

TEP-SCAN au 18 FDG dans le Lymphome B agressif en 2025

EVALUATIONS

TEP initial

TEP
intermédiaire

TEP de fin
de traitement

TEP et CAR-
Tcells

Interactions Hématologues/Médecins
nucléaires

Dr Christine Latry-Kuhn
Dr Julie Sagnes



Rappels LBDGC

Lymphome de haut grade, agressif

- Plusieurs sous-types selon la classification OMS
- L'âge médian au diagnostic est de 70 ans
- L'âge moyen de découverte est cependant variable en fonction des sous-types, en moyenne de 58 ans pour les formes du centre germinatif (GCB), 35 ans pour les formes médiastinales (PMBL).

Causes

- 90% aucune
- Dans 10 % des cas, une ou plusieurs causes retrouvées : bactéries (lymphome de l'estomac), certains virus (hépatite C, VIH, virus de la mononucléose infectieuse), certaines maladies du système immunitaire : polyarthrite, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, certains agents chimiques : pesticides
- traitements supprimeurs de l'immunité (exemples : greffes de rein, foie, cœur...)

Diagnostic et bilan

- Clinique
- Biologie
- Biopsie avec un bon prélèvement
- Scanner,
- IRM cérébrale
- TEP Scan

Stratégie dans le Lymphome B agressif

Maladie agressive mais traitements efficaces

- Traiter rapidement et efficacement
- Repérer rapidement les mauvais répondeurs et les réfractaires à la chimio-immunothérapie

Facteurs pronostics : IPI

Classification OMS

IPI

Index pronostic International des lymphomes B diffus à grandes cellules et R-IPI

Age	☒ ≤ 60 ans	☐ > 60 ans
Stade Ann Arbor	☒ I - II	☐ III - IV
LDH	☒ ≤ normale	☐ > normale
Indice OMS	☒ 0 - 1	☐ 2 - 4
Nombre de sites extra-ganglionnaires	☒ ≤ 1	☐ > 1

IPI

R-IPI

Références

The International Non-Hodgkin Lymphoma Prognostic Factor Project. N Engl J Med 1993 ;329 :987.

Shen LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007 March 1;109:1857-1861.

WHO Classification, 5th edition

- Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
- Diffuse large B-cell lymphoma/High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements
- Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
- EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
- Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma,
- Intravascular large B-cell lymphoma
- Primary mediastinal large B-cell lymphoma

Classification et sous-types

- Classification basée sur l'origine cellulaire
 - GC (Germinatif center B cell like)
 - Origine : centre germinatif des follicules lymphoïdes
 - Meilleure sensibilité à la chimiothérapie
 - Non GC ou ABC (Activated B-cell-like)
 - Origine : cellules B activées en dehors du centre germinatif
 - Moins chimio-sensible
- Classification cytogénique
 - LBDGC « double hit » ou « triple hit »
 - Présence de réarrangement MYC, BCL2, et/ou BCL6
 - Très agressifs, souvent résistants au traitement standard
 - Intensification dès le départ
 - LBDCC NOS (Not otherwise specified)
 - Forme la plus fréquente sans altération des gènes

TEP au 18 FDG et lymphome

- Premières TEP dans les années 1990
- Années 2000 ; TEP standard dans les lymphomes avides de FDG
- 2009 : Evaluation de la réponse des lymphomes avec les critères de Deauville
- Depuis plus de 10 ans, la TEP s'intègre dans les schémas thérapeutiques du lymphome
- Avenir : Intégrer la TEP dans des schémas de traitements personnalisés des lymphomes.

Que doit mesurer le TEPiste ?

SUV : standardized uptake value

- SUV_{max} : valeur de fixation maximale d'un voxel dans une région d'intérêt
- SUV_{mean} : valeur de fixation moyenne dans une région d'intérêt

MTV : volume métabolique tumoral

Autres

- SUV_{max} Peak
- GLT = MTV.SUV_{mean}
- Δ SUV_{max}

Point sur les mesures



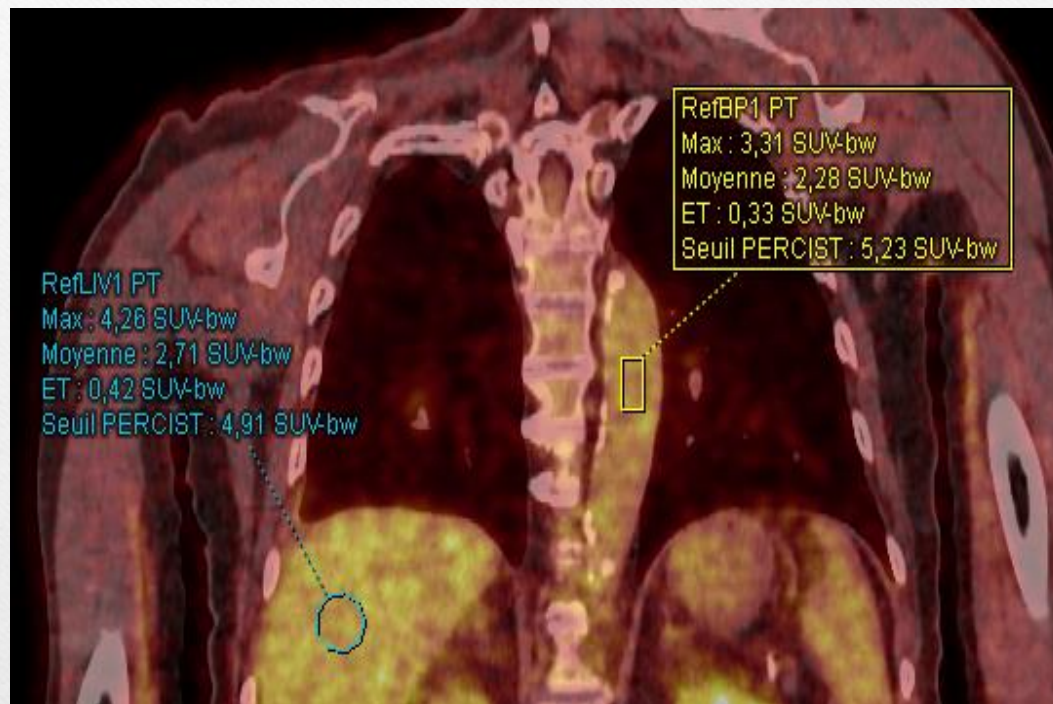
$$SUV_{max} = \frac{C_{voxel \in VOI}^{maxi}}{A_{inj}/M}$$

$$SUV_{peak} = \frac{C_{voxel \in S}^{moyen}}{A_{inj}/M}$$

S = Sphère 1 cc (Ø12 mm) centrée/ maxi

MTV = Volume Métabolique Tumoral
isocontour à 41% du voxel maximal

Point sur les mesures



FOIE DROIT
SUVmax pour une
sphère de Ø 3 cm

AORTE THORACIQUE
DESCENDANTE
SUVmax pour un cylindre de
Ø 1 cm et de hauteur 2 cm

Zoom : TMTV

- Avantages
 - Mesure volumétrique
 - S'affranchir des limites du SUV_{max}
 - Prometteur pour le pronostic, prédiction de la rechute et des effets secondaires
- Inconvénients
 - Pas de gold standard pour le seuil de MTV
 - Seuil (41 %, SUV_{max} à 4)
 - Semi-automatique
 - Chronophage en routine clinique
 - Pas toujours possible avec les logiciels actuels (proximité avec une structure hypermétabolique comme les reins, les uretères, fixation ostéo-médullaire, épanchements).

TMTV simple à calculer

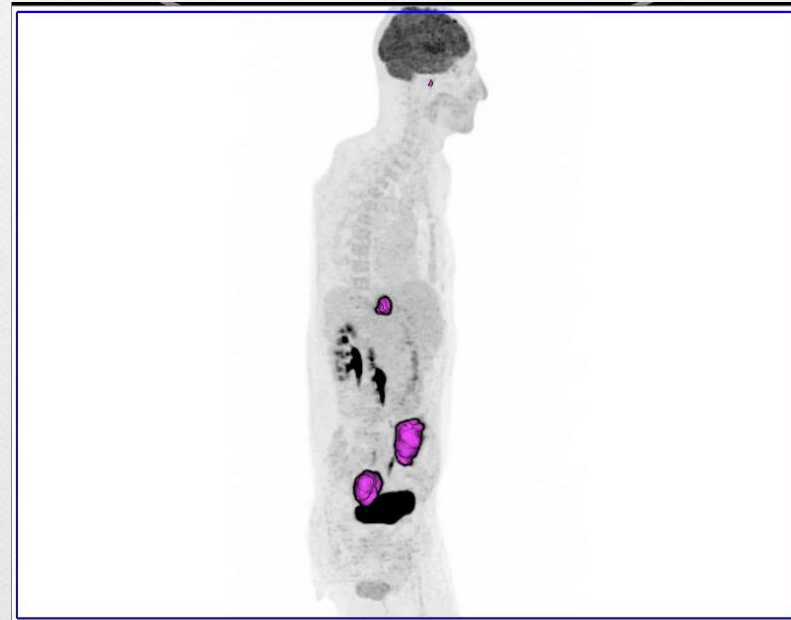
Outil de segmentation

5 minutes de ttt des images

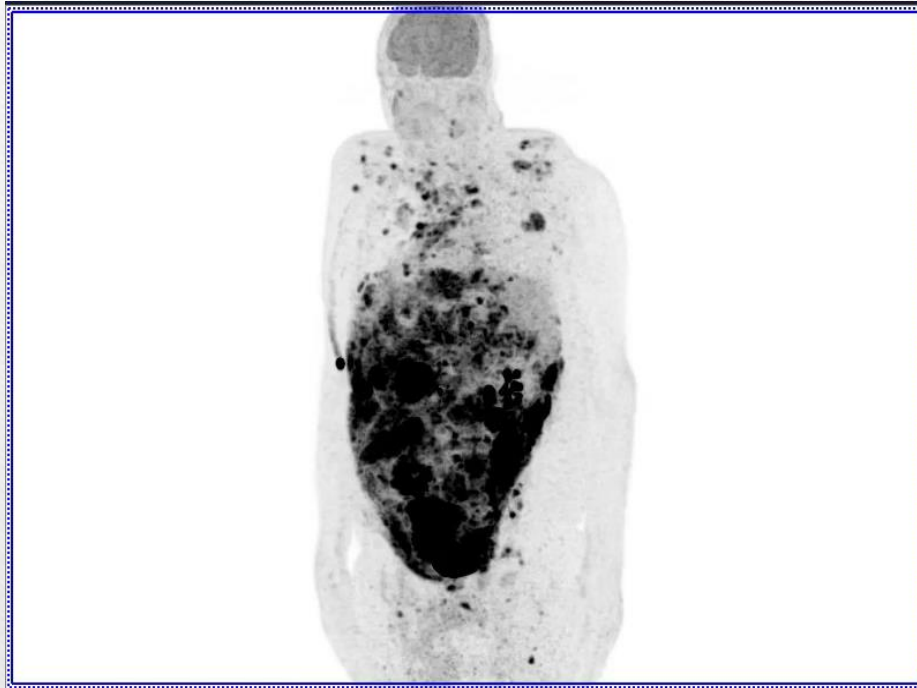


Résultat : MTV de 125 cm³

SUV_{max} à 39



MTV difficilement calculable



- Forte masse tumorale $>1500 \text{ cm}^3$
- SUVmax patient à 29
- Lésions disséminées – Stade IV
 - Atteinte digestive
 - Atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique
 - Atteinte péritonéale
 - Atteinte osseuse
 - Atteinte pulmonaire et pleurale

Fondamentaux d'un compte rendu d'examen TEP

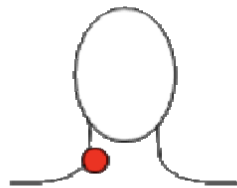
- Informations réglementaires sur l'identité du patient : Nom, prénom et date de naissance
- Nom du prescripteur
- Date de l'examen,
- Informations réglementaires machine : type d'appareil, mise en service de l'appareil, caractéristiques et numéro de série
- Informations réglementaires dosimétrie : médicament radiopharmaceutique, numéro de lot, dose injectée en MBq, problème lors de l'injection, dosimétrie TDM (DLP et CDTI).
- Glycémie lors de l'injection de l'examen
- Délai entre l'injection et l'acquisition des images
- Régions explorées

TEP baseline et attentes des hématologues

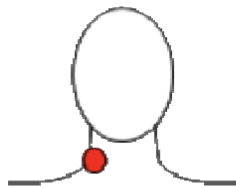
- Métriques par aire nodale
 - SUV_{max}
 - Taille de la plus grosse adénopathie
 - Préciser si masse Bulky
- Noter les atteintes extra-nodales et leur SUV_{max}
- TMTV en cm³ ou une approche qualitative
- Noter le gradient hépato-splénique
- Classification selon Ann Arbor
- Eventuellement site biopsiable
- Exemple de conclusion : TEP baseline montrant une atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique avec forte masse tumorale (TMTV à 300 cm³) sans atteinte extra-nodale. Stade III de la classification de Ann Arbor. SUV_{max} patient à 25.
- NB : Pas de score de Deauville au Baseline.

Classification Ann Arbor

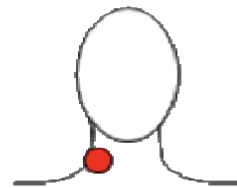
Stade I



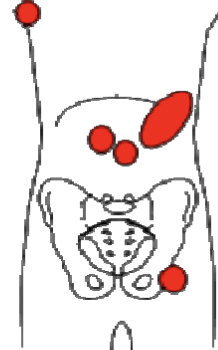
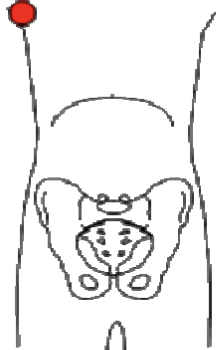
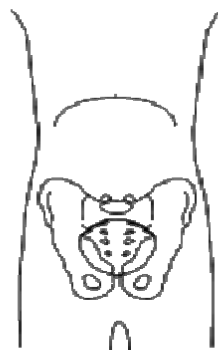
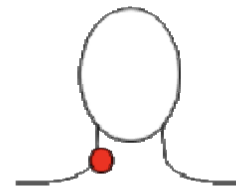
Stade II



Stade III



Stade IV



Classification d'Ann Arbor modifiée par Lugano

Stade	Atteinte ganglionnaire	Atteinte extra-ganglionnaire
Limité		
Stade I	Un ganglion ou un groupe de ganglions adjacents	Lésion extra-ganglionnaire unique sans atteinte ganglionnaire
Stade II	2 groupes ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme	Stade I ou II par l'extension ganglionnaire avec atteinte extra-ganglionnaire contiguë limitée
Stade II volumineux	Stade II comme ci-dessus avec maladie « volumineuse »	Non applicable
Avancé		
Stade III	Ganglions des 2 côtés du diaphragme Ganglions au-dessus du diaphragme avec atteinte de la rate	Non applicable
Stade IV	Atteinte ganglionnaire et extra-ganglionnaire non contiguë supplémentaire	Non applicable

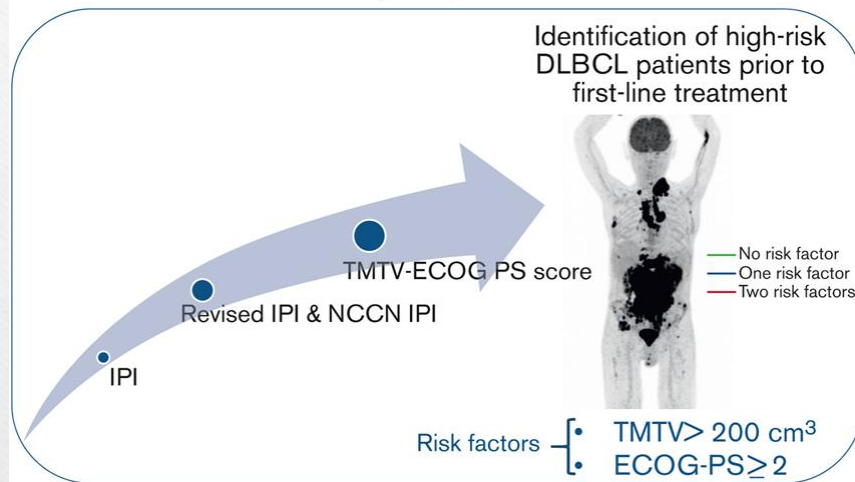
Les recommandations de Lugano sont applicables aux lymphomes ganglionnaires primitifs et également aux lymphomes diffus à grandes cellules extra-ganglionnaires primitifs.

