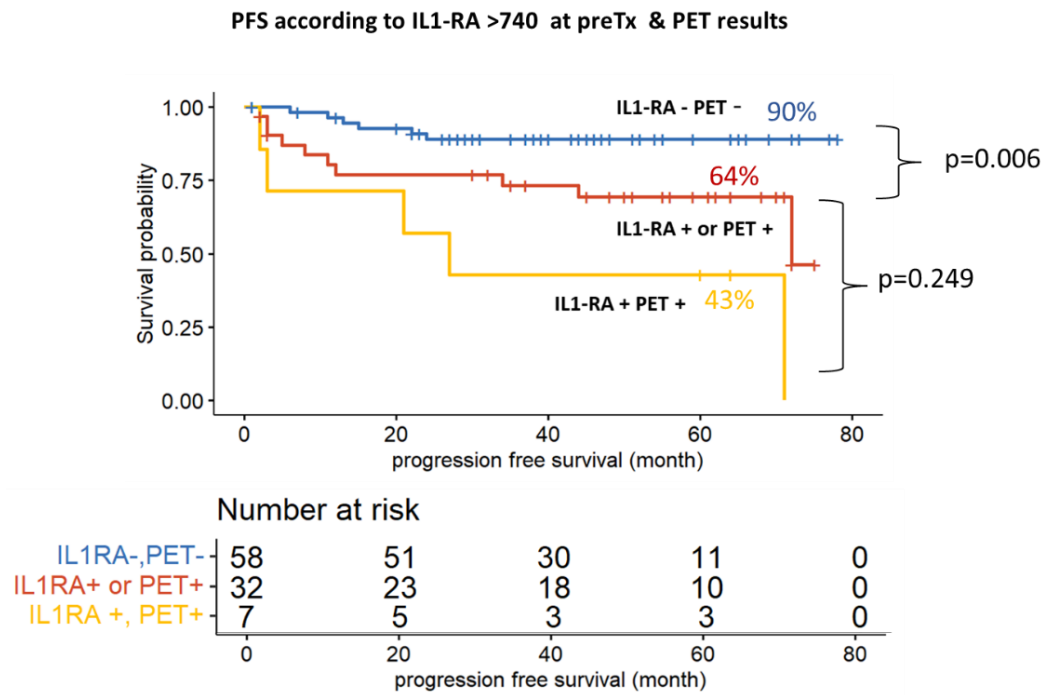
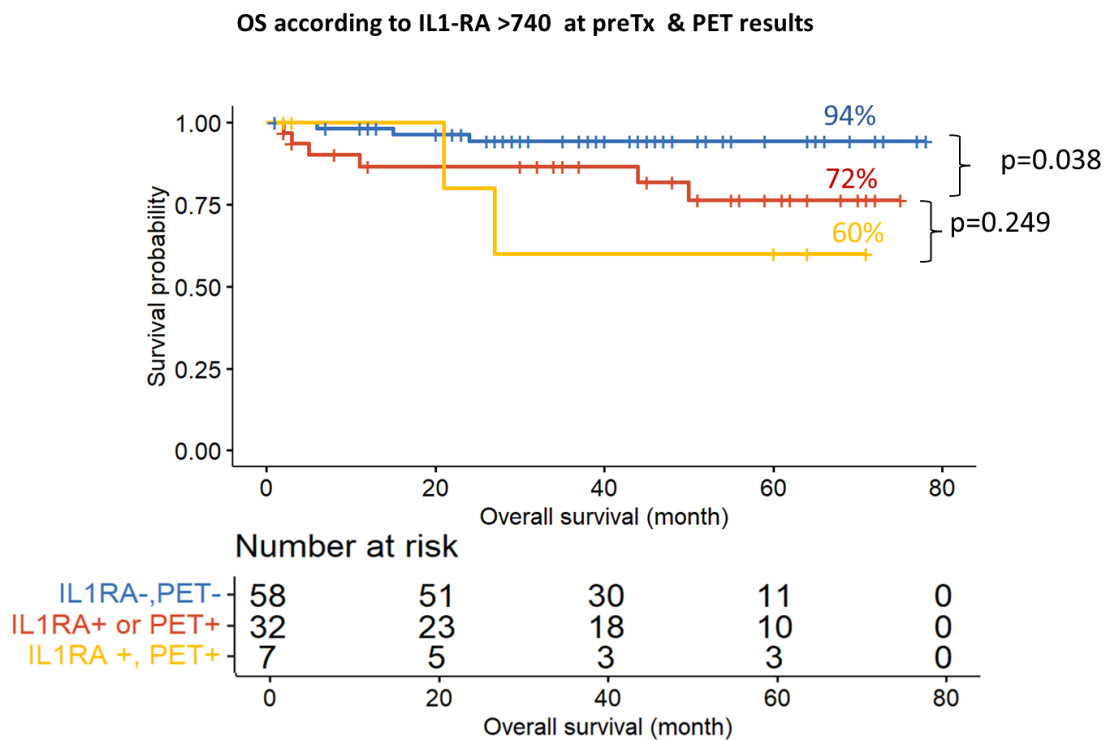


