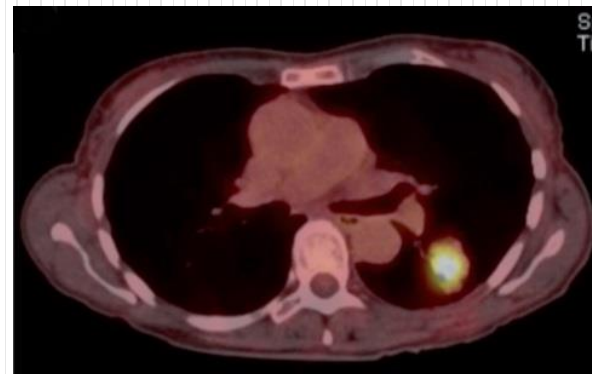


Évaluation de la réponse thérapeutique des cancers pulmonaires en TEP-FDG

Laure AL MANSOUR

DES MN 3^{ème} semestre

Réunion régionale ARA 27/02/2021



Sommaire

- I/ Quel est l'intérêt de la TEP au FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des cancers pulmonaires?
- II/ Comment évaluer la réponse thérapeutique?

Épidémiologie

- Incidence annuelle: 46 000 nouveaux cas
- 2ème cancer le plus fréquent chez l'♂ et 3ème chez la ♀
- Âge moyen: 65 ans
- 30 000 décès par an
- 1^{ère} cause de décès par cancer chez l'♂ , 2^{ème} cause de décès chez la ♀
- Survie à 5 ans tous stades confondus: 17%
- Histologie: carcinome bronchique non à petite cellule (85%)/carcinome bronchique à petites cellules (15%)

Les stratégies thérapeutiques:

RÉSUMÉ DES TRAITEMENTS DE 1 ^{ÈRE} LIGNE POUR UN CBNPC SELON SON STADE (6)	
Stades et principaux traitements	
Stades localisés (I et II)	Stade I, patient opérable ■ Chirurgie d'exérèse ⁽¹⁾ ■ Option : chimiothérapie conventionnelle ⁽²⁾ néoadjuvante et/ou adjuvante
	Stade II, patient opérable ■ Chirurgie d'exérèse ■ Chimiothérapie conventionnelle généralement adjuvante, parfois néoadjuvante
	Stade I ou II, patient inopérable ■ Radiothérapie ■ Options : chimiothérapie conventionnelle ablation thermique pour les tumeurs < 3 cm
Stades localement avancés (III)	Stade IIIA, patient opérable et tumeur résecable ■ Chirurgie d'exérèse ■ Chimiothérapie conventionnelle généralement adjuvante, parfois néoadjuvante ■ Option : radiothérapie en cas de résection incomplète
	Stade IIIA tumeur non résecable, stade IIIB, patient inopérable ■ Chimioradiothérapie concomitante ■ ou chimiothérapie-radiothérapie séquentielle ■ Si la radiothérapie est contre-indiquée et si identification d'une mutation EGFR ou d'une translocation ALK : thérapie ciblée ⁽³⁾
Stades métastatiques (IV)	■ Si identification d'une mutation EGFR ou d'une translocation ALK : thérapie ciblée prescrite seule ⁽³⁾ ■ Si absence de mutation EGFR ou d'une translocation ALK : chimiothérapie conventionnelle +/- antiangiogénique ■ Si nombre limité de métastases : discussion d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie +/- chimiothérapie conventionnelle
(1) Au minimum : lobectomie + curage ganglionnaire hilair et médiastinal. (2) Généralement à base de sels de platine. (3) En cas de mutation activatrice de l'EGFR => inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib) En cas de translocation ALK => inhibiteur de tyrosine kinase ciblant ALK (crizotinib)	

Les stratégies thérapeutiques:

RÉSUMÉ DES TRAITEMENTS DE 1^{ÈRE} LIGNE POUR UN CBPC SELON SON STADE (7)