L'amygdale, l'anneau de Waldeyer et la rate sont considérés comme des tissus ganglionnaires.

TEP baseline –Identifier les patients à haut risque

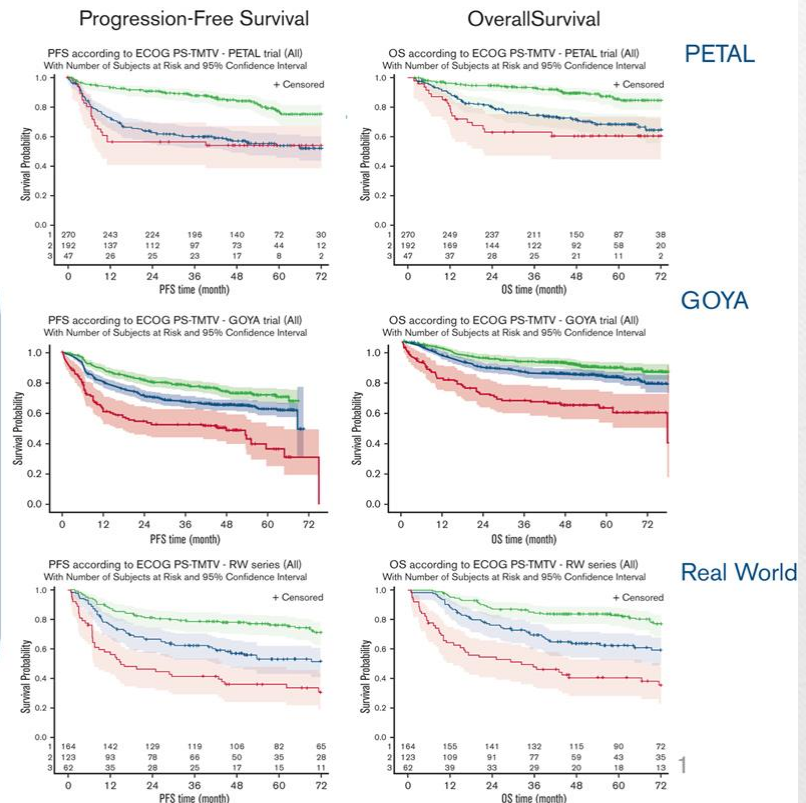
The score $\text{TMTV} > 220 \text{ cm}^3$ and $\text{ECOG PS} \geq 2$ prior to first line treatment is validated on 2174 DLBCL patients of all ages treated in clinical trials and real-world series

- This score associating tumor and patient characteristics prior to treatment performs better than IPI in these series
- TMTV/ECOG-PS score is easy and reproducible with the ComBat method



- This score reflects a step forward for identifying high-risk DLBCL prior to first line treatment

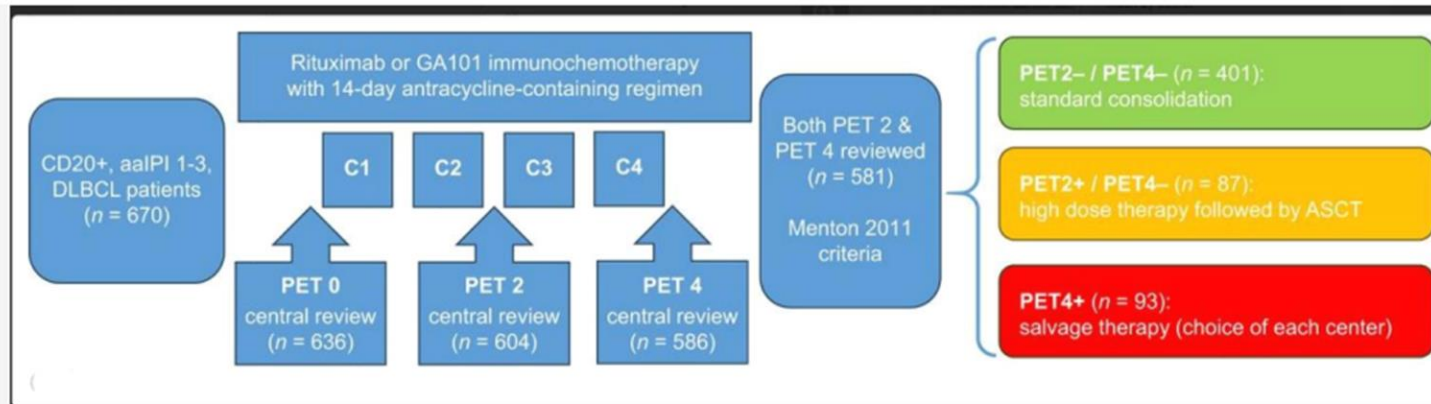
Estimated outcome prior to first line treatment according to the score $\text{TMTV} > 220 \text{ cm}^3$ and $\text{ECOG PS} \geq 2$



Evaluation de la réponse : TEP intermédiaire

- Cas 1 : interprétation selon l'échelle de Deauville
 - SUVmax baseline < 10
 - Sujet âgé, non candidat à une intensification de traitement
 - Formes localisées (stade 1 et 2)
 - Evaluation des rechutes
- Cas 2 : Patients candidats à une intensification selon le protocole Gained (traitement de première ligne des patients de moins de 65 ans).
 - Nécessité de comparer des examens réalisés dans le même centre TEP
 - SUVmax patient baseline et SUVmax patient C2 ou C4 (le site de la mesure n'est pas forcément le même).
 - ΔSUVmax

Evaluation de la réponse : Etude gained



Critères Gained

■ 2 Cures:

- négatif: $\Delta\text{SUVmaxPET0-2} > 66\%$
- Positif: $\Delta\text{SUVmaxPET0-2} \leq 66\%$

■ 4 Cures:

- Négatif: $\Delta\text{SUVmaxPET0-4} > 70\%$
- Positif: $\Delta\text{SUVmaxPET0-4} \leq 70\%$

Exceptions:

Si $\text{SUVmax baseline} < 10$
et/ou

$\text{SUVmax PET2/4} \geq 5$,
on utilise l'échelle de
Deauville classique

Steven Le Gouill et al., Blood, 2021

Itti et al., JNM 2023

Evaluation de la réponse : TEP intermédiaire

Critères Gained Simplifiés

■ 2 Cures:

- négatif: $\Delta\text{SUV}_{\text{maxPET0-2}} > 66\%$
- Positif: $\Delta\text{SUV}_{\text{maxPET0-2}} \leq 66\%$

■ 4 Cures:

- Négatif: $\Delta\text{SUV}_{\text{maxPET0-4}} > 70\%$
- Positif: $\Delta\text{SUV}_{\text{maxPET0-4}} \leq 70\%$

Exceptions:

Si SUV_{max} baseline < 10

on utilise l'échelle de
Deauville classique

$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$

Applications : C2/C4 Pour DLBCL Stade III-IV

Formule :

$$\Delta\text{SUV} = \frac{\text{SUV}_{\text{max}} \text{TEP}_0 - \text{SUV}_{\text{max}} \text{TEP}_2}{\text{SUV}_{\text{max}} \text{TEP}_0}$$

Limite :

* Si SUV_{max} baseline < 10 , revenir à Lugano

Validation of the $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ for Interim PET Interpretation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma on the Basis of the GAINED Clinical Trial

Emmanuel Itti¹, Paul Blanc-Durand¹, Alina Berriolo-Riedinger², Salim Kanoun², Françoise Kraeber-Bodéré³, Michel Meignan^{1†}, Elodie Gat⁴, Steven Le Goull⁵, René-Olivier Casasnovas⁶, and Caroline Bodec-Milin³

SCORE DE DEAUVILLE

- DEAUVILLE 1 : pas de fixation, pas de cible
- DEAUVILLE 2 : cible avec une fixation inférieure au BDF vasculaire médiastinal
- DEAUVILLE 3 : cible avec une fixation inférieure au SUVmax hépatique
- DEAUVILLE 1, 2 ou 3 : Réponse métabolique complète
- DEAUVILLE 4 :
 - Cible avec une fixation supérieure à moins de deux fois le SUVmax hépatique
 - Stabilité, Réponse métabolique partielle, Progression métabolique
- DEAUVILLE 5 :
 - Cible avec une fixation supérieure à 2 fois le SUVmax hépatique
 - Stabilité, Réponse métabolique partielle, Progression métabolique

SCORE DE DEAUVILLE



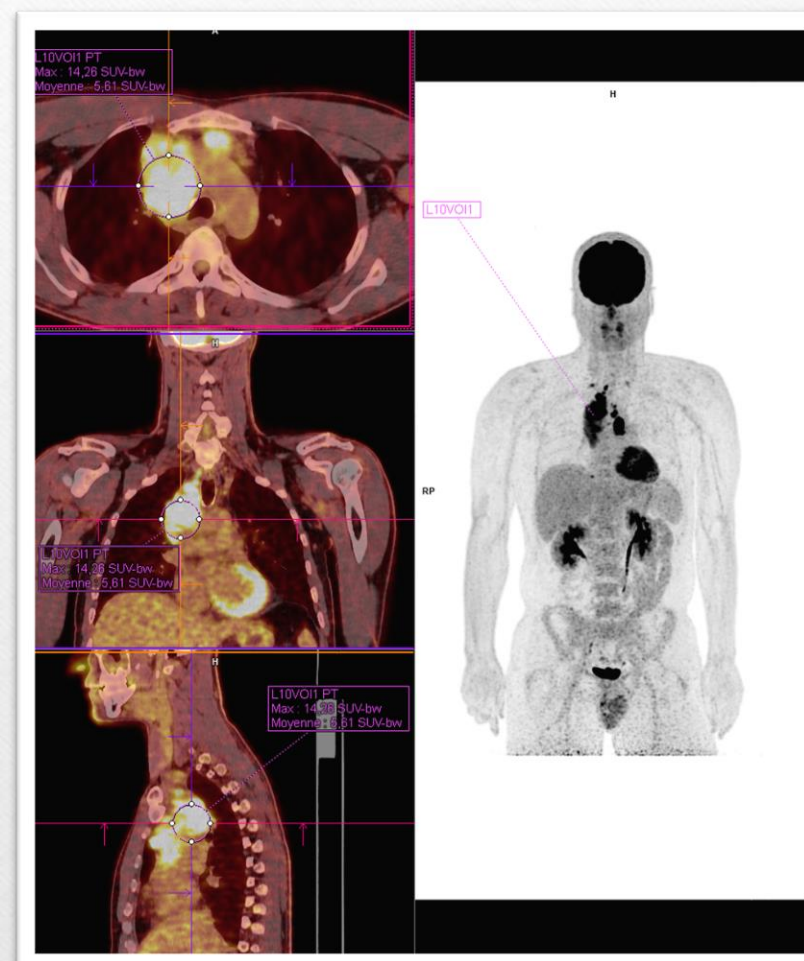
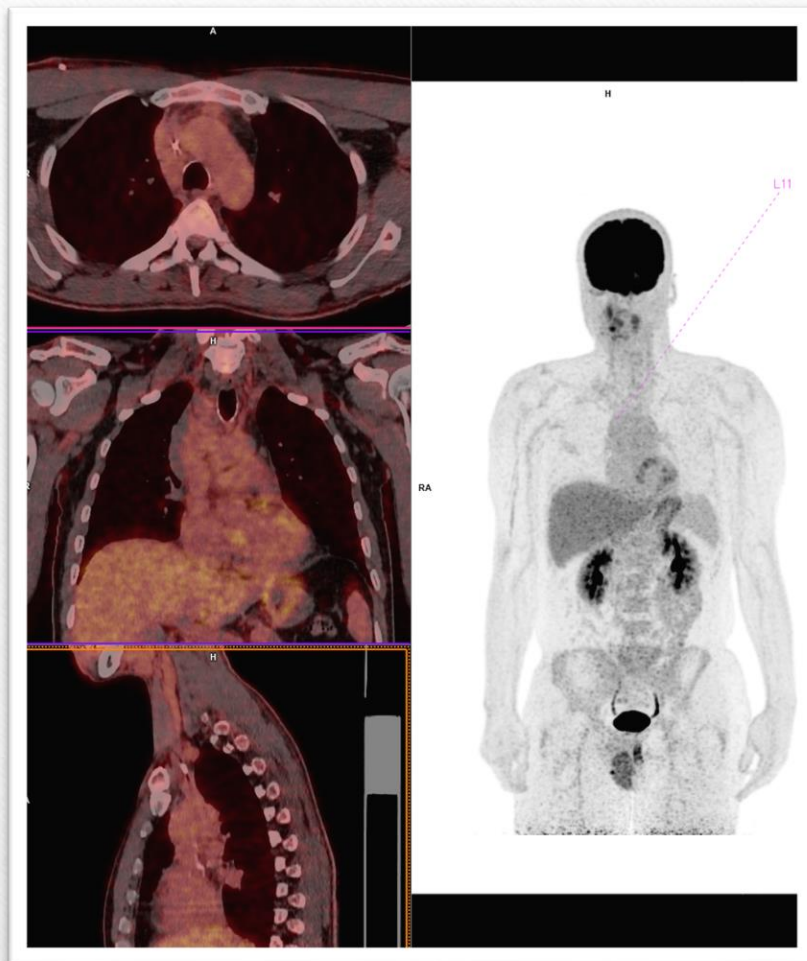
Compte rendu des TEP intermédiaires

- Cf. Fondamentaux
- *Prescripteur renseigne : TEP C2 ou C4 date de la dernière chimiothérapie, date injection de facteurs de croissance, les localisations du lymphome (exploration CTAP ou corps entier)*
- Noter la date du TEP baseline
- Noter pour chaque aire ganglionnaire atteinte un SUV_{max}
- Noter les aires extra-nodales atteintes et leur SUV_{max}
- Noter le gradient hépato-splénique
- Evaluation : SUV_{max} médiastin, SUV_{max} hépatique, Δ SUV_{max} patient)
- Exemple de conclusion : TEP C2 en faveur d'une réponse métabolique complète (DEAUVILLE2 ou Δ SUV_{max} >66%)

