



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

# TEP en hématologie : nouveauautés

---

HIGHLIGHTS ASH 2015

ORAN, 12-13 FÉVRIER 2016

Dr Clio Baillet  
Service de médecine nucléaire  
CHRU Lille

# Introduction

---

- TEP au 18F-FDG = outil devenu incontournable dans la prise en charge de nombreux cancers, en particulier pour les lymphomes
    - sensible
    - pronostique
    - malgré quelques limites liées au caractère non spécifique du FDG
  - Rôle bien établi pour les LH et LDGCB
  - Aspects qui restent à éclaircir pour autres histologies
  - Méthodologie d'évaluation de la TEP : développement d'outils plus complexes de quantification
  - Myélome : rôle plus controversé
- 

# Plan

---

1. Rappels
  2. Lymphome
    - a) Caractérisation
    - b) Stadification initiale
    - c) Evaluation de la réponse thérapeutique
    - d) Rôle dans la stratégie thérapeutique
  3. Myélome
    - a) Stadification initiale
    - b) Suivi thérapeutique
- 

# Rappels

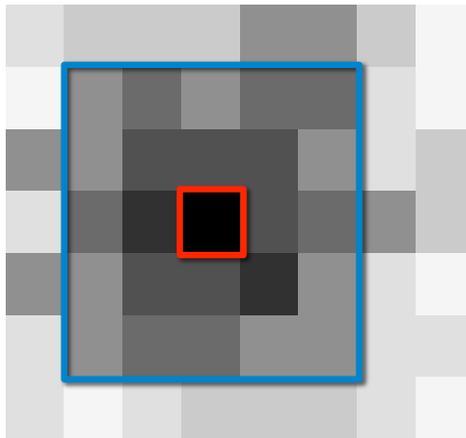
---



# Quantification

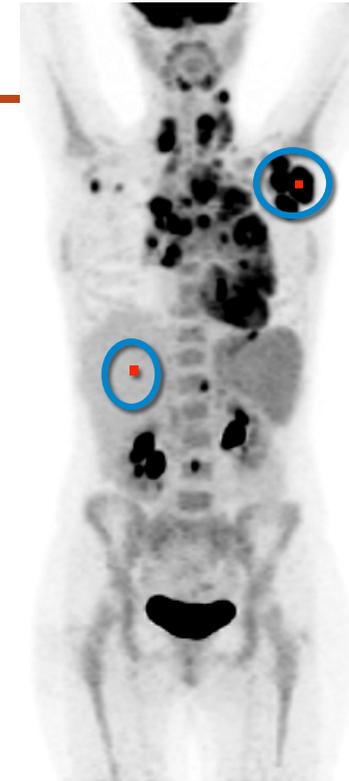
Standard Uptake Value

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentration d'activité (KBq/mL)}}{\text{Activité injectée (KBq)/Poids (g)}}$$



SUVmax  
MTV

Axillaire G : 18,5 g/mL  
Foie : 3,1g/mL



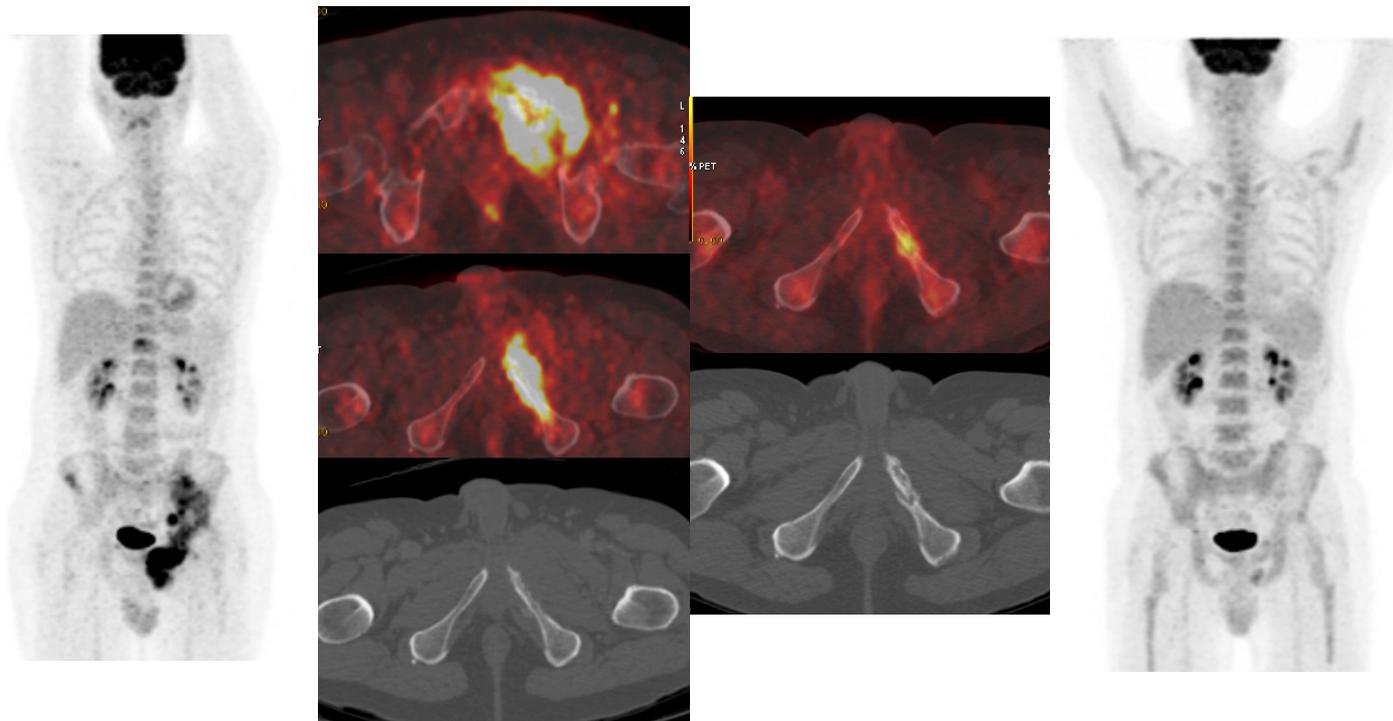
# FDG : traceur non spécifique

---

- Site de biopsie chirurgicale
  - Fractures
  - Infection (pneumopathie, ORL)
  - Tumeurs solides
  - Inflammation (granulomatose++; gg médiastinaux)
  - Hyperplasie/Rebond thymique
- 