Stades et principaux traitements

Stades I à III

- Chimiothérapie conventionnelle ⁽¹⁾
- Radiothérapie
- IPC ⁽²⁾ en cas de réponse complète après la chimiothérapie conventionnelle (optionnelle en cas de réponse partielle)

Stades IV et III non irradiables

- Chimiothérapie conventionnelle ⁽¹⁾
- IPC ⁽²⁾ en option en cas de réponse objective après la chimiothérapie conventionnelle

(1) Sel de platine + étoposide

(2) Irradiation prophylactique crânienne

Surveillance post-thérapeutique

- Recommandations HAS 2013:

	1 ^e année et 2 ^e année	Au-delà de la 2 ^e année
Examen clinique	Tous les 6 mois par le spécialiste et tous les 3 mois par le médecin traitant	Tous les ans par le spécialiste référent en lien avec le médecin traitant (à vie)
Scanner thoracique	Tous les 6 mois	Tous les ans

Place de la TEP-FDG?

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux (TEP AU FDG)

Évaluation de la réponse thérapeutique

- Peut être proposée pour évaluer la réponse tumorale aux traitements systémiques

Évaluation de la maladie résiduelle et diagnostic de la récurrence

- **Recommandée en cas de suspicion de récurrence des cancers bronchopulmonaires**
- Peut être proposée pour le diagnostic différentiel entre récurrence ou maladie résiduelle et fibrose post-radique

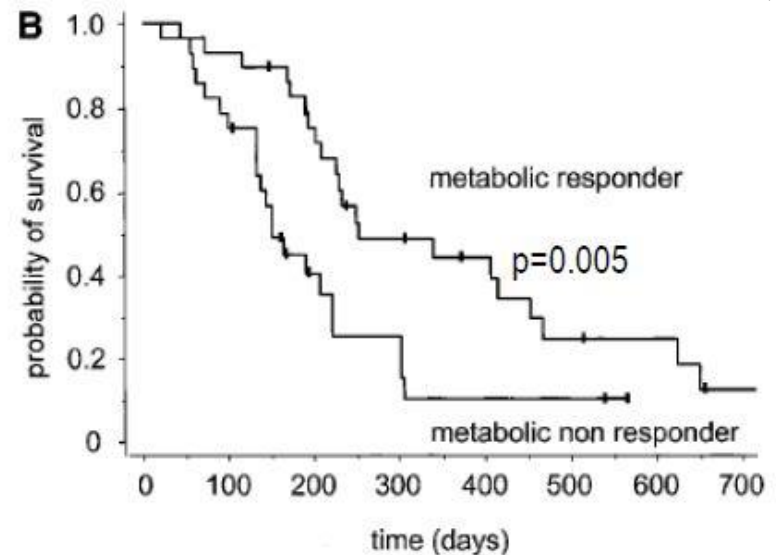
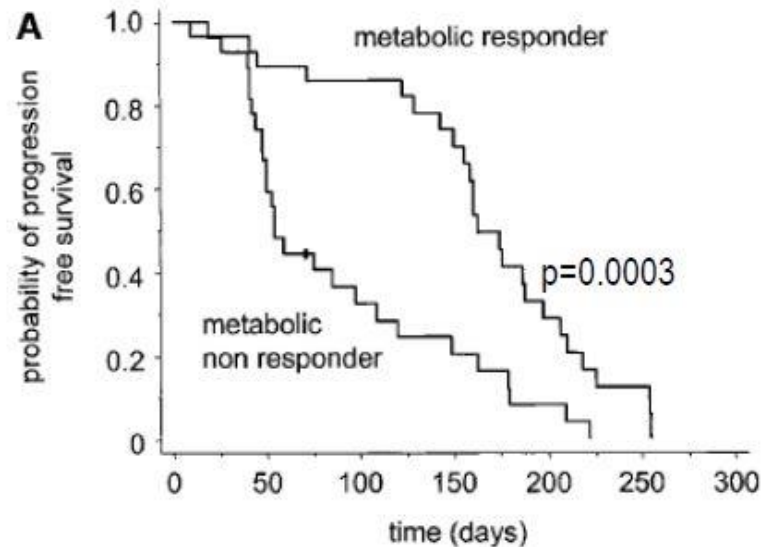
RBP pour l'utilisation de la TEP en cancérologie, 2018