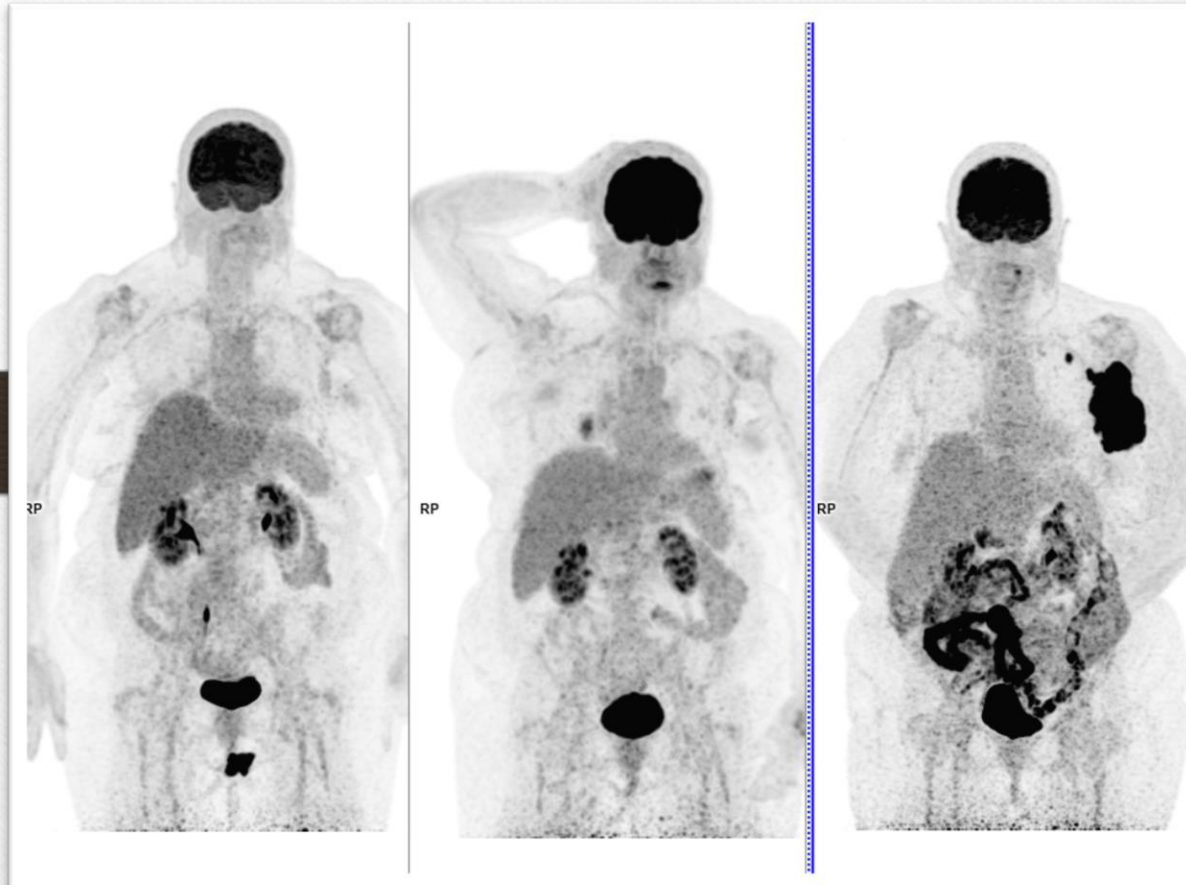
Compte rendu du TEP fin de traitement

- Cf. Fondamentaux
- *Prescripteur renseigne : TEP fin de traitement, date de la dernière chimiothérapie, date injections de facteurs de croissance, les localisations du lymphome (exploration CTAP ou corps entier)*
- Noter la date du TEP baseline
- Noter pour chaque aire ganglionnaire atteinte un SUV_{max}
- Noter les aires extra-nodales atteintes et leur SUV_{max}
- Noter le gradient hépato-splénique
- Evaluation : SUV_{max} médiastin, SUV_{max} hépatique, SUV_{max} patient
- Exemple de conclusion : TEP de fin de traitement en faveur d'une réponse métabolique complète selon LUGANO (DEAUVILLE 2)

Cas Clinique 1 : Lymphome B du médiastin



Cas clinique 2 : LBDGC localisé

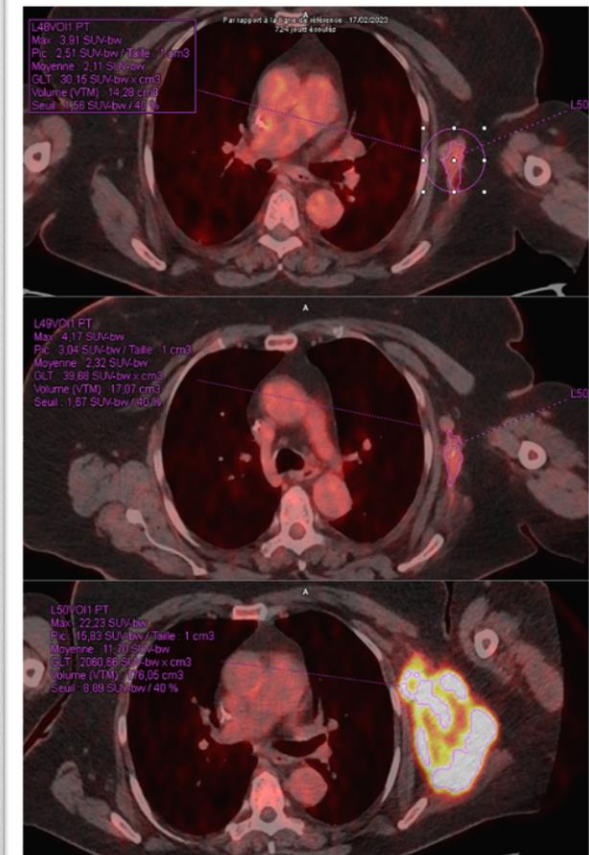


C4

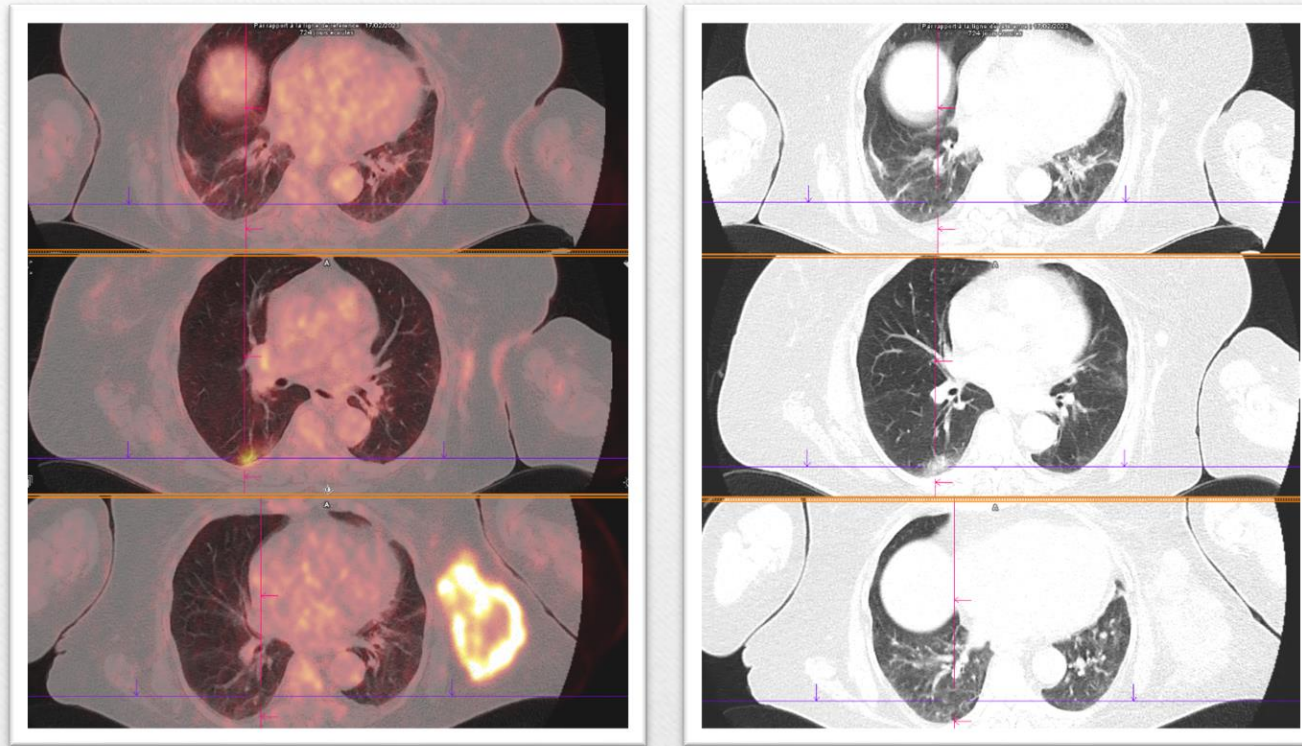
C2

Baseline

Atteinte axillaire gauche et rétro-claviculaire gauche

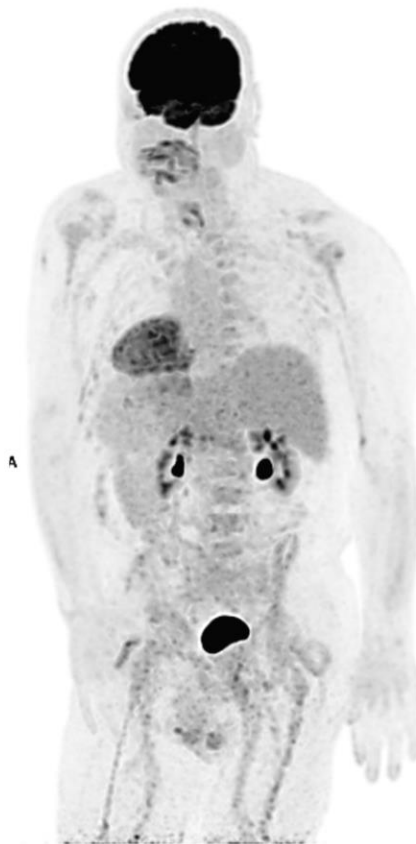


Cas clinique 2 : LBDGC localisé

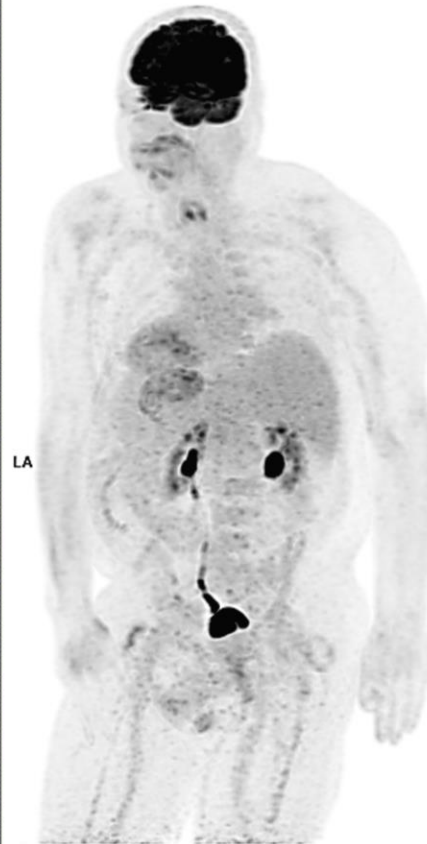


Atteinte infectieuse intercurrente au TEP C4. Fin de traitement DEAUVILLE 3- RMC

Cas clinique 3 : LBDGC stade III (RMC)