# FDG : traceur non spécifique

---

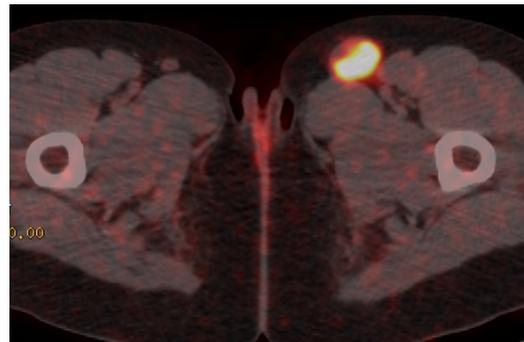


# FDG : traceur non spécifique

---



Patiente de 20 ans  
ATCD de cancer thyroïdien  
AEG (asthénie, -10 kg)  
SUVmax : 12,3 g/mL  
Histo : lymphadénite aigüe avec granulome  
épithélioïde et giganto-cellulaire nécrosant  
PCR Bartonella +



# TEP au FDG dans la prise en charge des lymphomes

---



## CARACTÉRISATION

# Avidité selon histologie

### Corrélation SUVmax et caractère agressif

- Schöder et al. JCO 2005
- Bruzzi et al. JNM 2006
- Falchi, Blood 2014

### Bodet-Millin, Haematologica, 2008

- Etude prospective, n = 38, indolents (LF et LLC)
- ROC : SUVmax : 14 g/mL (VPP : 94%; VPN :95%)
- SUVmax > 17 : VPP : 100%

	n	% avidité <sup>18</sup> F-FDG
L Hodgkin	233	100
L Burkitt	18	100
L manteau	14	100
LT anaplasique	14	100
L zone marginale (gg)	8	100
L lymphoblastique	6	100
LAI	4	100
LT N/K	2	100
LDGCB	222	97
LF	140	95
LT périphérique	10	90

### Lugano 2014

*Recommendation.* PET-CT should be used for staging in clinical practice and clinical trials, but it is not routinely recommended in lymphomas with low FDG avidity. PET-CT may be used to select the best site to biopsy (type I).

CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

# Performances générales et impact

---

- Performances TEP FDG > TDM (Isasi, Cancer 2005)
  - Se 90% vs 60-85%,
  - Sp : 90-95%
- Atteinte gg <cm, extra-ganglionnaire (os)
- Modifie stade et traitement pour 10-20% patients (Ngeow, Ann Oncol 2009)
  - N = 122 (LH, LNH)
  - Augmentation du stade pour 17% des patients
  - LH : 29% passage du stade II au stade III

# TEP vs BOM

	n	histo		
			LH	<p>Thus, if a PET-CT is performed, a bone marrow aspirate/biopsy is no longer required for the routine evaluation of patients with HL.</p>
El-Galaly JCO 2012	454	LH	189	LDGCB
Weiler-Sagie EJNMMI 2014	473	LH	159	
Adams Ann Oncol 2014	955	LH	TEP	
Adams EJNMMI 2014	654	LDGCB	TEP : 88,7 / 99,8	3,1% TEP-/BOM+

## Lugano 2014

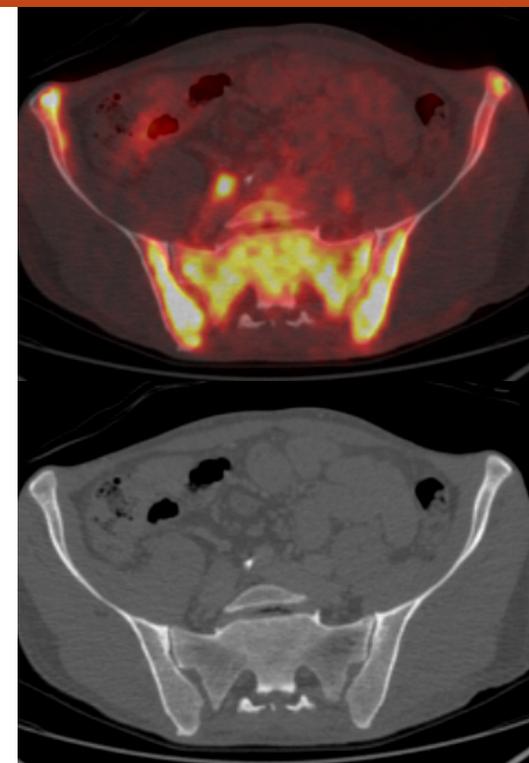
Thus, if a PET-CT is performed, a bone marrow aspirate/biopsy is no longer required for the routine evaluation of patients with HL.

Thus, a PET-CT scan indicating bone or marrow involvement is usually sufficient to designate advanced-stage disease, and a BMB is not required. Patients with a positive BMB generally have other factors consistent with advanced stage or poor prognosis.<sup>49,50</sup> If the scan is negative, a BMB is indicated to identify involvement by discordant histology if relevant for a clinical trial or patient management.<sup>51</sup>

CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

# Maladie osseuse diffuse (BOM +)



# Autres histologies : lymphome T

Performances TEP > imagerie conventionnelle

- Moon, JNM 2013
  - N = 52 pts LT/NK
  - Se : 97,7 vs. 80.7%, ( $P = 0.001$ )
  - Modification de la stratégie thp pour 23 pts (44,2%)
- Casulo, Leuk Lymph 2013
  - LTP, n= 95 (35 NOS, 17 LAI, anaplasiques avec 11 ALK+ et 12 ALK-)
  - 50% de localisations en plus vs imagerie conventionnelle (gg, os)
  - Peu de modification du stade vs TDM (environ 5%)