Performances TEP dans la détection de récurrence de cancer du poumon: **sensibilité 94% et spécificité 84%** selon les résultats d'une méta-analyse de 2014

TEP-FDG et chimiothérapie

Positron Emission Tomography in Non-Small-Cell Lung Cancer: Prediction of **Response to Chemotherapy** by Quantitative Assessment of Glucose Use

Weber et al, 2003



-SUV max diminué de 20% => réponse métabolique, survie globale et survie sans progression significativement plus longue

TEP-FDG et chimiothérapie

Author	Study	No Patients, Stage	Treatment	PET/CT Parameters Evaluation	Conclusions
Decoster 2008	Prospective	31 NSCLC, inoperable III	Chemotherapy (paclitaxel, carboplatin and gemcitabine) + radiotherapy	SUVmax	Post-SUVmax <2.5 was associated with better time-to-progression and OS rates
Kim 2015	Retrospective	42 NSCLC, IIIA N2	Chemotherapy ± radiotherapy + surgery	SUVmax	Post-SUVmax <2.5 was associated with longer median time to recurrence, no significant difference in median OS time
Barnett 2016	Retrospective	545 NSCLC, I-IV	Induction therapy (chemotherapy, radiotherapy, or chemoradiotherapy) + surgery	SUVmax	Increase in post-SUVmax for OS: HR= 2.04 (95% CI, 1.32 to 3.16)
Na 2012	Meta-analysis	1518 NSCLC, I-IV	Chemoradiotherapy, SBRT	SUVmax	Post-SUVmax correlated with: LC: HR = 2.01 (95% CI, 1.16-3.46) OS: HR = 2.47 (95% CI, 0.58-13.03)
Kremer 2016		42 NSCLC, III N2	Chemotherapy, chemoradiotherapy	SUVmax of N2	Post-SUVmax values after therapy significantly different between responding and non-responding N2 nodes
Soussan 2013	Prospective	32 NSCLC, III	Chemotherapy + surgery	SUVmax SUVmean SUVpeak MTV TLG	All metabolic parameters were prognostic factor for event-free survival, but not for OS

Abbreviations: HR, hazard ratio; LC, local control; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; OS, overall survival; SUV, standardized uptake value.

TEP-FDG et radiothérapie

- Piège sur le CT après radiothérapie: atélectasie, fibrose
- TEP : Permet de différencier fibrose post-radique et récurrence, plus précis que le scanner
- Mais: évaluation difficile en raison de la fixation du FDG par les tissus inflammatoires (ne pas faire la TEP trop tôt)

TEP-FDG après RT-CT

Value of post-treatment PET.

Study	N	Stage	Interval ^a	Radical treatment	Definition of threshold	Prognostic value
<i>Post (chemo)RT</i>						
Ichiya (1996) ⁸⁸	20	III-IV	<3 weeks	RT or chemoRT	TMR > 5	RFS: yes
Hebert (1996) ¹⁶⁶	12	NR	NR	RT	CR, visually interpreted	Probable ^b
Mac Manus (2005) ⁷⁹	88	I-III	70 days (median)	RT or chemoRT	CMR	OS: yes Distant M: yes Local failure: yes
Van Baardwijk (2007) ^{29,93}	20	I-III	71 days (median)	RT or chemoRT	CMR or PMR	OS: yes

⇒ Valeur pronostique de la TEP-FDG : une bonne réponse sur la TEP est associée à une meilleure survie

Quand réaliser la TEP-FDG ?