Fin de traitement

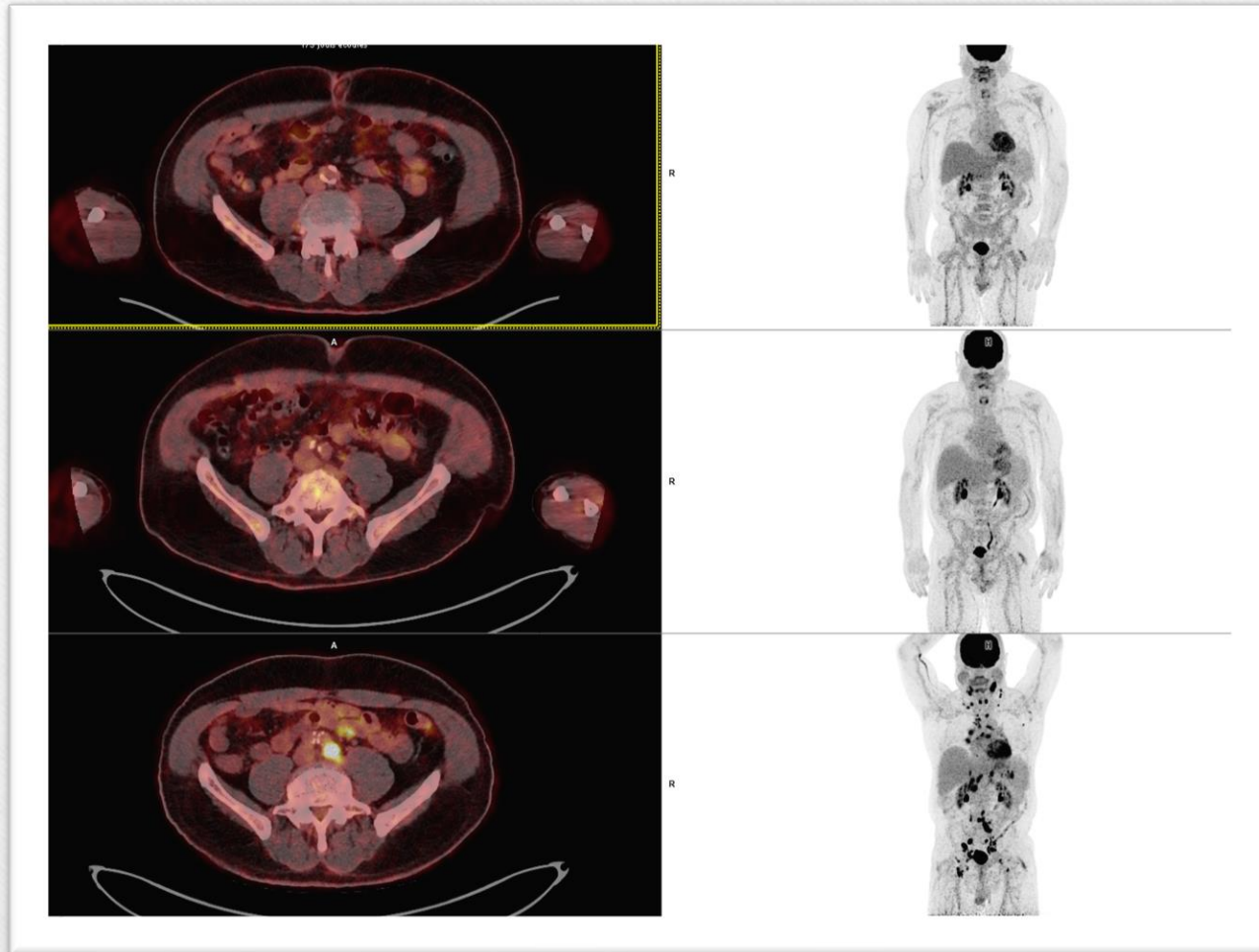


Intermédiaire

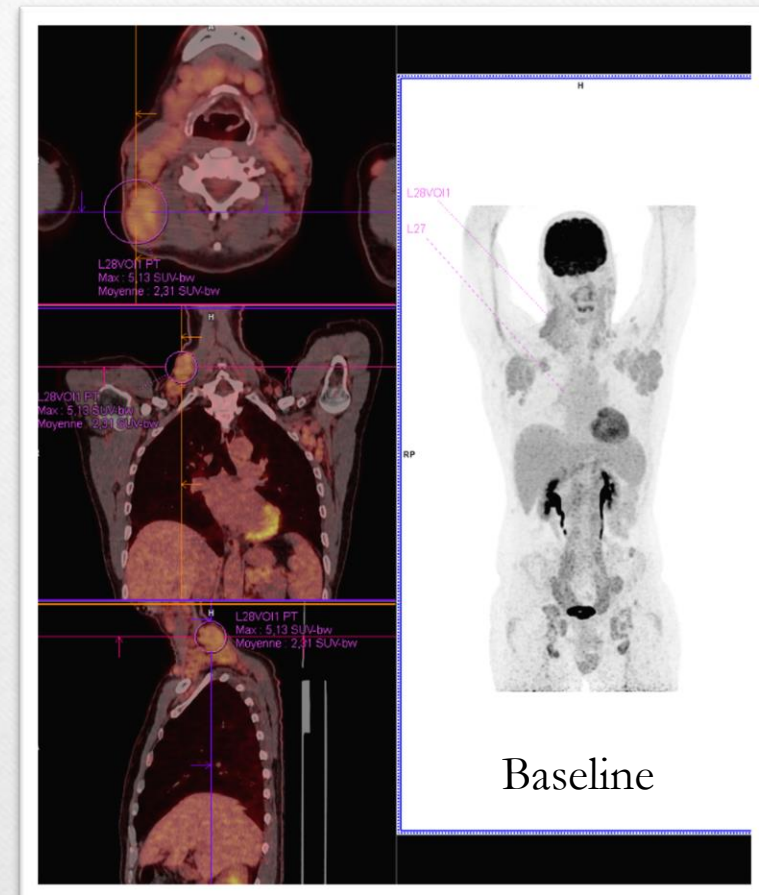
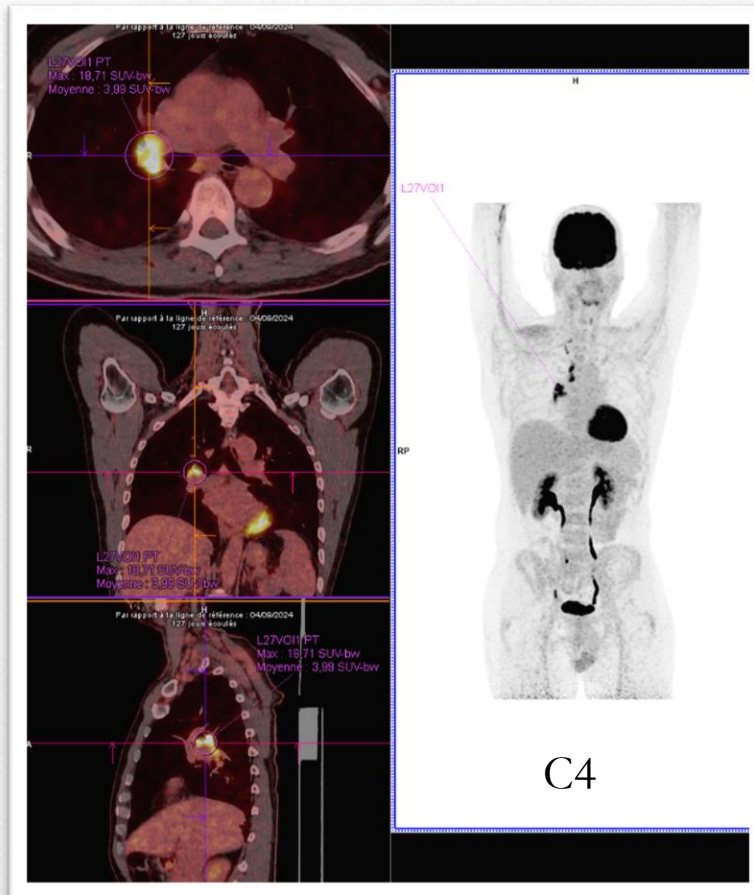


Baseline

Cas clinique 3 : LBDGC stade III (RMC)

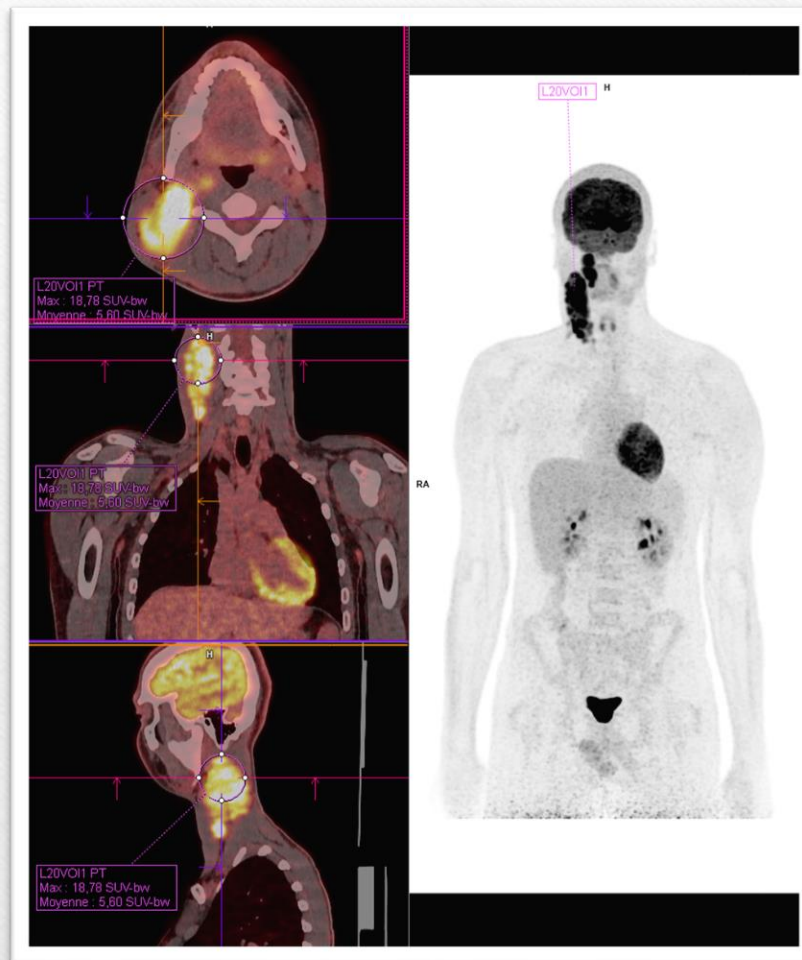
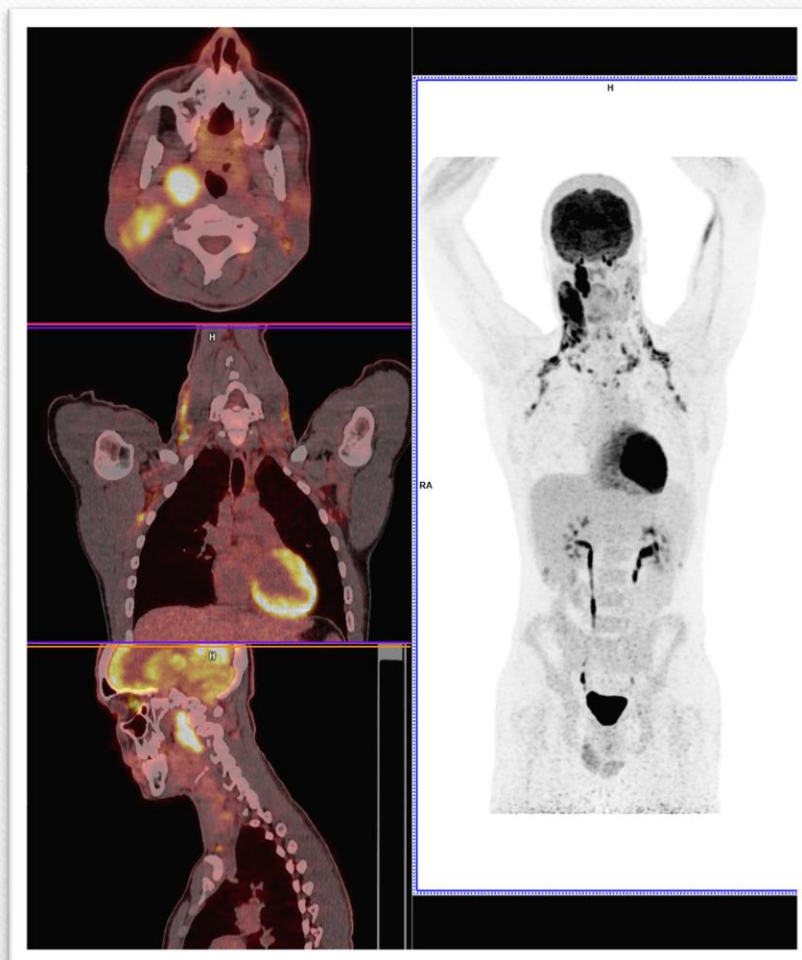


Cas clinique 4 : Réponse à C4 ?



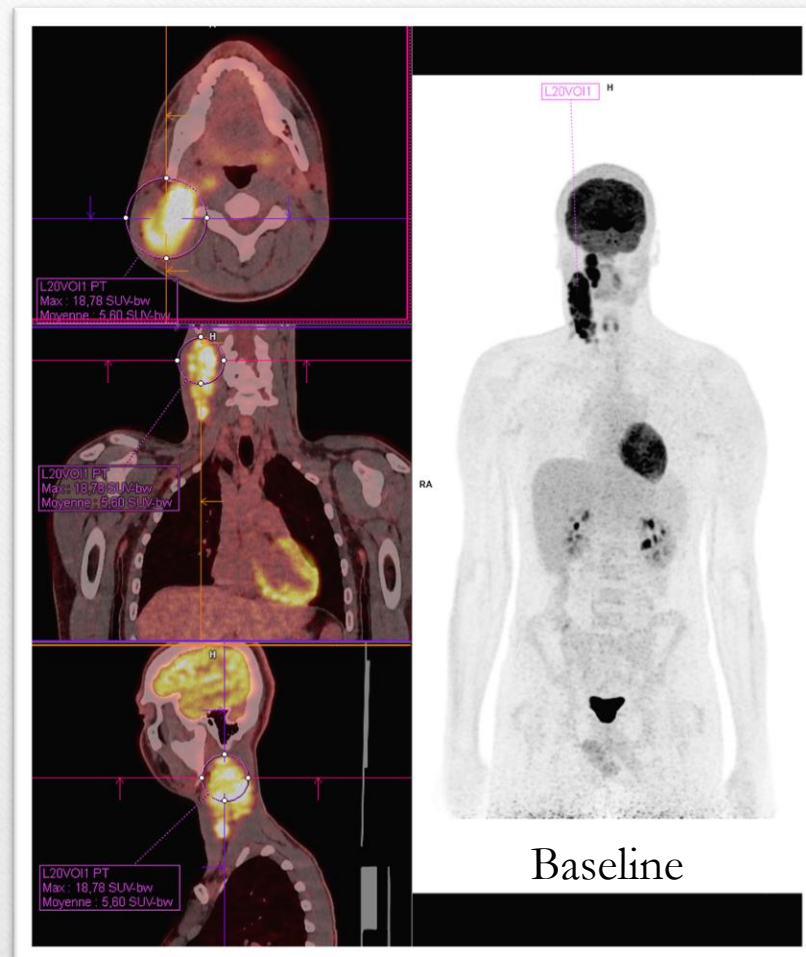
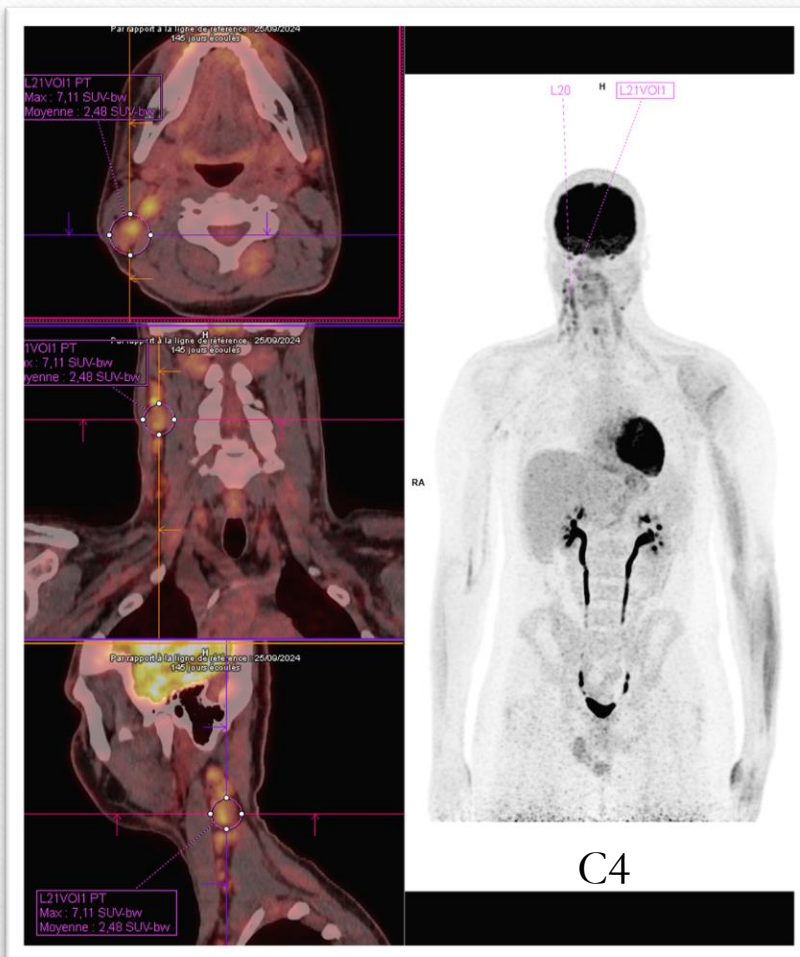
EBUS : loges 4R, 11 R : granulome. Pas de lymphome

Cas clinique 5 : Graisse Brune Baseline



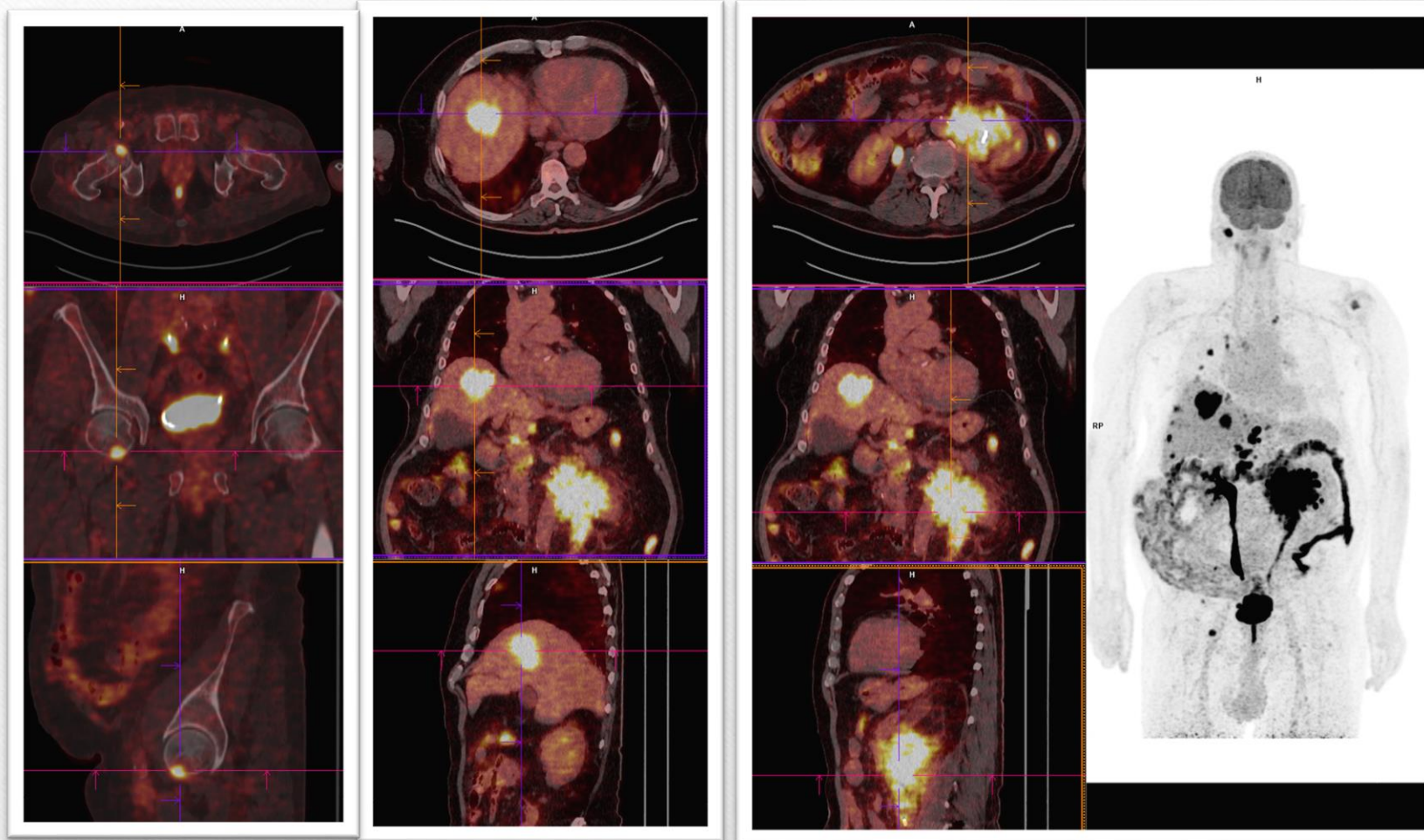
Bilan initial artéfacté par la graisse brune – Avlocardyl 1 heure avant examen –