Figure 7: Patient outcome according to pretherapeutic IL1-RA and C3D1 cytokine prognostic scores combined with PET2 results.

A

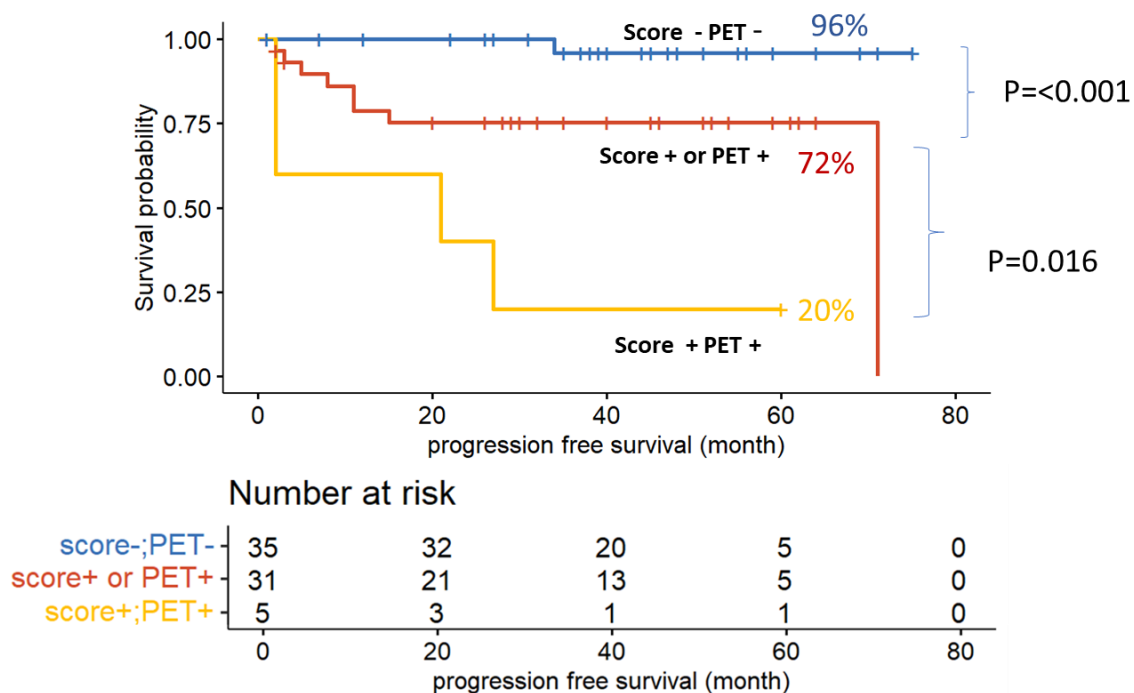


B



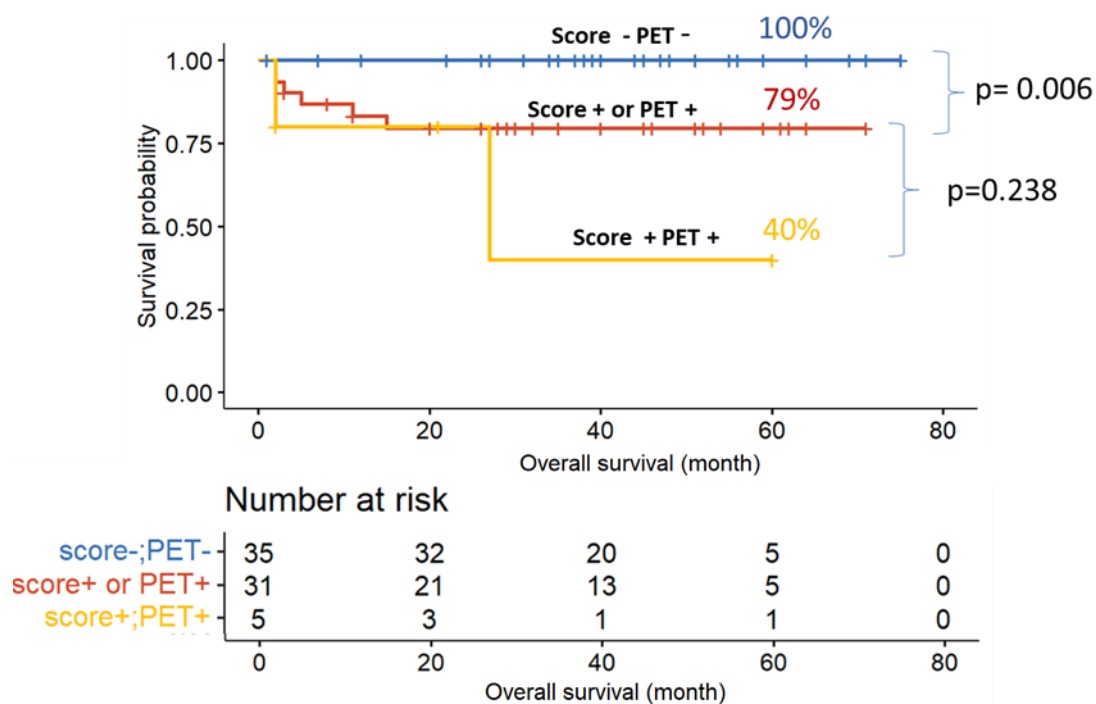
C

PFS according to cytokine score $\geq 1/3$ at C3D1 & PET results



D

OS according to cytokine score $\geq 1/3$ at C3D1 & PET results



Bibliography

1. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 8 nov 2007;357(19):1916-27.
2. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2016;34(11):1175-81.
3. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 19 nov 1998;339(21):1506-14.
4. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2007;25(24):3746-52.
5. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 févr 2019;20(2):202-15.
6. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial - PubMed [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291393/>
7. Hsu SM, Waldron JW, Hsu PL, Hough AJ. Cytokines in malignant lymphomas: Review and prospective evaluation. *Hum Pathol*. 1 oct 1993;24(10):1040-57.
8. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 15 juin 2002;99(12):4283-97.
9. Casasnovas RO, Mounier N, Brice P, Divine M, Morschhauser F, Gabarre J, et al. Plasma cytokine and soluble receptor signature predicts outcome of patients with classical Hodgkin's lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1732-40.
10. Merryman RW, Armand P, Wright KT, Rodig SJ. Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 12 déc 2017;1(26):2643-54.
11. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 29 mars 2018;131(13):1456-63.
12. Hnátková M, Mociková H, Trnený M, Zivný J. The biological environment of Hodgkin's lymphoma and the role of the chemokine CCL17/TARC. *Prague Med Rep*. 2009;110(1):35-41.
13. van den Berg A, Visser L, Poppema S. High Expression of the CC Chemokine TARC in Reed-Sternberg Cells. *Am J Pathol*. juin 1999;154(6):1685-91.
14. Plattel WJ, Alsada ZND, van Imhoff GW, Diepstra A, van den Berg A, Visser L. Biomarkers for evaluation of treatment response in classical Hodgkin lymphoma: comparison of sGalectin-1, sCD163 and sCD30 with TARC. *Br J Haematol*. déc 2016;175(5):868-75.