ASH 2015

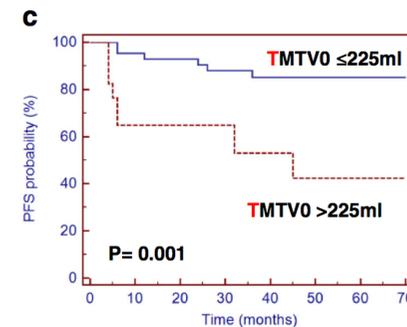
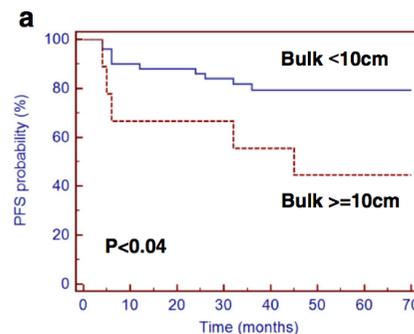
- TEP vs BOM :
  - **LCM** (Bouteloup et al)  
14 % TEP+ vs 75% BOM +
  - **LTP** (Pham et al)  
Se TEP:20%
- **Staging LF** (Yuda et al) :
  - pas d'impact sur stratégie thp;
  - + 16% lésions (détection de l'atteinte médullaire : 6 vs 23% BOM)

# Valeur pronostique du MTV

= Metabolic Tumor Volume

Défini selon méthodes de segmentation variables  
(seuillage 41% SUVmax)

- Casanovas, Cottereau, Lugano 2015
  - LDGCB, LTP
    - Survie globale et sans progression
- Kanoun, EJM 2014
  - LH
    - Survie sans progression



ASH 2015

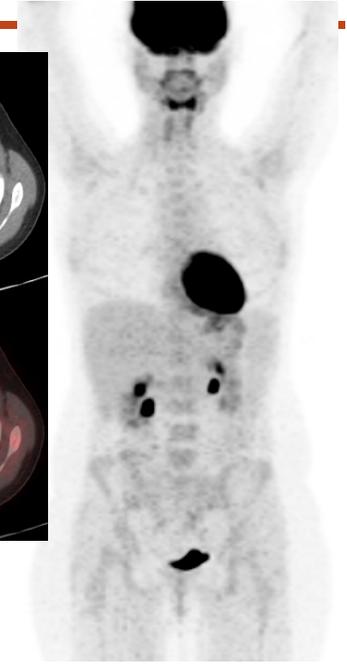
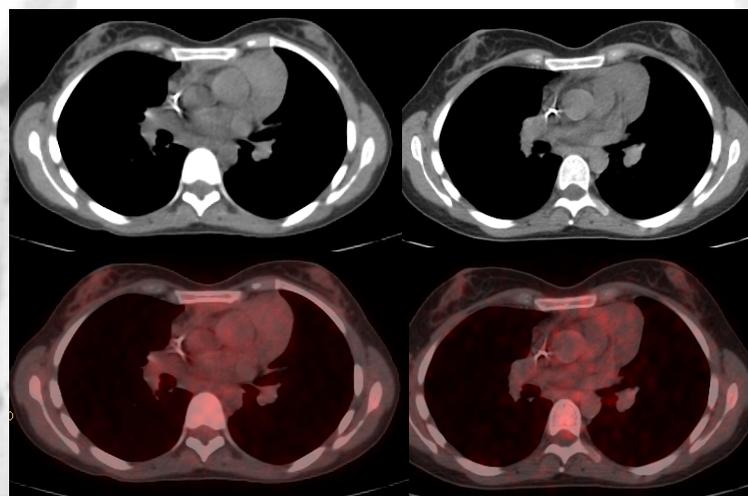
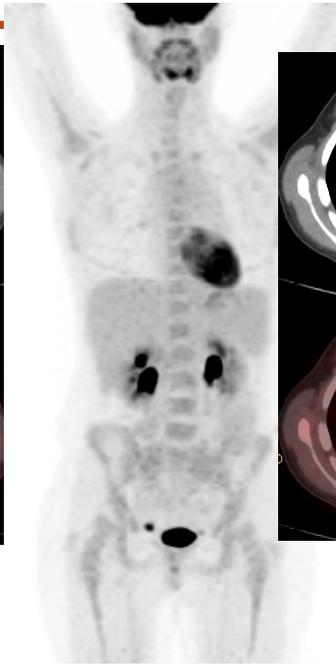
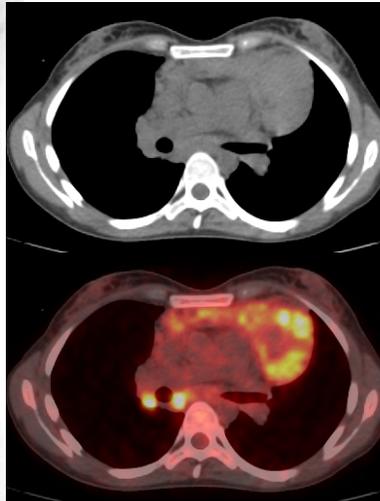
Meignan et al :  
N= 161 LF  
Valeur pronostique du  
MTV sur PFS et OS  
indpdt de B2m et FLIPI2

CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

# TEP vs TDM



Patiente de 27  
ans  
LH stade III

Après 2 cures  
de  
BEACOPPesc

Après 6 cures  
de  
BEACOPPesc

CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

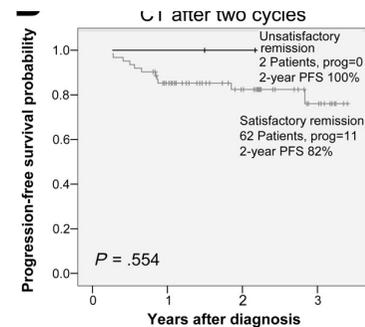
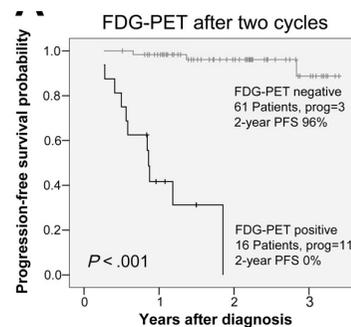
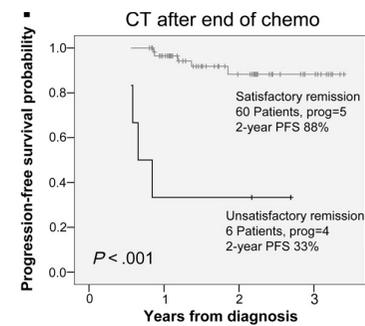
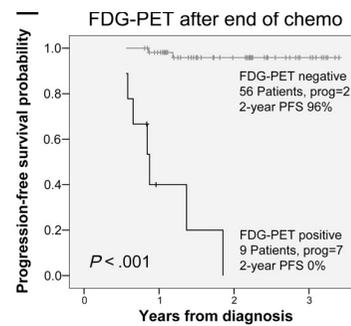
# TEP vs TDM