Cas clinique 5 : TEP C4



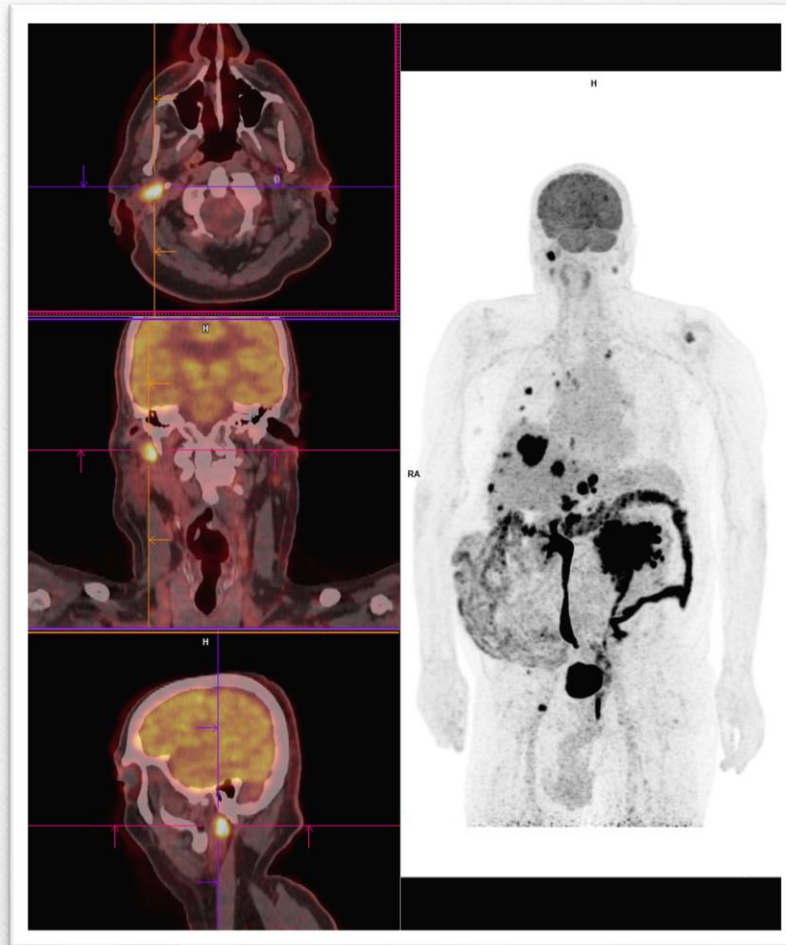
RMP : Deauville 4

Cas clinique 6 : LBDGC stade IV - baseline



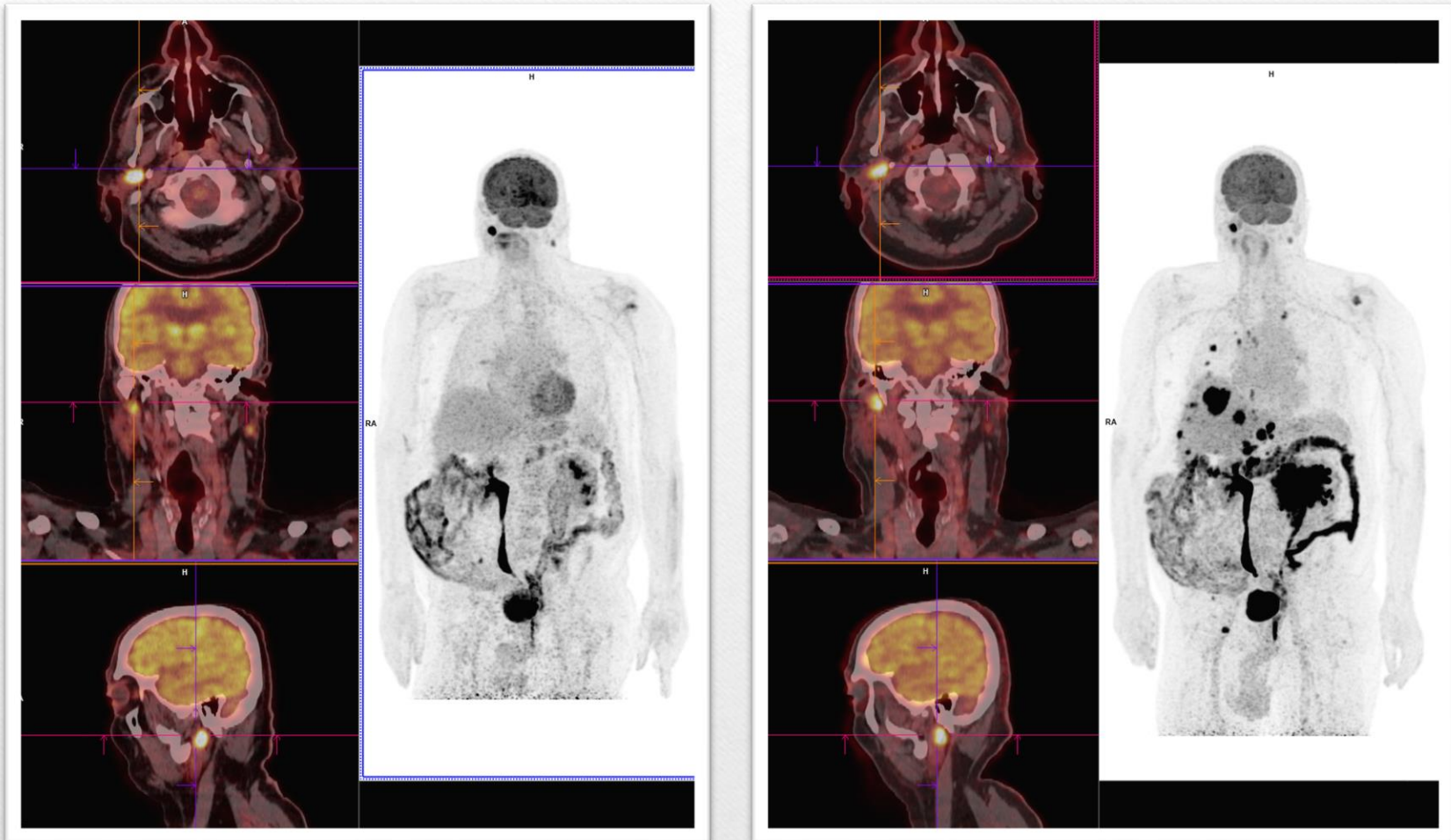
Atteinte hépatique, rénale, osseuse, ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique
Stade IV – SUVmax patient à 22

Cas clinique 6 : LBDGC stade IV - Baseline



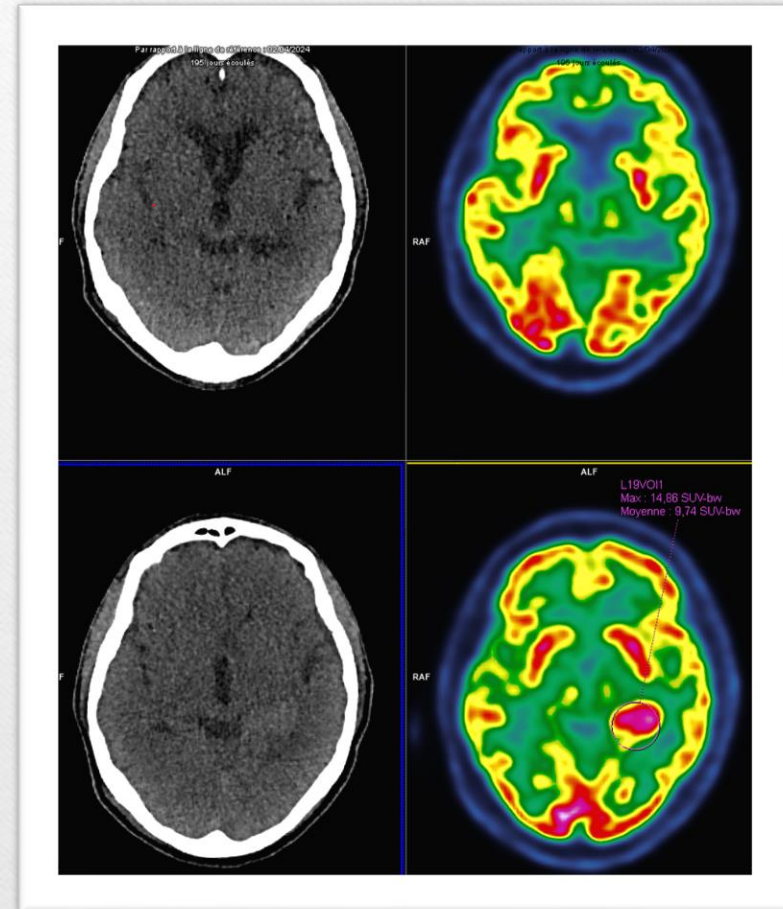
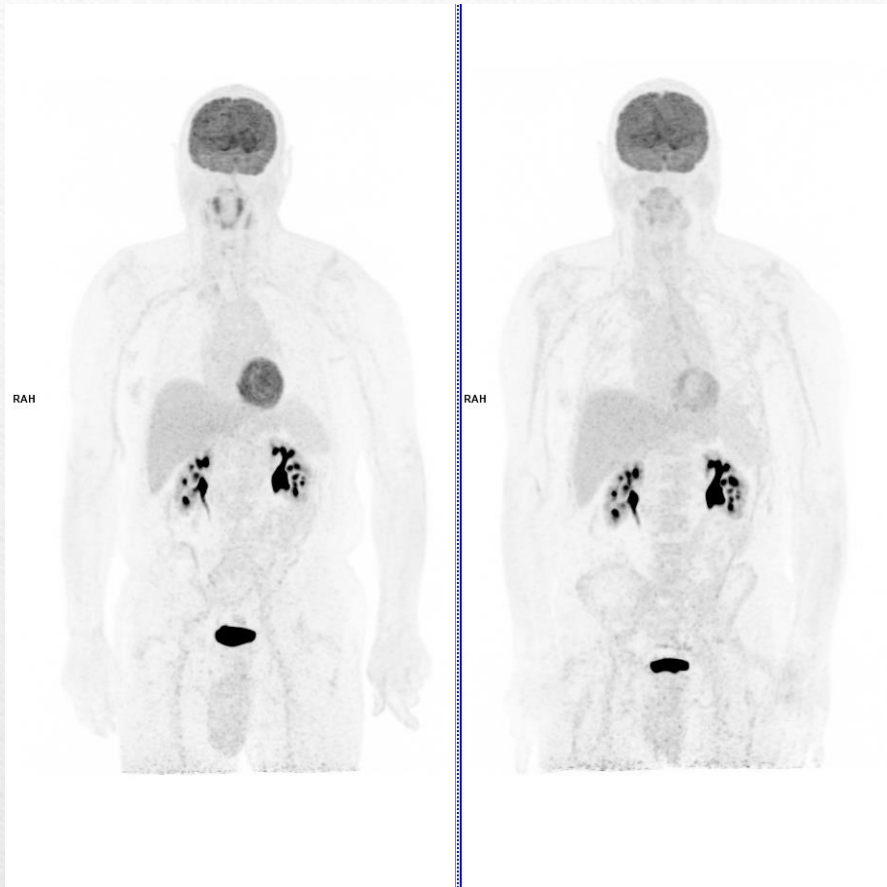
Atteinte hépatique, rénale, osseuse, ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique
Stade IV – SUVmax patient à 22

Cas clinique 6 : LBDGC stade IV – TEP C4 ?



Persistance d'un hypermétabolisme intra-parotidien (incidentalome) : RMC Deauville 3