- Radiothérapie: pas de consensus: pas avant 3 mois (en raison du risque de faux positif dû aux remaniements inflammatoires)
- Chimiothérapie: 3 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie

Positron Emission Tomography Is Superior to Computed Tomography Scanning for Response-Assessment After Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer

By Michael P. Mac Manus, Rodney J. Hicks, Jane P. Matthews, Allan McKenzie, Danny Rischin, Eeva K. Salminen, and David L. Ball 2003

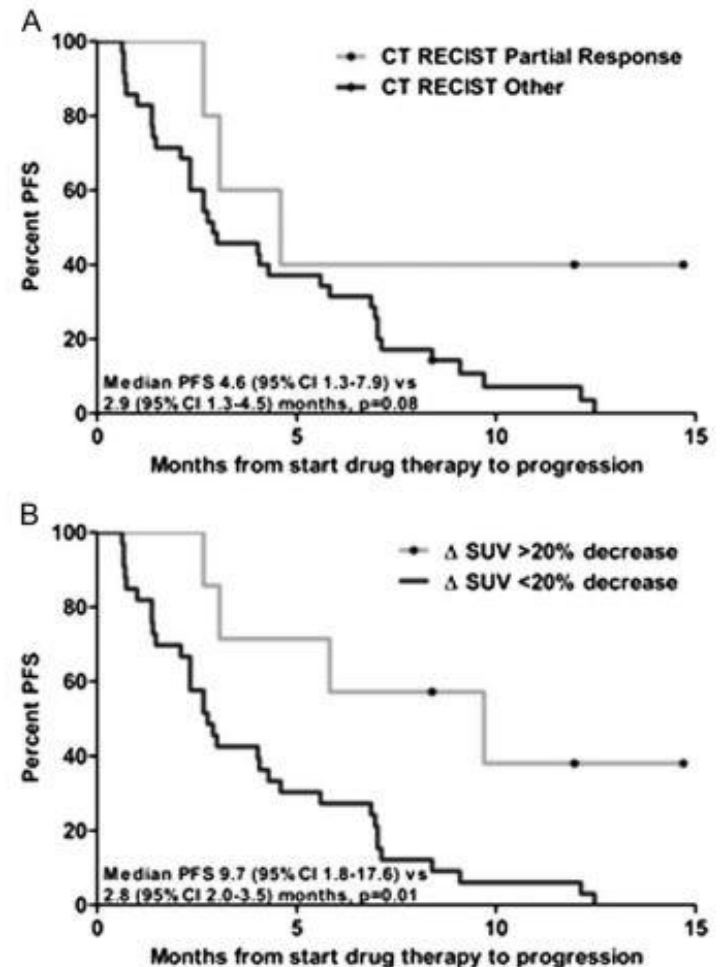
- 73 patients, CBNPC, stade I à IV
- PET et CT avant et après traitement (70 jours après)
- Résultats:
 - ⇒Concordance PET et CT sur seulement 40% des patients (plus de répondeurs complets avec la TEP)
 - ⇒Seule l'évaluation de la réponse thérapeutique par TEP était significativement associée à une meilleure survie

TEP-FDG et thérapies ciblées

First-line erlotinib and bevacizumab in patients with locally advanced and/or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase II study including molecular imaging

A.-M. C. Dingemans^{1,2}, A. J. de Langen³, V. van den Boogaart^{1,2},
2010

- 40 patients, CBNPC, stade IIIB ou IV
- Evaluation : TDM, IRM dynamique, TEP-FDG à 3 semaines
- Résultats :
 - => Baisse du SUV > 20 % (réponse métabolique) : meilleure survie sans récidive
 - => TDM et IRM non prédictifs de la survie sans récidive