→ Valeur pronostique

n = 77

LH

ABVD +/- RT



CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

# Critères d'interprétation

---

## Critères IHP : Cheson-Juweid 2007 : définition visuelle

→ Variabilité inter-observateurs (Ziljstra, Nucl Med Com, 2007)

- TEP + : 82 % accord avec experts
- TEP – : 45 % accord avec experts

## Critères de Deauville / 5PS (2009) : semi-quantitatif

- 1 : Absence de fixation
- 2 : fixation  $\leq$  médiastin
- 3 : fixation  $\leq$  foie
- 4 : fixation modérément supérieure au foie
- 5 : fixation largement supérieure au foie (2 à 3x)

VPN

VPP

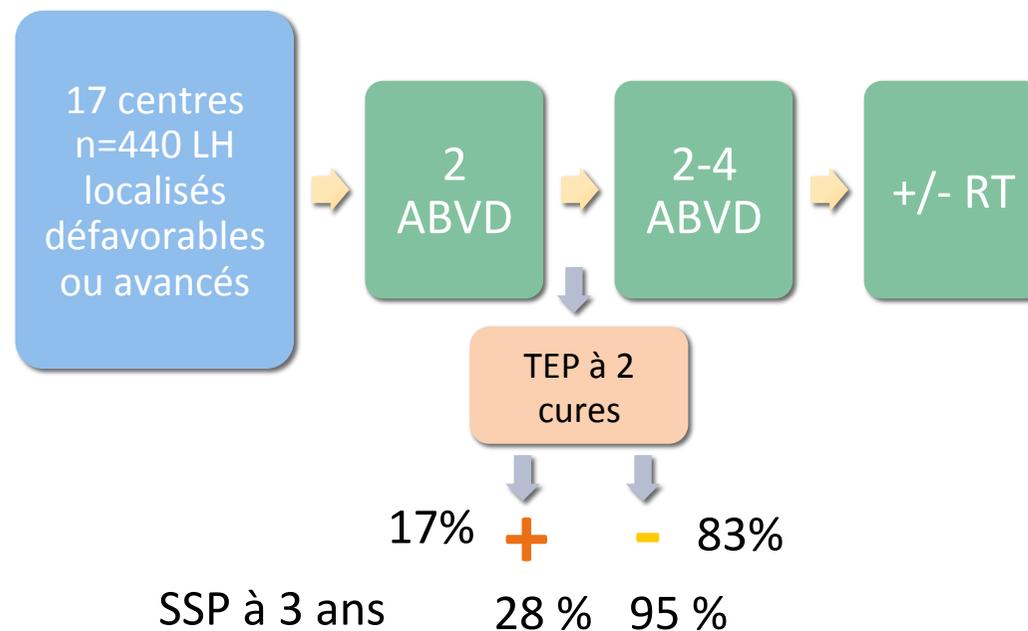
CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

# Critères d'interprétation

IVS : International Validation Study



VPN : 94%

VPP : 73%

$\kappa > 0,8$

$p < 0,0001$

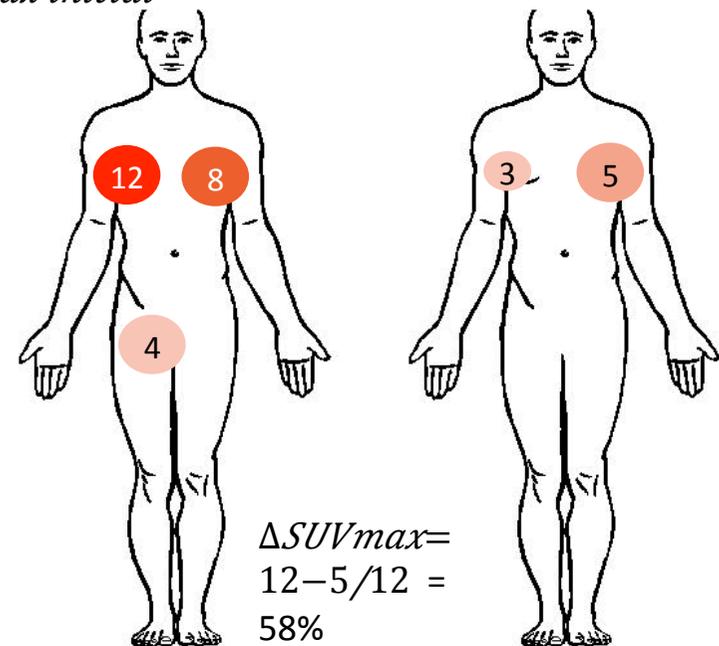
Biggi et al. JNM, 2013

# Évaluation quantitative

$$\Delta SUV_{max} = \frac{SUV_{max\ initial} - SUV_{max\ final}}{SUV_{max\ initial}}$$

= % de diminution de la valeur du SUV max entre la TEP initiale et la TEP de réévaluation

- Seuils proposés (LDGCB): 66% à 2 cures; 70% à 4 cures
- Limites : SUV initial < 10, SUV final > 5



CARACTÉRISATION

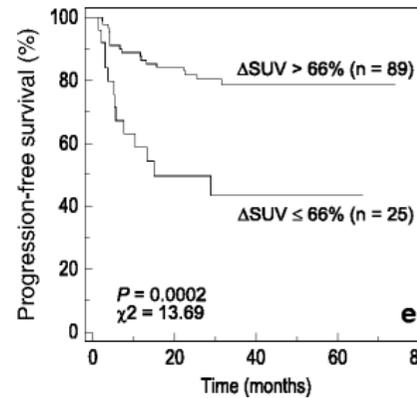
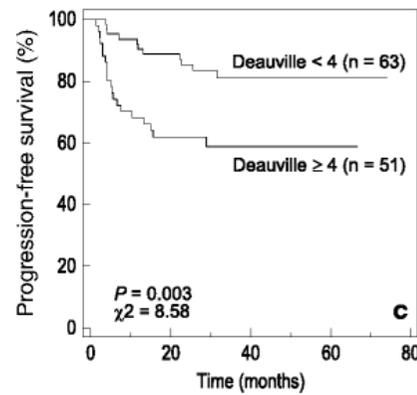
STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