Cas Clinique : particularité de l'atteinte cérébrale

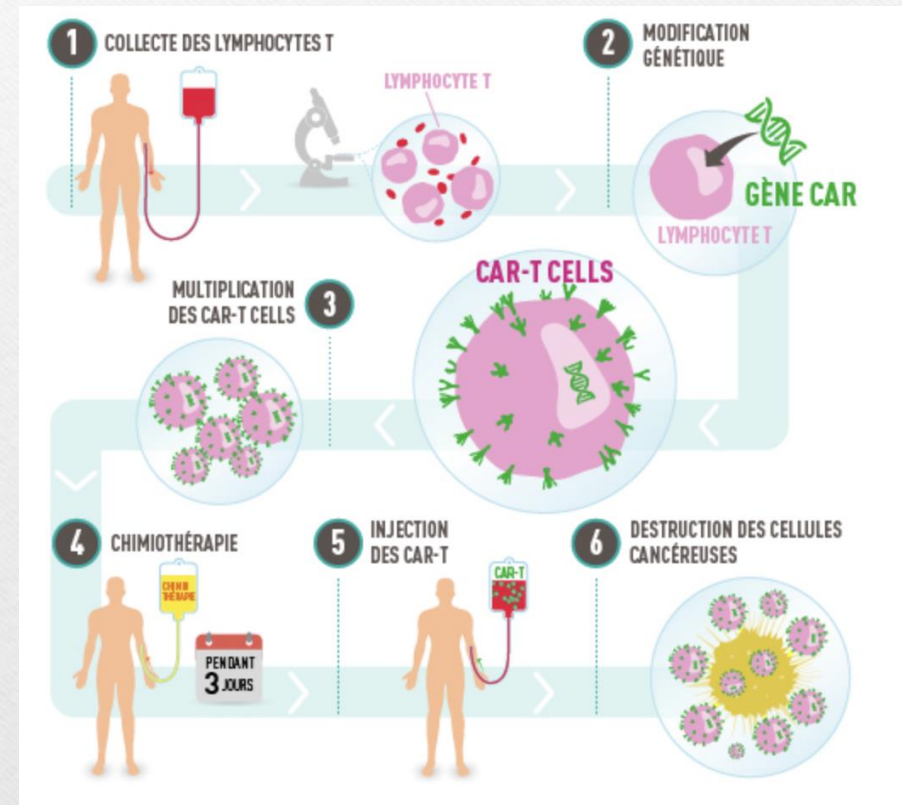


Fin
de
TTT

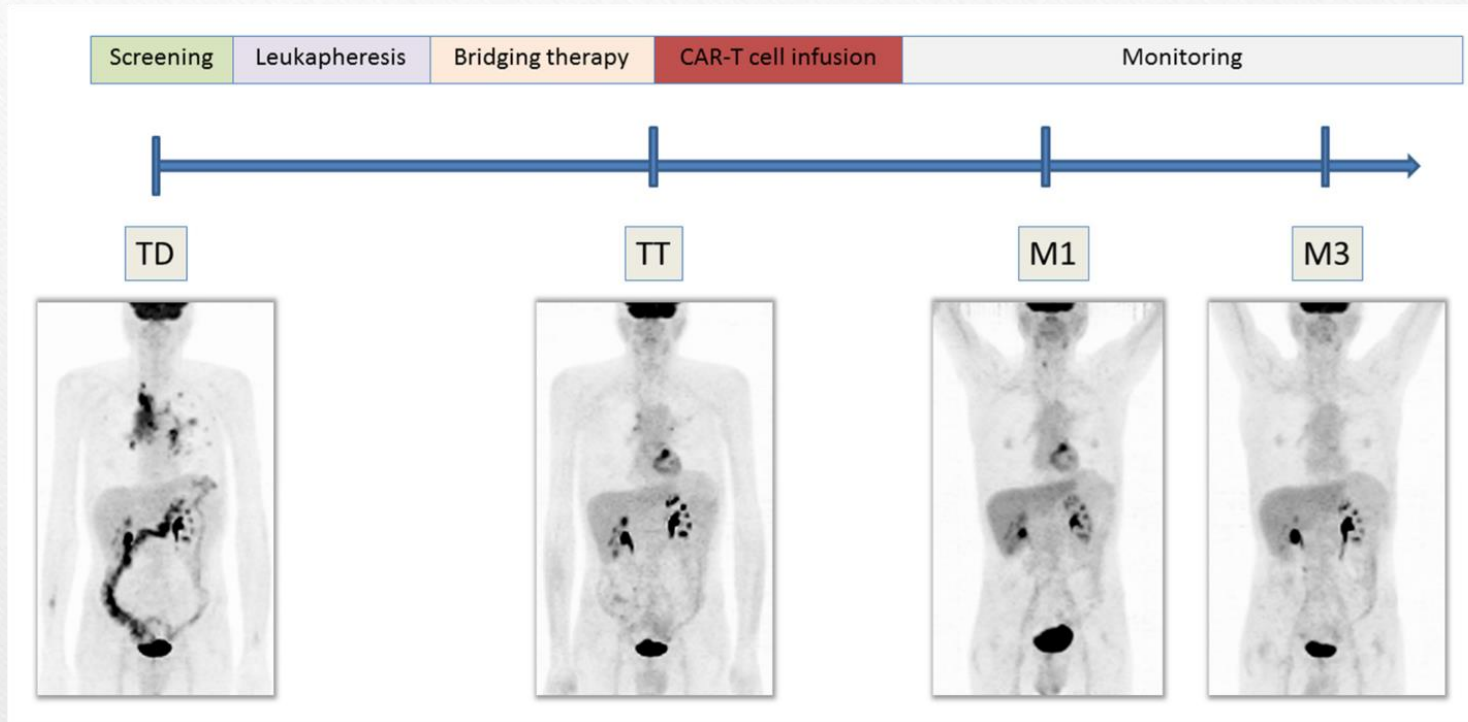
Baseline

CAR-T - Quand faire les TEP ?

- Baseline
- Après traitement d'attente (Bridging)
- M1 et M3
- Jusqu'à 12 – 18 mois ?



CAR-T - Quand faire les TEP ?



TEP screening et pré-CAR-T

- TEP screening
 - Sélection les patients pour la thérapie d'attente (Bridging)
 - Guider une nouvelle biopsie
 - Identifier les patients qui seront les meilleurs répondeurs
 - La TEP au FDG est la modalité d'imagerie de choix pour l'évaluation avant et après la thérapie par CAR-T.
- TEP pré-CART : importance de la réponse au traitement d'attente. Un SUVmax élevée et un MTV élevé lors de la TEP baseline prédisent de moins bons résultats.

TEP screening et pré-CAR-T

Prognostic Impact of ^{18}F -FDG PET/CT in Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells

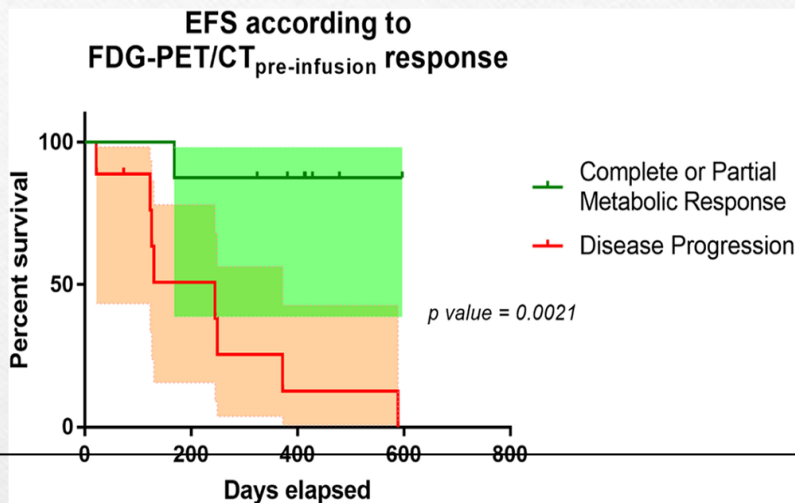
Sesques, Pierre MD^{*,†}; Tordo, Jérémie MD[‡]; Ferrant, Emmanuelle MD^{*}; Safar, Violaine MD^{*}; Wallet, Florent MD[§]; Dhomp, Anthony MD^{†,‡}; Brisou, Gabriel MD, PhD^{*,†}; Bouafia, Fadhela MD^{*}; Karlin, Lionel MD[†]; Ghergus, Dana MD[†]; Golfier, Camille MD^{*,†}; Lequeu, Hélène MD^{*}; Lazareth, Anne MD^{*}; Vercasson, Marlène MSc^{*}; Hospital-Gustem, Carole MSc^{*}; Schwiertz, Vêrane MD[‡]; Choquet, Marion MSc^{*}; Sujobert, Pierre MD, PhD^{†,‡,*,†}; Novelli, Silvana MSc, PhD[‡]; Mialou, Valérie MD^{*,†}; Hequet, Olivier MD^{*,†}; Carras, Sylvain MD, PhD^{†,‡}; Fouillet, Ludovic MD^{‡,†}; Lebras, Laure MD^{§§}; Guillermin, Yann MD^{§§}; Leyronnas, Cécile MD[‡]; Cavalieri, Doriane MD^{‡,†}; Janier, Marc MD, PhD[†]; Ghesquières, Hervé MD, PhD^{*,†,‡}; Salles, Gilles MD, PhD^{*,†,‡}; Bachy, Emmanuel MD, PhD^{*,†,‡}

Author Information 

Clinical Nuclear Medicine 46(8):p 627-634, August 2021. | DOI: 10.1097/RLU.00000000000003756

- $\Delta\text{MTV}_{\text{pré-CAR}}$ et $\Delta\text{TLG}_{\text{pré-CAR}}$ discriminants pour la PFS

TEP screening et pré-CAR-T



Prognostic value of FDG-PET/CT response for patient selection before chimeric antigen receptor-T-cells therapy in non-Hodgkin lymphoma

Clément Bailly, Thomas Carlier, Benoit Tessoulin, Thomas Gastinne, Françoise Kraeber-Bodere, Steven Le Gouill, Caroline Bodet-Milin

First published: 19 January 2022 | <https://doi.org/10.1002/hon.2965> | Citations: 4

- Importance d'un contrôle adéquat de la maladie avant la perfusion de cellules CAR-T (patients en réponse au Bridge)
- Valeur de la TEP au FDG_{pré-infusion} pour les prédictions de la survie et de la réponse chez les patients atteints de LNH en rechute ou réfractaire traités par cellules CAR-T.

TEP et CAR-T

Radiology

REVIEWS AND COMMENTARY • REVIEW

Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and Imaging Applications for Large B-Cell Lymphoma

Nicola Mulholland, MBBS, FRCP, FRCR, MA, MSc, MBA • Julie Chandra, MBBS, MA, MRCS, FRCR* • Robin Sanderson, FRCPath, PhD • Andrea Kubnl, FRCPath, PhD*

From the Departments of Radiology (N.M., J.C.) and Hematology (R.S., A.K.), King's College Hospital NHS Foundation Trust, Denmark Hill, London SE5 9RS, United Kingdom. Received June 13, 2022; revision requested August 8; revision received January 30, 2023; accepted February 3. **Address correspondence to** J.C. (email: julie.chandra@nhs.net).

* N.M. and J.C. contributed equally to this work.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

Radiology 2023; 307(5):e221362 • <https://doi.org/10.1148/radiol.221362> • Content code: **HP**

TEP et CAR-T

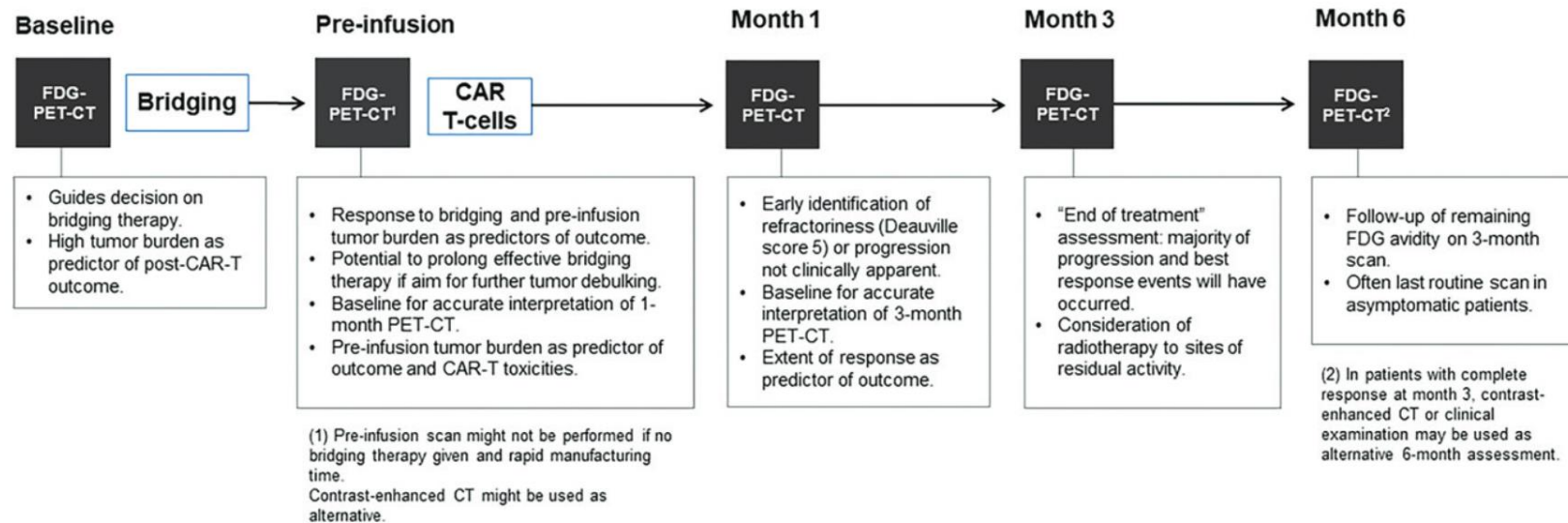


Figure 2: Illustration of points for assessment at fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT in chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy (CAR-T). The assessment points are as follows: baseline (establish CAR T-cell therapy indicated for relapsed or refractory disease); before lymphodepletion (pre-infusion; if delayed since baseline); and after infusion at 1 month, 3 months, and 6 months.

TEP et CAR-T

Role of FDG PET/CT in Patients With Lymphoma Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Current Concepts

Vanessa Murad, MD¹, Andres Kohan, MD, MHSc¹, Claudia Ortega, MD¹, Anca Prica, MD², Patrick Veit-Haibach, MD¹, Ur Metser, MD¹

Nuclear Medicine • Review

Keywords

chimeric antigen, non-Hodgkin lymphoma, patient outcome assessments, PET/CT

Submitted: Sep 22, 2023

Revision requested: Oct 10, 2023

Revision received: Nov 5, 2023

Accepted: Nov 22, 2023

First published online: Dec 6, 2023

Version of record: Mar 6, 2024

The authors declare that there are no disclosures relevant to the subject matter of this article.

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a cellular therapy in which the patient's T cells are enhanced to recognize and bind to specific tumor antigens. CAR T-cell therapy was initially developed for the treatment of leukemia, but its current main indication is the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. FDG PET/CT plays a fundamental role in the diagnosis, staging, therapy response assessment, and recurrence evaluation of patients with metabolically active lymphoma. Consistent with the examination's role in lymphoma management, FDG PET/CT is also the imaging modality of choice to evaluate patients before and after CAR T-cell therapy, and evidence supporting its utility in this setting continues to accumulate. In this article, we review current concepts in CAR T-cell therapy in patients with lymphoma, emphasizing the critical role of FDG PET/CT before and after therapy. A framework is presented that entails performing FDG PET/CT at four time points over the course of CAR T-cell therapy: pretherapy at baseline at the time of decision to administer CAR T-cell therapy and after any bridging therapies and posttherapy 1 and 3 months after infusion. PET parameters assessed at these time points predict various patient outcomes.

Facteurs prédictifs de progression précoce après CAR-T dans le LBDGC réfractaire ou en rechute

Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

Laetitia Vercellino,^{1,4} Roberta Di Blasi,^{2,4} Salim Kanoun,⁵ Benoit Tessoulin,^{4,6} Cedric Rossi,⁷ Maud D'Aveni-Piney,^{8,9} Lucie Obéric,¹⁰ Caroline Bodel-Milin,¹¹ Pierre Bories,¹⁰ Pierre Olivier,¹² Ingrid Lafon,⁷ Alina Berniolo-Riedinger,¹³ Eugenio Galli,² Sophie Bernard,² Marie-Thérèse Rubio,^{4,9} Céline Bossard,¹⁴ Veronique Meignin,¹⁵ Pascal Merlet,¹ Pierre Feugier,^{6,16} Steven Le Gouil,⁴ Loïc Ysebaert,³ Olivier Casasnovas,⁷ Michel Meignan,¹⁷ Sylvie Chevret,¹⁸ and Catherine Thieblemont^{2,19}

¹Department of Nuclear Medicine and ²Department of Hemato-Oncology, Saint-Louis Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ³Department of Nuclear Medicine, Oncopôle, Toulouse, France; ⁴Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Nantes, Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Dieu, Nantes, France; ⁵INSERM, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers (CRCINA), Nantes, France; ⁶Faculté de Médecine, Université de Nantes, Nantes, France; ⁷Hématologie, CHU Dijon, INSERM Unité Mixte de Recherche (UMR) 1231, Dijon, France; ⁸Department of Hematology, Brabois Hospital, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Nancy, France; ⁹CNRS UMR 7563, Biopôle de l'Université de Lorraine, Vandœuvre les Nancy, France; ¹⁰Department of Hematology, Oncopôle, CHU Toulouse, Toulouse, France; ¹¹Department of Nuclear Medicine, CHU Nantes, Nantes, France; ¹²Department of Nuclear Medicine, CHU Brabois, Nancy, France; ¹³Department of Nuclear Medicine, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France; ¹⁴Department of Pathology, CHU Nantes, Nantes, France; ¹⁵Department of Pathology, AP-HP, Saint-Louis Hospital, Paris, France; ¹⁶INSERM 1256, Université de Lorraine, Nancy, France; ¹⁷LYSA Imaging, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Université Paris Est Créteil (SUPEC), Créteil, France; ¹⁸AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Service Biostatistiques, France-Paris University-Paris Diderot, Paris, France; and ¹⁹Unit NF-κB, Différenciation et Cancer, Université de Paris, Paris, France

Key Points

- Forty-nine percent of relapses after CAR T-cell treatment in relapsed/refractory DLBCL occur within the first month.
- Risk factors for early progression are extra-nodal sites ≥ 2 , increased CRP, and high TMTV at the time of treatment.