15. Jones K, Vari F, Keane C, Crooks P, Nourse JP, Seymour LA, et al. Serum CD163 and TARC as Disease Response Biomarkers in Classical Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2013;19(3):731-42.
16. Hsi ED, Li H, Nixon AB, Schöder H, Bartlett NL, LeBlanc M, et al. Serum levels of TARC, MDC, IL-10, and soluble CD163 in Hodgkin lymphoma: a SWOG S0816 correlative study. *Blood.* 18 avr 2019;133(16):1762-5.
17. Viviani S, Mazzocchi A, Pavoni C, Taverna F, Rossi A, Patti C, et al. Early serum TARC reduction predicts prognosis in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients treated with a PET-adapted strategy. *Hematol Oncol.* oct 2020;38(4):501-8.
18. Plattel WJ, Visser L, Diepstra A, Glaudemans AWJM, Nijland M, van Meerten T, et al. Interim thymus and activation regulated chemokine versus interim 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in classical Hodgkin lymphoma response evaluation. *Br J Haematol.* juill 2020;190(1):40-4.
19. Ella - Precision Multiplexing Made Simple - ProteinSimple [Internet]. Bio-Techne. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.bio-techne.com/>
20. Nadali G, Vinante F, Ambrosetti A, Todeschini G, Veneri D, Zanotti R, et al. Serum levels of soluble CD30 are elevated in the majority of untreated patients with Hodgkin's disease and correlate with clinical features and prognosis. *J Clin Oncol.* avr 1994;12(4):793-7.
21. Wang SY, Hsu ML, Hsu HC, Tzeng CH, Lee SS, Shiao MS, et al. The anti-tumor effect of Ganoderma lucidum is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer.* 17 mars 1997;70(6):699-705.
22. Saijo Y, Hong X, Tanaka M, Tazawa R, Liu SQ, Saijo K, et al. Autologous high-killing cytotoxic T lymphocytes against human lung cancer are induced using interleukin (IL)-1beta, IL-2, IL-4, and IL-6: possible involvement of dendritic cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* mai 1999;5(5):1203-9.
23. Zeki K, Nakano Y, Inokuchi N, Watanabe K, Morimoto I, Yamashita U, et al. Autocrine stimulation of interleukin-1 in the growth of human thyroid carcinoma cell line NIM 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 1993;76(1):127-33.
24. Bertoglio JH, Rimsky L, Kleinerman ES, Lachman LB. B-cell line-derived interleukin 1 is cytotoxic for melanoma cells and promotes the proliferation of an astrocytoma cell line. *Lymphokine Res.* 1987;6(2):83-91.
25. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol.* 1998;16(5-6):457-99.
26. Cuccaro A, Annunziata S, Cupelli E, Martini M, Calcagni ML, Rufini V, et al. CD68+ cell count, early evaluation with PET and plasma TARC levels predict response in Hodgkin lymphoma. *Cancer Med.* 2016;5(3):398-406.
27. Plattel WJ, Alsada ZND, Imhoff GW van, Diepstra A, Berg A van den, Visser L. Biomarkers for evaluation of treatment response in classical Hodgkin lymphoma: comparison of sGalectin-1, sCD163 and sCD30 with TARC. *Br J Haematol.* 2016;175(5):868-75.
28. Guidetti A, Mazzocchi A, Miceli R, Paterno' E, Taverna F, Spina F, et al. Early reduction of serum TARC levels may predict for success of ABVD as frontline treatment in patients with Hodgkin Lymphoma. *Leuk Res.* 1 nov 2017;62:91-7.
29. Sauer M, Plütschow A, Jachimowicz RD, Kleefisch D, Reiners KS, Ponader S, et al. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2013;88(2):113-5.

30. Marri PR, Hodge LS, Maurer MJ, Ziesmer SC, Slager SL, Habermann TM, et al. Prognostic Significance of Pretreatment Serum Cytokines in Classical Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 16 déc 2013;19(24):6812-9.
31. Rossi C, André M, Dupuis J, Morschhauser F, Joly B, Lazarovici J, et al. High-risk stage IIB Hodgkin lymphoma treated in the H10 and AHL2011 trials: total metabolic tumor volume is a useful risk factor to stratify patients at baseline. *Haematologica*. 1 déc 2022;107(12):2897-904.
32. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 8 déc 2011;118(24):6292-8.
33. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. juin 2021;8(6):e410-21.
34. Singh S, Xiao Z, Bavisi K, Roszik J, Melendez BD, Wang Z, et al. IL-1 α Mediates Innate and Acquired Resistance to Immunotherapy in Melanoma. *J Immunol Author Choice*. 15 avr 2021;206(8):1966-75.
35. Duvic M, Vu J. Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*. juill 2007;16(7):1111-20.
36. Janku F, Park H, Call SG, Madwani K, Oki Y, Subbiah V, et al. Safety and Efficacy of Vorinostat Plus Sirolimus or Everolimus in Patients with Relapsed Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2020;26(21):5579-87.
37. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann Stat*. 1979;7(1):1-26.
38. Durmo R, Donati B, Rebaud L, Cottreau AS, Ruffini A, Nizzoli ME, et al. Prognostic value of lesion dissemination in doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine-treated, interimPET-negative classical Hodgkin Lymphoma patients: A radio-genomic study. *Hematol Oncol*. 2022;40(4):645-57.
39. Spina V, Bruscaggin A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 31 mai 2018;131(22):2413-25.