# Evaluation quantitative

Itti, Eur J Nucl Med  
Mol Im, 2013

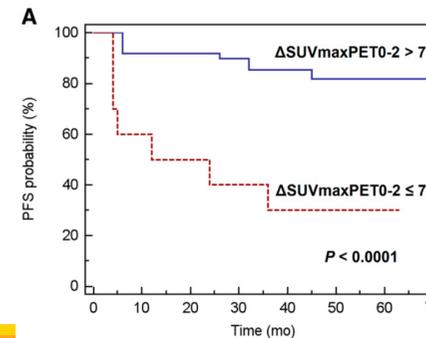
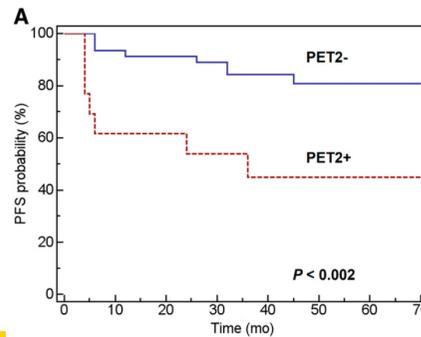
n = 114 LDGCB



K : 0,83 vs 0,66

Rossi, J Nucl Med, 2014

n = 59 LH



K : 0,85

VPP : 46 → 70%  
VPN : 85 → 88%

CARACTÉRISATION

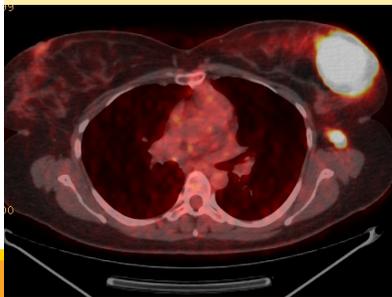
STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

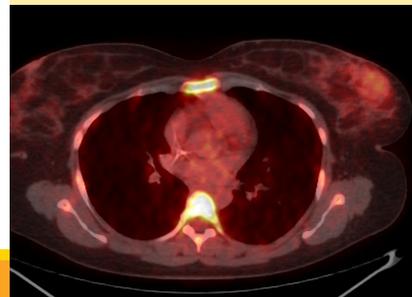
## Evaluation quantitative : limites



SUVmax : 39,6



SUVmax : 4,1 → - 90%



SUVmax : 8,4



CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

# Évaluation de fin de traitement

Lugano 2014

Critères de  
Deauville /  
5PS

	TEP-TDM : lymphomes avides de FDG	TDM : lymphomes peu avides de FDG / réfractaires
RC	Réponse métabolique complète score 1,2,3 Ou fixation < tissu environnant (ex : Waldeyer,..)	Cibles ganglionnaires < 1,5 cm de plus grand diamètre Retour à une taille normale si organomégalie
RP	Score 4 ou 5 avec diminution de l'intensité par rapport à la TEP initiale et présence d'une masse résiduelle	Diminution de plus de 50% du SPD
MS	Score 4 ou 5 sans diminution de l'intensité par rapport à la TEP initiale et présence d'une masse résiduelle	Diminution de moins de 50% du SPD
MP	Score 4 ou 5 avec augmentation de l'intensité par rapport à la TEP initiale et / ou apparition de nouveaux foyers	<ul style="list-style-type: none"> <li>LD &gt; 1,5 cm et augmentation de plus de 50% du PPD vs nadir, de plus de 0,5 cm si LD &lt; 2 cm, de plus de 1 cm si LD &gt; 2 cm</li> <li>Progression franche d'une lésion non mesurable</li> <li>Nouvelle lésion</li> </ul>

CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

STRATEGIE  
THERAPEUTIQUE

# TEP intermédiaire. adaptation thérapeutique

---

→ Adaptation précoce de la stratégie thérapeutique

- vers la désescalade thérapeutique pour les bons répondeurs
- vers l'escalade thérapeutique pour les mauvais répondeurs

→ TEP en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques

CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

STRATEGIE  
THERAPEUTIQUE

# LH : TEP et radiothérapie

H10 : analyse intermédiaire : impossibilité de démontrer obj primaire (non infériorité de la stratégie basée sur la TEP : pas de RT si TEP – après 2 ABVD) car trop d'évènements dans le groupe RT- (mais PFS restant excellentes : 100 vs 94,7 gp favorable

ASH 2015	n	stades	traitement	% TEP +	PFS		OS TEP+
					TEP -	TEP+	
Savage et al	316	I/II Bulky III/IV (52%)		16,5%	5ans 89 %	5 ans 56%	(+ RT) 94 % (= OS globale)
Strauss et al	144	I/II non Bulky	2 ABVD + 2ABVD vs 2 BEACOPPesc+IFRT (30 Gy)	9%	3ans 92%	3ans 66%	

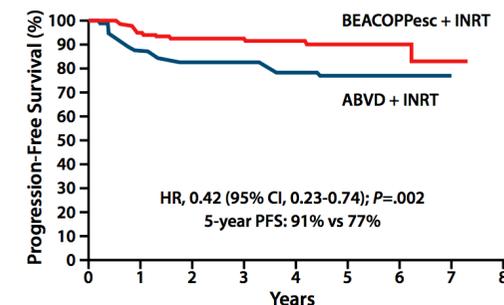
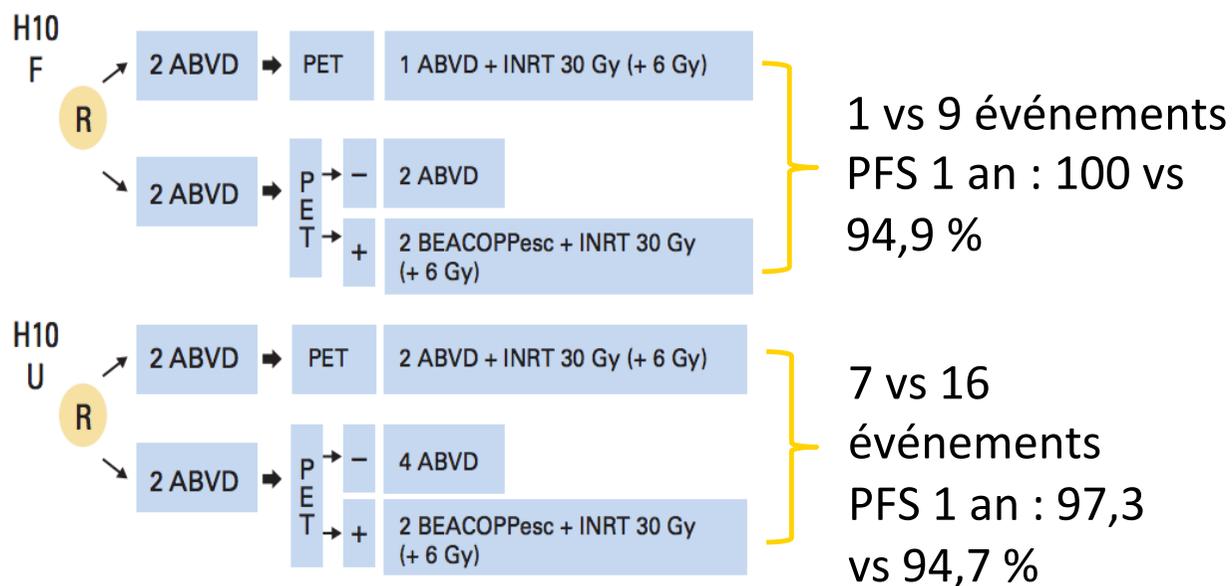
CARACTÉRISATION