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy has emerged as an option for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas that have failed 2 lines of therapy. Failures usually occur early after infusion. The purpose of our study was to identify factors that may predict failure, particularly early progression (EP), within the first month after infusion. Characteristics of 116 patients were analyzed at the time of decision (TD) to use commercial CAR (axicabtagene ciloleucel, $n = 49$; tisagenlecleucel, $n = 67$) and at the time of treatment (TT), together with total metabolic tumor volume (TMTV) at TT. With a median follow-up of 8.2 months, 55 patients failed treatment; 27 (49%) were early progressors. The estimated 12-month progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 47.2% (95% confidence interval [CI], 38.0-58.6) and 67.0% (95% CI, 57-79), respectively. Univariate analyses for PFS and OS identified Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≥ 2 , stage III/IV disease, extranodal (EN) sites ≥ 2 , elevated lactate dehydrogenase (LDH), increased C-reactive protein (CRP), high International Prognostic Index at TD and at TT, as well as increased CRP, bulky mass, and high TMTV at TT, as risk factors. Multivariate analyses for PFS, EP, and OS identified elevated LDH and EN sites ≥ 2 at TD and the same predictors at TT (ie, increased CRP, EN sites ≥ 2 , and TMTV > 80 mL). In summary, risk factors identified for early progression at TD and at TT were EN involvement (≥ 2 sites) and lymphoma burden (LDH, TMTV).

**TMTV
>80cm³ et
 ≥ 2 sites
extra-nodal**



blood advances

24 NOVEMBER 2020 • VOLUME 4, NUMBER 22

Facteurs prédictifs de progression précoce après CAR-T dans le LBDGC réfractaire ou en rechute

TMTV >80cm³ et ≥ 2 sites extra-nodal

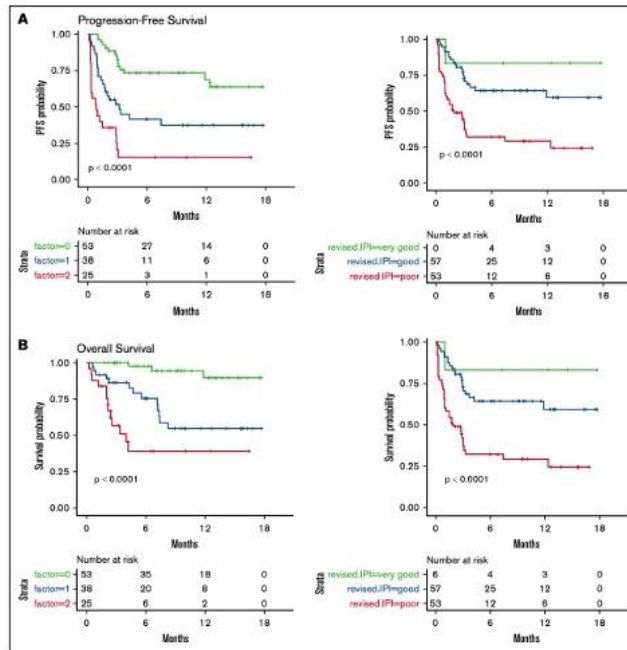


Figure 2. PFS and OS considering 3 groups of patients (ie, patients with EN sites ≥2 and TMTV >80 mL, those presenting neither of these parameters, or those presenting only 1 parameter compared with discrimination by the R-IP). Our model is able to differentiate 3 well-balanced groups with equivalent performance. (A) PFS. (B) OS.



TEP M1 CAR-T

Table 2: Studies of More Than 10 Patients after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Evaluating the Prognostic Impact of Early PET/CT Imaging-based Response Assessment

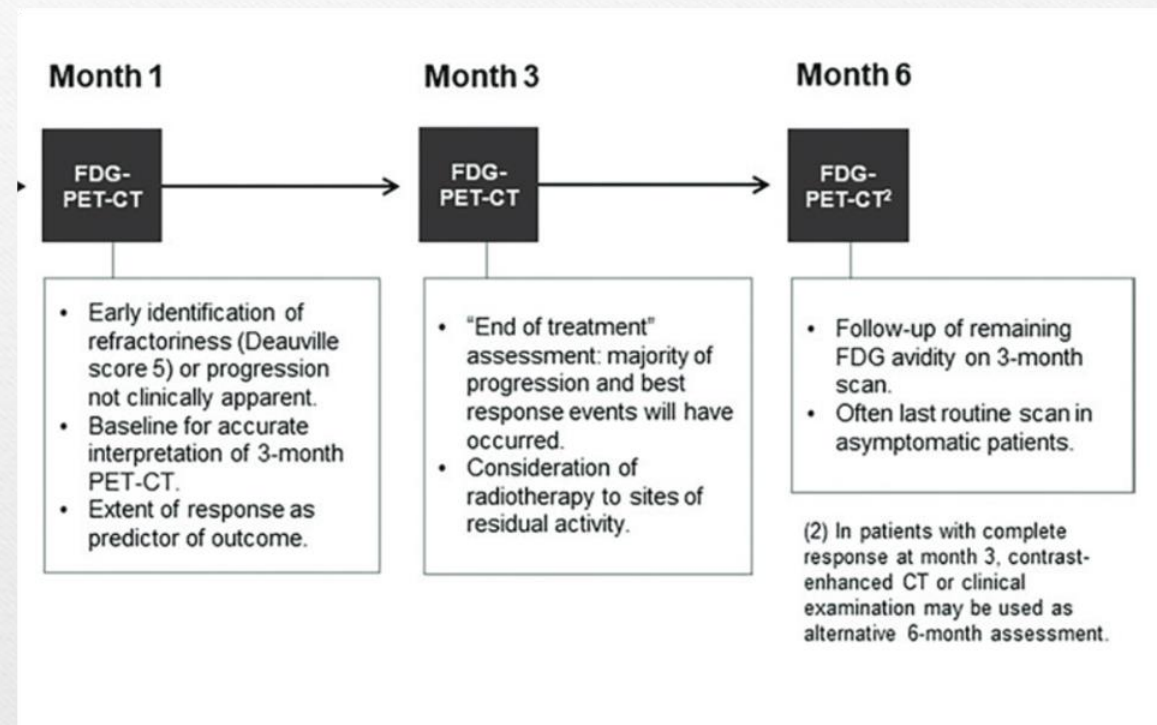
Response Metric	Analysis Set Details	Result
Deauville score at 1 month (Crombie et al; 19)	158 patients with partial response or stable disease at 1 month; multicenter, retrospective	Deauville score 1–3 vs 4 vs 5 associated with PFS in univariable analysis. Deauville score 5 at 1 month associated with higher relapse risk in multivariable analysis
Deauville score at 1 month (Kuhnl et al; 18)	130 patients with partial response at 1 month; multicenter, retrospective	Deauville score at 1 month associated with risk of early progression, PFS and OS. Time to relapse: HR of 3.0 (95% CI: 1.4, 6.6) for Deauville score 3–4 and 19.8 (95% CI: 7.8, 49.7) for score 5 vs 1–2. Deauville categories were independent predictors at multivariable analysis
Deauville score at 1 month (Galtier et al; 62)	133 patients; all evaluable patients; multicenter, retrospective	No differences between Deauville score 1–3 vs 4 at 1-y PFS. Deauville score of 5 at 1 month had inferior 1-y PFS of 11.3%
Deauville score and change in SUV_{max} at 1 month (Cohen et al; 16)	44 patients; single center, retrospective	Deauville score > 3 at 1 month was associated with shorter OS (median, 7.9 month vs NR; $P < .01$). Change in $SUV_{max} \leq 66\%$ at 1 month vs baseline was associated with worse OS ($P = .02$)
SUV_{max} at 1 month; (Lutfi et al; 63)	24 patients with partial response at 1 month; single center, retrospective	Lower SUV_{max} at 1 month in patients with partial response who subsequently converted into complete response vs patients with partial response who later progressed ($P = .04$)
SUV_{max} at 1 month (Breen et al; 64)	28 patients with partial response/stable disease at 1 month; Axi-cel only; single center, retrospective	Higher SUV_{max} at 1 month associated with increased risk of subsequent progression and death (HR, 3.63; 95% CI: 1.13, 11.66; $P = .03$ at univariable analysis)
SUV_{max} at 1 month (Sesques et al; 32)	72 patients; multicenter, retrospective	SUV_{max} at 1 month ≥ 14 associated with worse OS at multivariable analysis ($P < .001$)
SUV_{max} at 1 month (Al Zaki et al; 65)	50 patients with partial response/stable disease at 1 month; single center, retrospective	13 (26%) of patients with partial response or stable disease at 1 month converted to complete response, associated with lower SUV_{max} at 1 month ($P < .001$ at univariable analysis)

Note.—Axi-cel = axicabtagene ciloleucel, HR = hazard ratio, NR = not reached, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, SUV_{max} = maximum standardized uptake value.

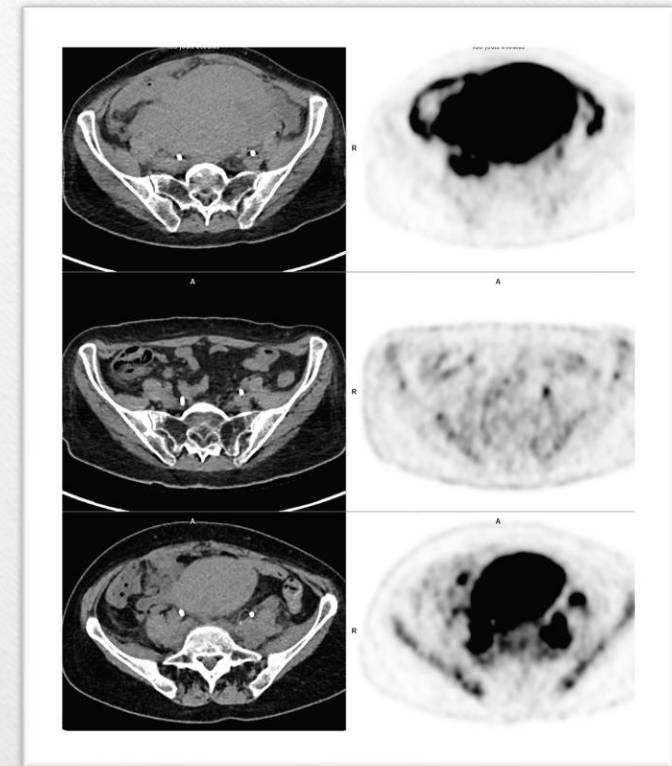
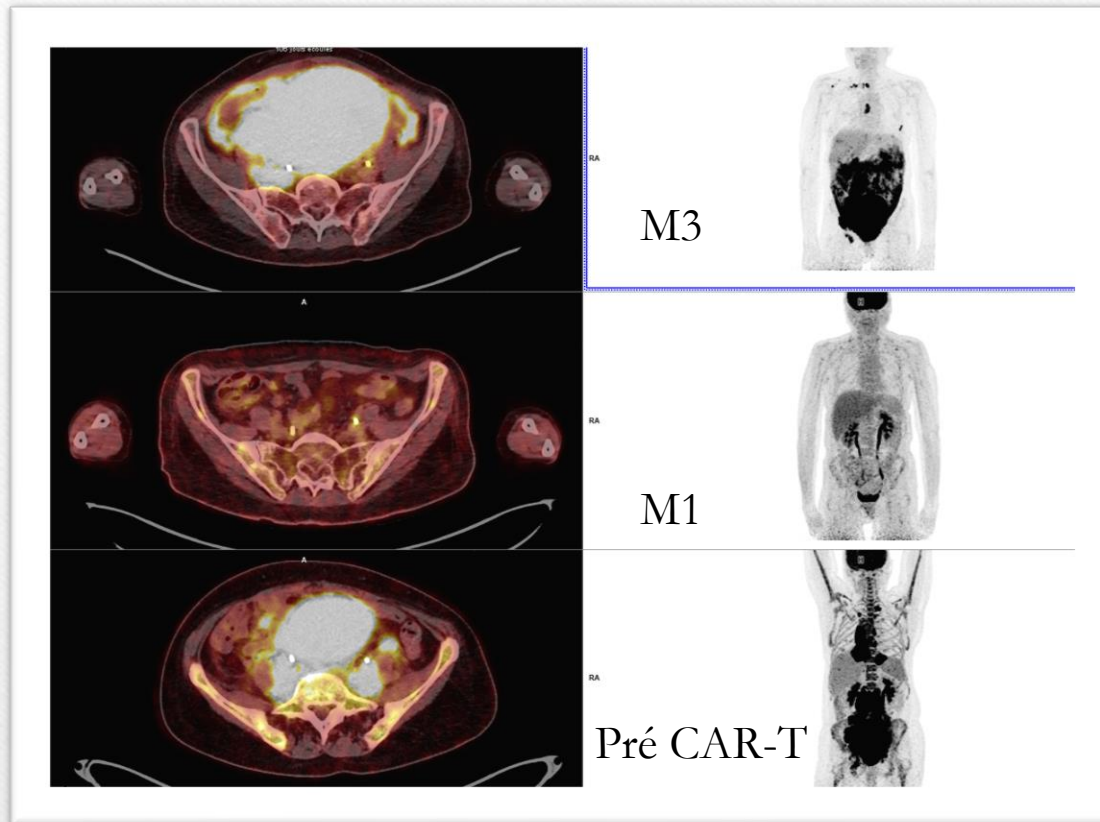
TEP M1 post CAR-T

- Critères d'interprétation : Pas de standard
- SUVmax et Score de Deauville
- Réponses défavorables
 - Deauville 4 et 5
 - $\Delta\text{SUVmax} < \text{à } 66\%$
- TEP M1 post-CAR-T défavorable prédit fortement une survie globale courte.
- TEP M1 (Deauville 1 et 2) : Excellents résultats à long terme.
- TEP M1(Deauville 4) : Risque de 31 % de rechute précoce.
- Cut-off SUVmax à 10 : 86% des patients qui ont SUVmax supérieur à 10 vont progresser versus 36% avec un SUV max inférieur à 10
- Cut-off SUVmax à 14
- SUVmax et MTV bas meilleur pronostic