TITRE DE LA THESE :

Impact pronostique de la signature cytokinique plasmatique (IL1-RA, IL-6, CD30S, PD-L1 & TARC) dans le lymphome de hodgkin classique. Prognostic value of plasma cytokine signature (IL1RA, IL6, CD30S, PD-L1 & TARC) in classic Hodgkin lymphoma.

AUTEUR : CAMILLE FONG CHIH KAI

RESUME :

Introduction : Le développement d'outils pronostiques est crucial pour le lymphome de Hodgkin classique. L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact pronostique sur la survie du taux de 5 cytokines, : IL1-RA, IL-6, CD30s, PD-L1 et TARC dosées avant et au cours d'un traitement guidé par la TEP.

Méthodes : Nous avons donc analysé l'impact pronostique de taux plasmatiques de 5 cytokines, IL1-RA, IL-6, CD30s, PD-L1 et TARC dosés au diagnostic et au cours du traitement.

Résultats : Au diagnostic, le taux d'IL1RA était un facteur indépendant prédictif de la survie sans progression (SSP)(seuil : $\geq 740\text{pg/ml}$, 31% pts HR=4,2, $p=0,0001$). Après 2 cycles, des taux résiduels élevés d'IL1RA (seuil : $\geq 1027\text{ pg/ml}$; 60 % des pts), TARC (seuil : $\geq 264\text{pg/ml}$; 54 % des pts) et CD30s (seuil : $\geq 155\text{pg/ml}$; 62 % des pts) étaient associés à un pronostic défavorable en analyse multivariée avec une SSP à 5 ans estimée à 56%, 57% et 53% respectivement. Après 2 cycles, la combinaison des taux résiduels de cytokines significatives (IL1-RA, sCD30 et TARC) stratifiait les patients dans 3 groupes de risque en fonction de la SSP et de la Survie Globale (SG) (0 cytokine : SSP à 5 ans: 94 %, SG: 100 %, 59 % des pts ; 1 cytokines : 5 ans SSP: 74 %, SG : 82 %, 43 % des pts ; 2 cytokines : 5 ans SSP: 0%, SG: 0%, 7% des pts). La combinaison des groupes des cytokines 1 et 2 était associée à une SSP à 5 ans de 59 % contre 94 %, tandis que la SG à 5 ans était de 100 % contre 69 %. Au diagnostic, combiné avec les résultats du TEP2, les taux plasmatiques pré thérapeutiques d'IL1-RA stratifient les patients selon leur SSP et OS(IL1-RA - et TEP2- : SSP à 5 ans: 91%, SG:94 %, 60 % des pts , IL1-RA + ou TEP2+ : SSP à 5 ans: 64 %, SG : 72 %, 33% des pts ; IL1-RA + et TEP2+ : SSP à 5ans: 43%, SG: 60%, 17% des pts). A C3D1, la combinaison du score cytokine de plus d'une cytokine et du résultat de la PET après 2 cycles stratifie aussi les patients en 3 groupes (score ≥ 1 - et TEP2- : SSP à 5 ans : 96%, SG: 100 %, 49 % des pts , score ≥ 1 + ou TEP2+ : SSP à 5 ans: 72 %, SG : 79 %, 44 % des pts ; score ≥ 1 + et TEP2+ : SSP à 5ans: 20%, SG: 40%, 7% des pts).

Conclusion : La signature cytokinique en pré thérapeutique et après 2 cycles permettent de mieux stratifier le pronostic indépendamment de la TEP après 2 cycles chez les patients atteints de LHc.

MOTS-CLES : LYMPHOME DE HODGKIN, PD-L1, TARC, IL1-RA, sCD30