STADIFICATION INITIALE

EVALUATION DE LA RÉPONSE

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

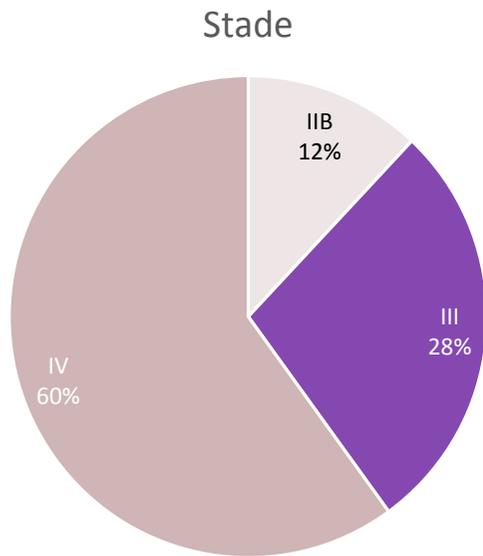
# H10 : escalade/desescalade



Patients TEP +



## ASH 2015 : analyse intermédiaire



primaire : PFS, non infériorité

analyse intermédiaire après 50% des evnmts (n=49)

patients éligibles pour l'analyse intermédiaire : 401 vs 381

ORR 2 + 12% vs 13%

median de 16,3 mois

2 ans similaire dans les 2 bras : 91.6 vs 88.3 p=0.79

TEP+ 72,9 vs 92,8% (TEP-) p<0.0001 y compris dans chaque

(75.1 vs 94 et 70.8 vs 91.6 dans les bras std et exp)

similaire dans les 2 bras et entre les pts TEP + et TEP-

Toxicités ≥ grade 3	Bras std	Bras exp
Anémie	11 %	2%
Leucopénie	85 %	72 %
Thrombopénie	44 %	13 %
Neutropénie fébrile	6 %	3 %
Sepsis	7%	4 %
EIG	24 %	15%

p<0.002

# Autres histologies

Valeur pronostique prouvée de la TEP intermédiaire :

- Lymphome folliculaire (Dupuis, JCO 2012)
- Lymphome T

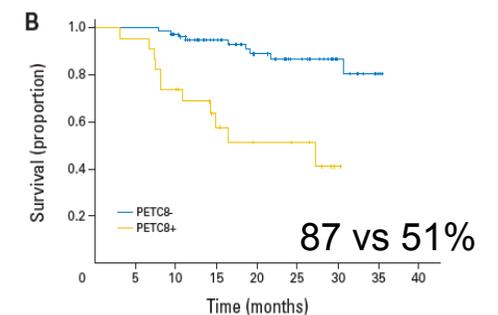
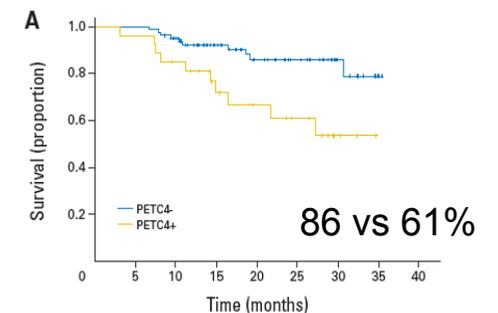
➤ Li, JNM 2012

	2y-PFS (%)	2Y-OS (%)
TEP intermédiaire (- vs.+)	71,9 vs 20,5	80,2 vs 46,9
TEP finale (- vs.+)	57,8 vs 0	78 vs 20,4

➤ El Galalaly, Am J of hematology 2015

- TEP initiale, intermédiaire et en fin de traitement, 5PS
- N=124 patients LTP (NOS, anaplasiques, LAI) (88% CHOP/CHOP-like)
- TEP intermédiaire : non pronostique vs fin de traitement : pronostique

→ Place dans la stratégie thérapeutique?



N = 119

CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

STRATEGIE  
THERAPEUTIQUE

# TEP avant autogreffe

➤ Sauter, Blood 2015

- N= 129 pts, LDGCB
- Evaluation TEP avant intensification et autogreffe
- 5PS
- TEP - : meilleur pc ( $p < 0,001$ )