Intérêt des TEP M1, M3 et M6 post-CAR-T

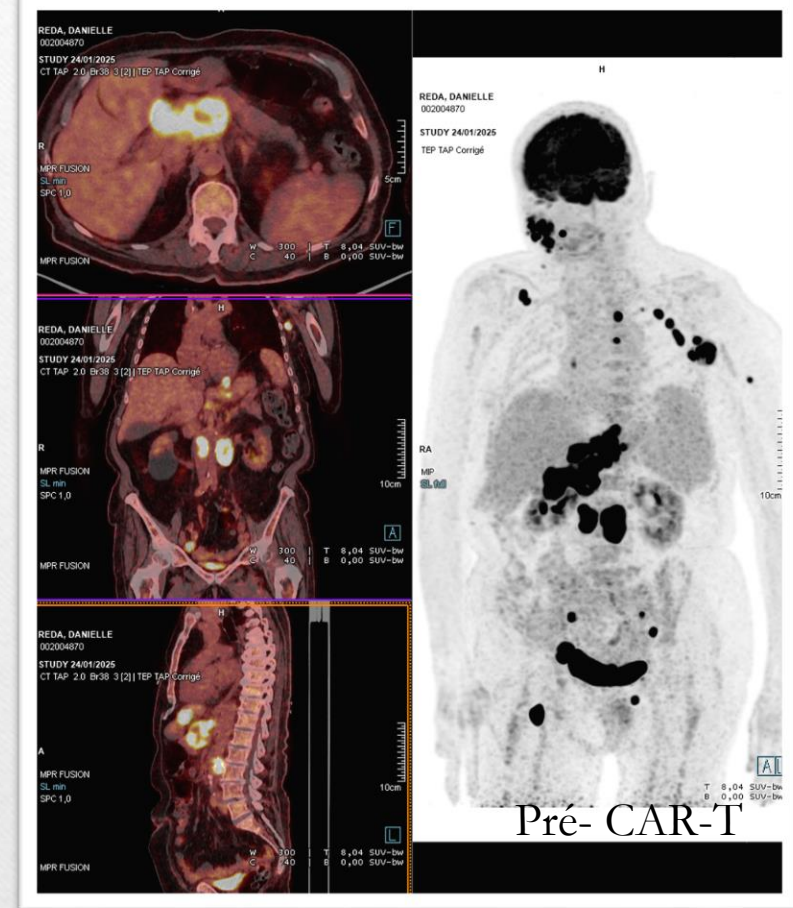
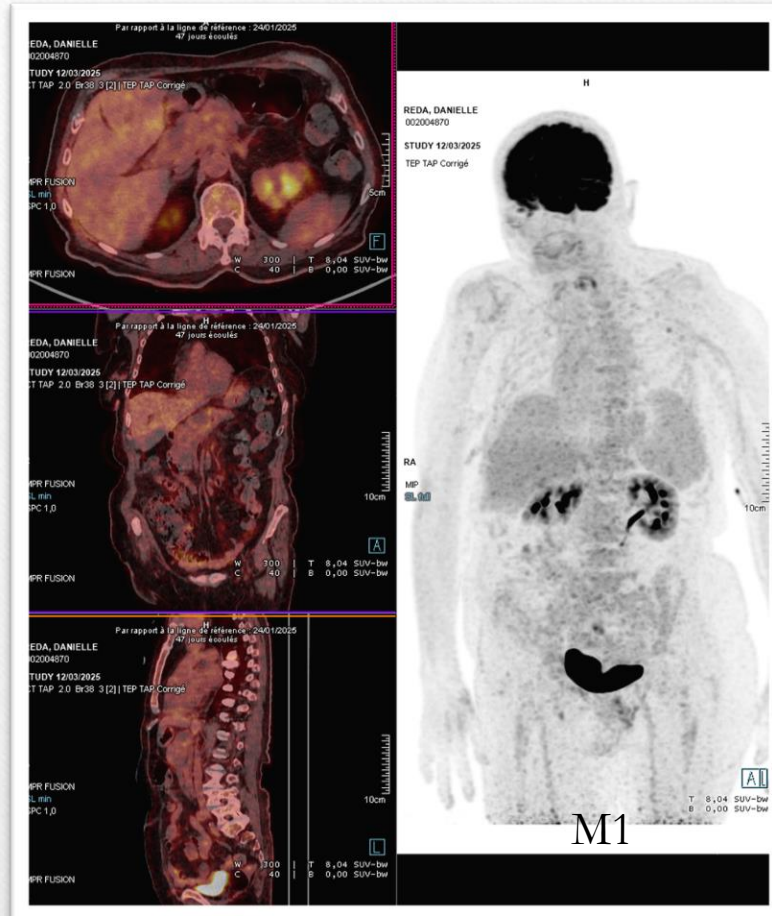


Cas clinique 1 : Réponse M1 et rechute M3



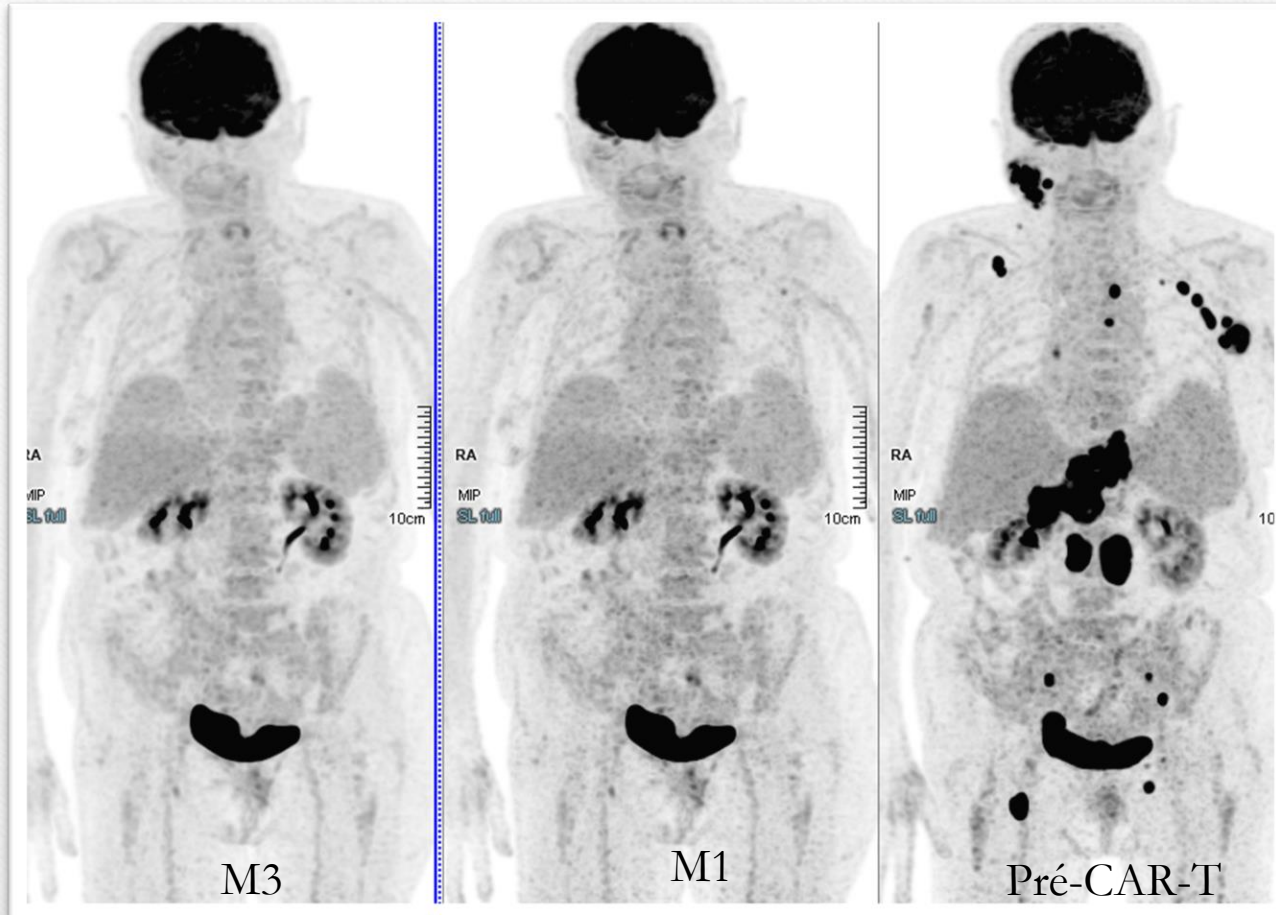
Critères péjoratifs TMTV après bridging >>>>80 cm³ et extra-nodal (digestif et os).
Rechute très précoce après une réponse complète M1

Cas clinique 2 : Réponse M1- M3?



Critères péjoratifs TMTV après bridging >> 80 cm³ et 1 site extra-nodal (digestif).
RMC M1 post-CAR-T.

Cas clinique 2 : Réponse M1- M3?



Critères péjoratifs TMTV après bridging $\gg 80 \text{ cm}^3$ et 1 site extra-nodal (digestif).
RMC M3 post-CAR-T.

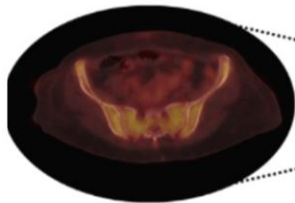
Pièges

- Pseudo-progression : avant M1
- Réactions ostéo-médullaires
- Sarcoïdose like
- Histiocytoses
- Infections intercurrentes
- Autres néoplasies

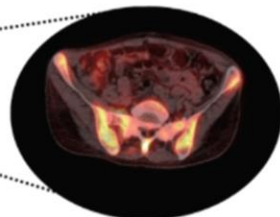
Fixation ostéo-médullaire

B

Homogeneous



C



Heterogeneous

Activation
médullaire

- Homogène mais intense
- Exemples : facteurs de croissance, réactions inflammatoires, chimiothérapie, sortie d'aplasie

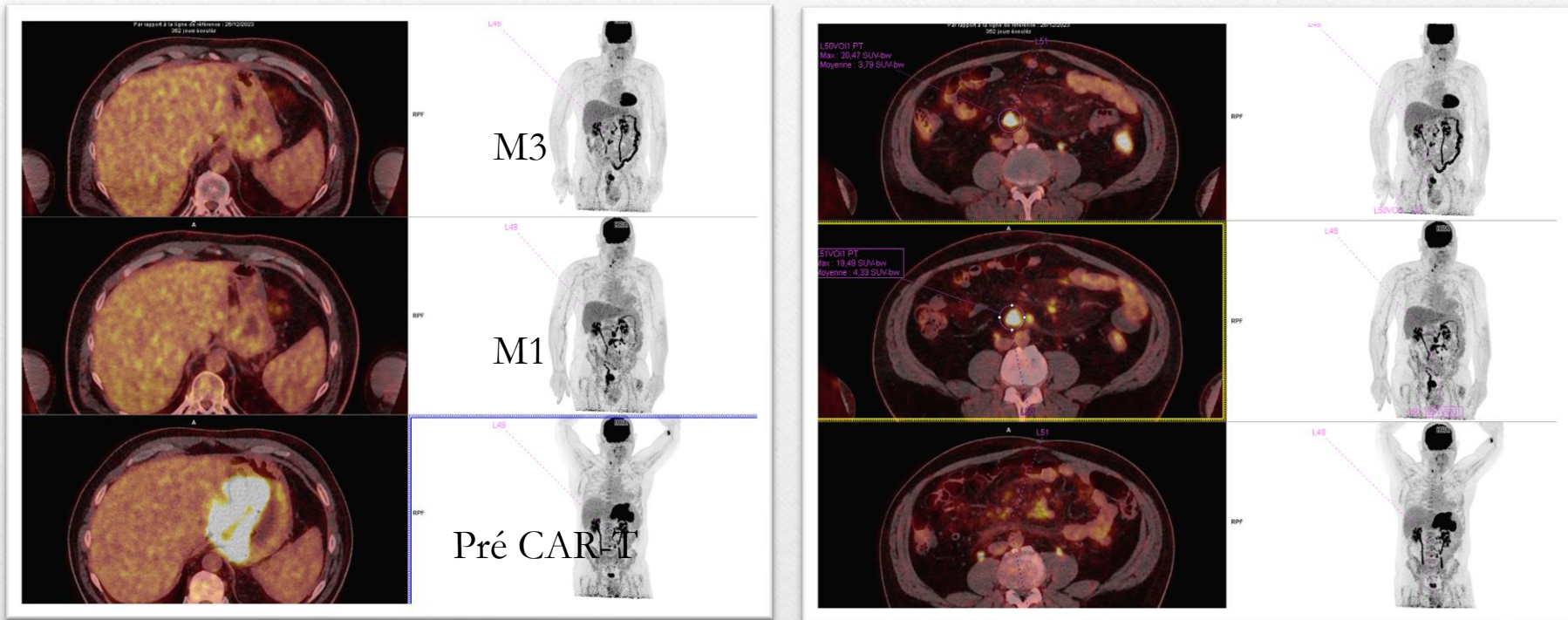
Doute TEP

- ? BOM ?

Envahissement
médullaire

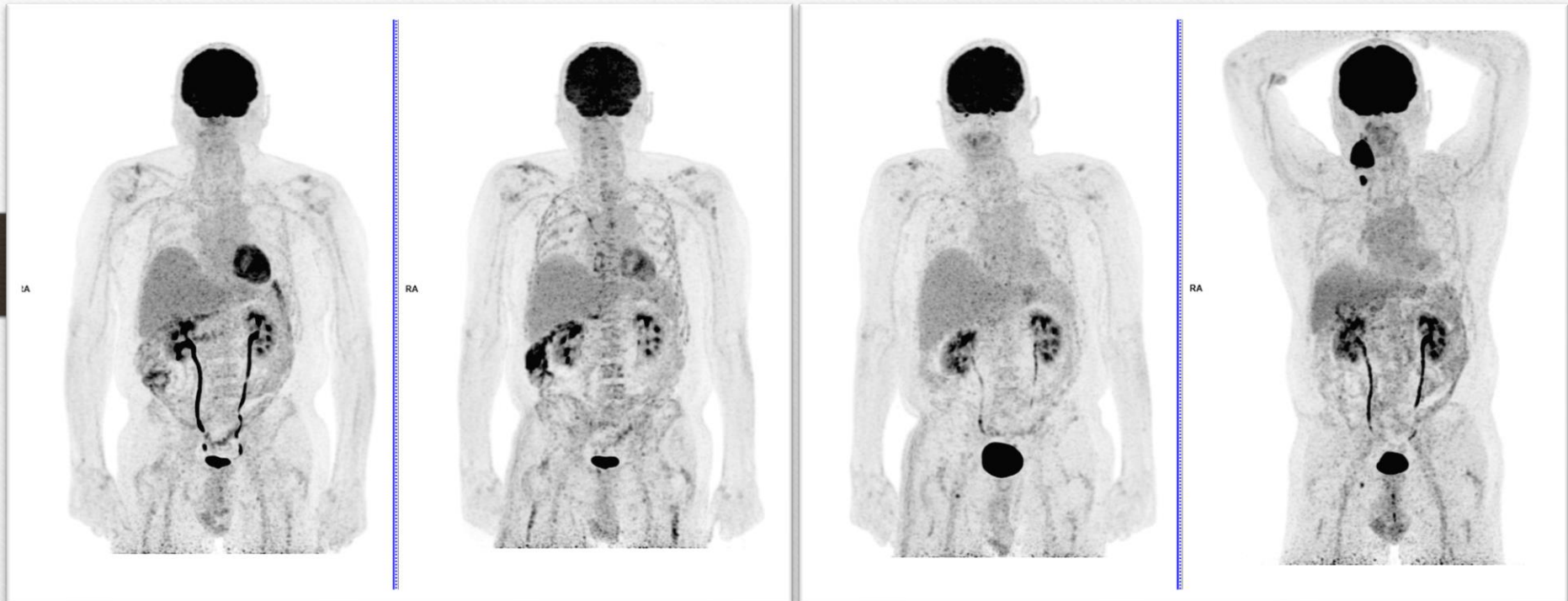
- Fixation intense
- Fixation très hétérogène
- +/- Lésions osseuses au TDM

TEP M1 et M3 – Biopsie Histiocytose



Atteinte gastrique en réponse. Atteinte intestinale en progression sur certains site : biopsie histiocytose

TEP M1 et M3 – Fixation médullaire



M3

M1

Pré CAR-T

Pré-Bridging

Conclusion

- Contrôler la maladie avant injection des CAR-T
- TEP M1 post-CAR-T : identifier les réfractaires
- Dialogue hématologues / médecins nucléaires (réponses difficiles à classer, pitfalls des CAR-T, pathologies intercurrentes)
- Hétérogénéité de la maladie, métriques à renforcer