	3y-PFS	3y-OS
TEP -	77%	86%
TEP +	49%	54%

# TEP avant autogreffe

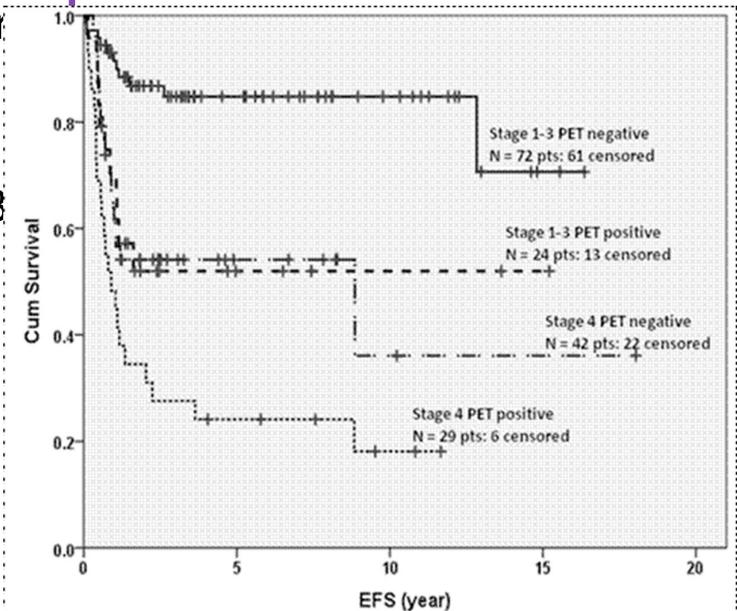
## ASH 2015 : Shah et al

Facteurs pronostiques chez des patients pris en charge pour LH réactaires par CT de rattrapage et autogreffe

- N= 192 avec 44% stade IV, 40% Bulky, 31% symptômes B
  - 41% de TEP + après CT rattrapage
- 169 patients transplantés (88%) dont 32 % avec TEP +

EFS médiane : 12.8 ans / OS médiane non atteinte

- Facteurs + multivarié :  
Stade IV, TEP+ avant greffe



CARACTÉRISATION

STADIFICATION  
INITIALE

EVALUATION DE  
LA RÉPONSE

STRATEGIE  
THERAPEUTIQUE

# TEP avant allogreffe

Ulaner Radiology 2015

- N= 175, lymphomes agressifs dont
- 73 avant allogreffe : PFS 2 ans 68 vs 35 % (p=0,014) selon TEP – ou +
- 102 avant autogreffe : PFS : 72 vs 18% (p<0,0001)
- Résultats similaires en OS

Bachanova, Biol Blood marrow Transplant 2015

- N=336, LF, LDGCB, LCM, LTP

	tx récidive/progression	3y PFS (%)	3y OS (%)
TEP+	40	43	58
TEP-	26	47	60

# Conclusion

---

## **Rôle croissant de la TEP-TDM dans le lymphome**

- Diagnostic : guide les biopsies
- Stadification initiale
- Evaluation de la réponse :
  - Fin de traitement : LH et LNH avides de FDG
  - Evaluation précoce : guide la stratégie thérapeutique

## **Questions non résolues**

- Place de la TEP pour les lymphomes réfractaires multitraités
  - Place des critères quantitatifs
  - Place dans le contexte de la greffe
- 

# TEP au FDG dans la prise en charge des myélomes

---



## Criteres IMWG 2014

Myélome multiple « symptomatique » ou nécessitant un traitement

- ❑ **CRAB + :**
  - Au moins une lésion ostéolytique : radio ou TDM ou TEP-TDM
  - Au moins une lésion focale > 5mm à l'IRM
  
- ❑ **CRAB - :**
  - Plasmocytose médullaire > 60%
  - Rapport chaînes légères  $\kappa/\lambda$  ou  $\lambda/\kappa \geq 100$

# Atteinte osseuse

---

## Lésions focales

- Se > TDM
- Se = IRM corps entier (90%)

## Infiltration médullaire diffuse (Se 55-90%)

- Se < IRM

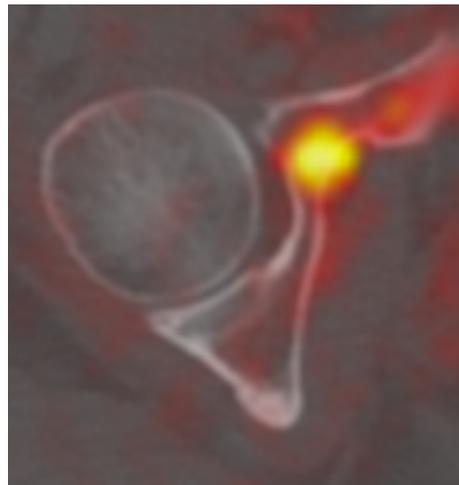
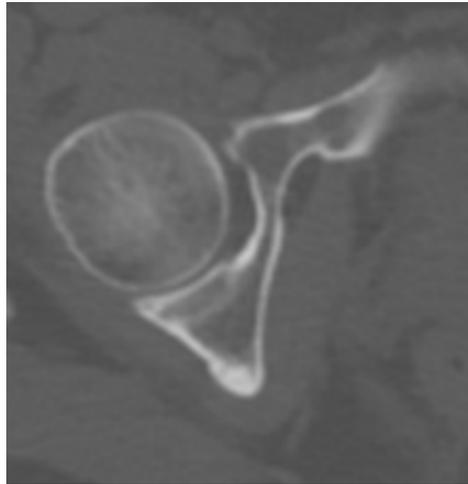
## Lésions extramédullaires

- Se=96% (> IRM), Spe=78%
- Valeur pronostique

STADIFICATION INITIALE

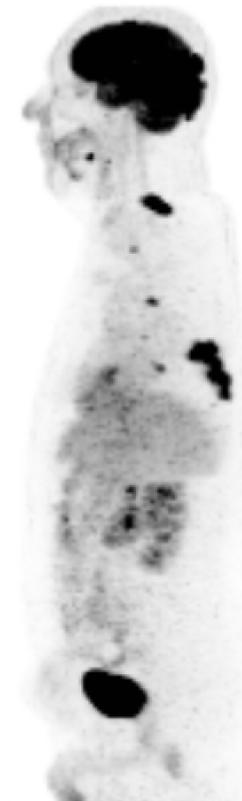
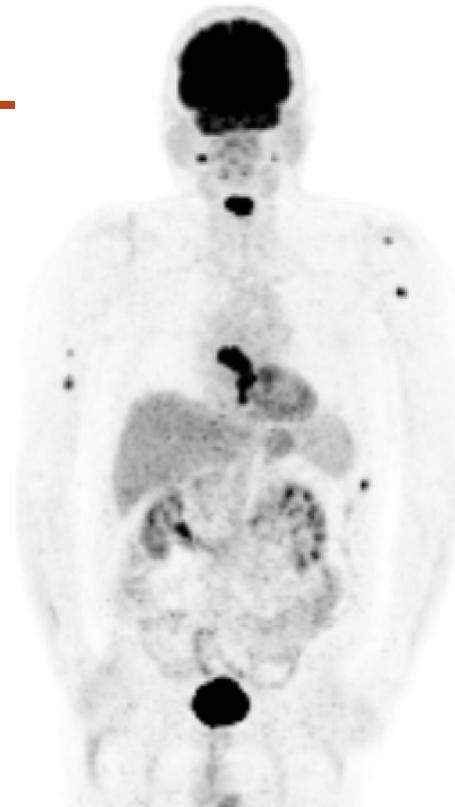
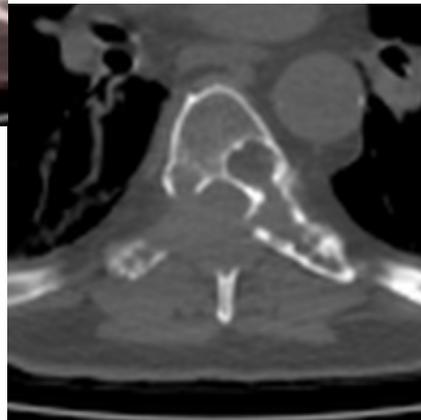
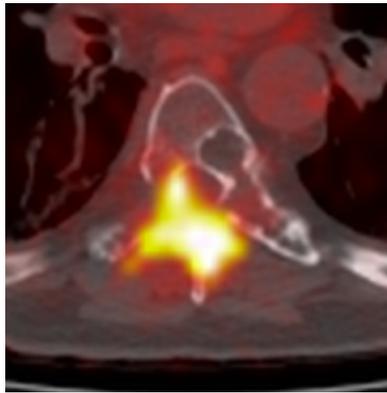
# Atteinte osseuse

---



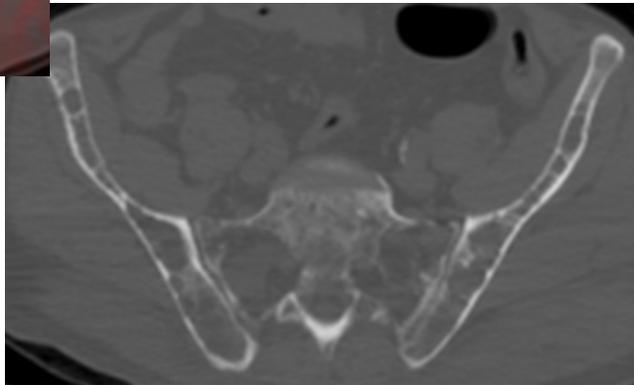
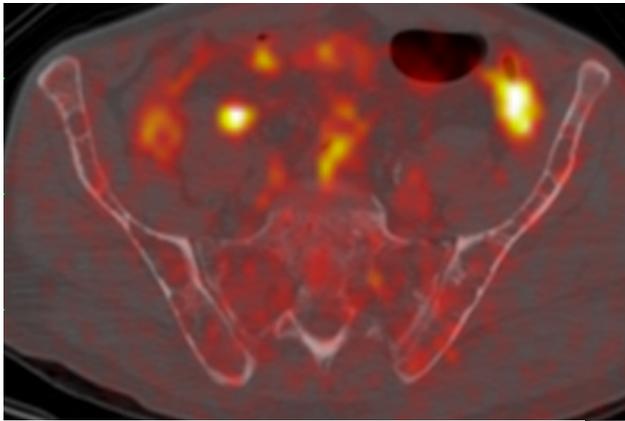
STADIFICATION INITIALE

## Atteinte osseuse



## STADIFICATION INITIALE

# Atteinte osseuse



# Valeur pronostique

Zamagni , *Blood* 2011

- N=192 patients
- 3 facteurs corrélés au pronostic
  - SUV > 4,2 (46%) → C
  - Atteinte extramédullaire
  - > 3 lésions focales/atteintes

## ASH 2015 : McDonald et al

N= 191 (Total therapy 3A trial)

SUV, MTV, TLG

PFS et OS à 3 ans

0 lésion (23% des patients) : 83,1 et 88,3

1-3 lésion (28% des patients) : 83.9 et 85.5

**> 3 lésions** (49% des patients) : 59.6 et 63.5 (p<0.0001)

**TLG < 205 g** : 82.8 et 86 vs 75 et 80 vs 14.3 et 21.4 (p<0.0001)

**MTV < 210 cc** : 81.4 et 84.7 vs 21.4 et 28.6 (p< 0.0001)

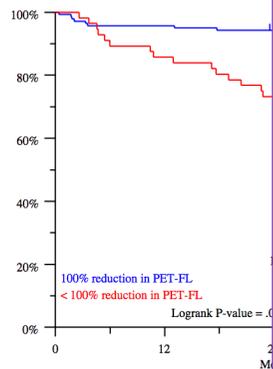
**Multivarié** : TLG > 620 g, B2M, LDH, GEPbased proliferation

→ TLG > nb de lésions pour évaluer étendue et mieux corrélé au pc

# Suivi thérapeutique

Bartel et al, B

- 239 patients
- TEP FDG



OS corrélée à la T  
pas à la réponse

ASH 2015 : Moreau et al

- IFM/DFCI 2009 Trial : 700 pts  
8 cycles VRD puis 1 an maintenance lenalidomide vs 3 VRD puis HDT, ASCT puis 2 VRD puis 1 an maintenance lenalidomide
  - 134/700 : IMAJEM : IRM vs PET
    - nb lesion initiales, après 3 VRD et avant maintenance
    - valeur pronostique de normalisation
  - Tx + : IRM : 94.7% vs TEP 91% (NS) initialement et 93 vs 55 % à 3 VRD
  - Valeur pronostique de la normalisation de la TEP : PFS à 30 mois : 60 vs 79% (p = 0.04) (IRM : NS)
  - 83 % IRM+ vs 21% TEP + avt maintenance
- TEP prédictive** (PFS : 54.4 vs 75.9 % et OS : 69.9 vs 94.6) vs IRM NS

# Conclusion

---

## TEP :

- Se < IRM pour infiltration médullaire diffuse
- Bilan d'extension du plasmocytome
- Détection des lésions extra médullaires
- Valeur pronostique dans le suivi thérapeutique
  - Intérêt par rapport à la réponse biologique?
  - Place dans la stratégie thérapeutique?
  - Myélome non sécrétant