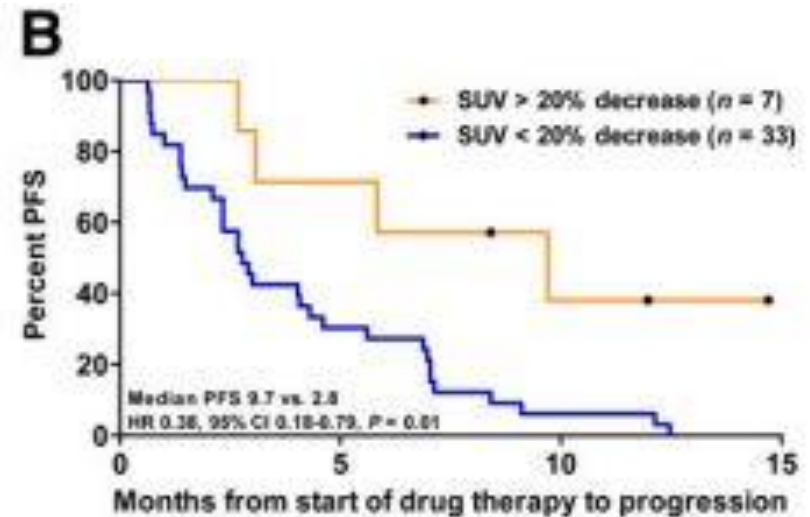


TEP-FDG et antiangiogénique

Monitoring Response to Antiangiogenic Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Using Imaging Markers Derived from PET and Dynamic Contrast-Enhanced MRI

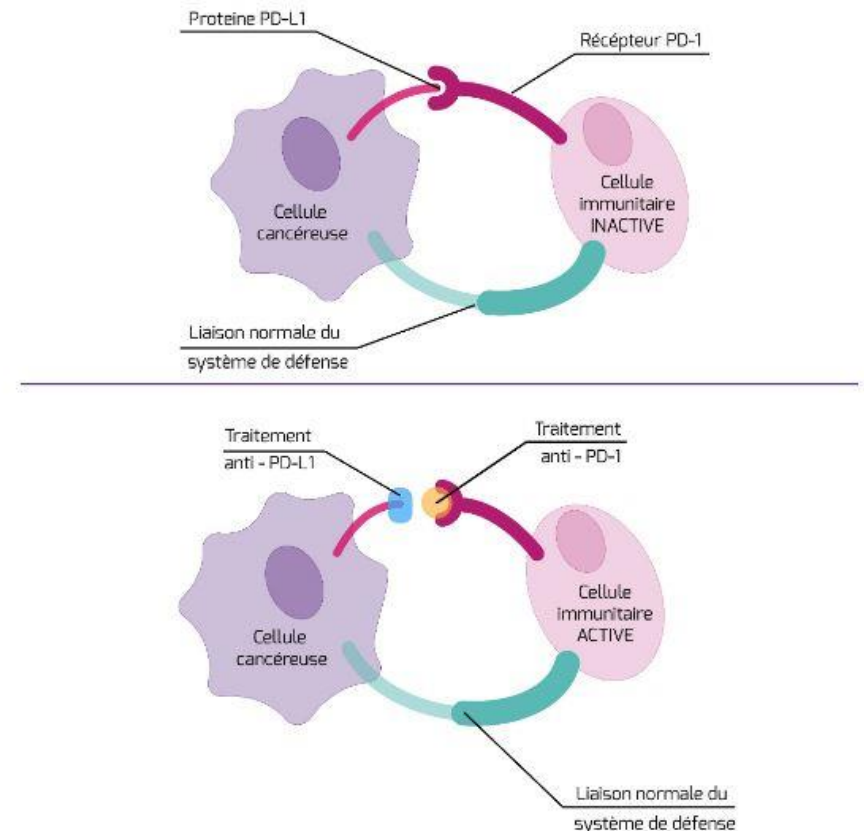
Adrianus J. de Langen^{*1}, Vivian van den Boogaart^{*2}, Mark Lubberink³, Walter H. Backes⁴, Johannes T. Marcus⁵,
2011

- 44 patients, CBNPC, stade III/IV
- Evaluation par scanner, TEP-FDG et IRM avant et 3 semaines après le traitement
- Résultats: baisse de 20% du SUV (réponse métabolique) : meilleure survie sans progression



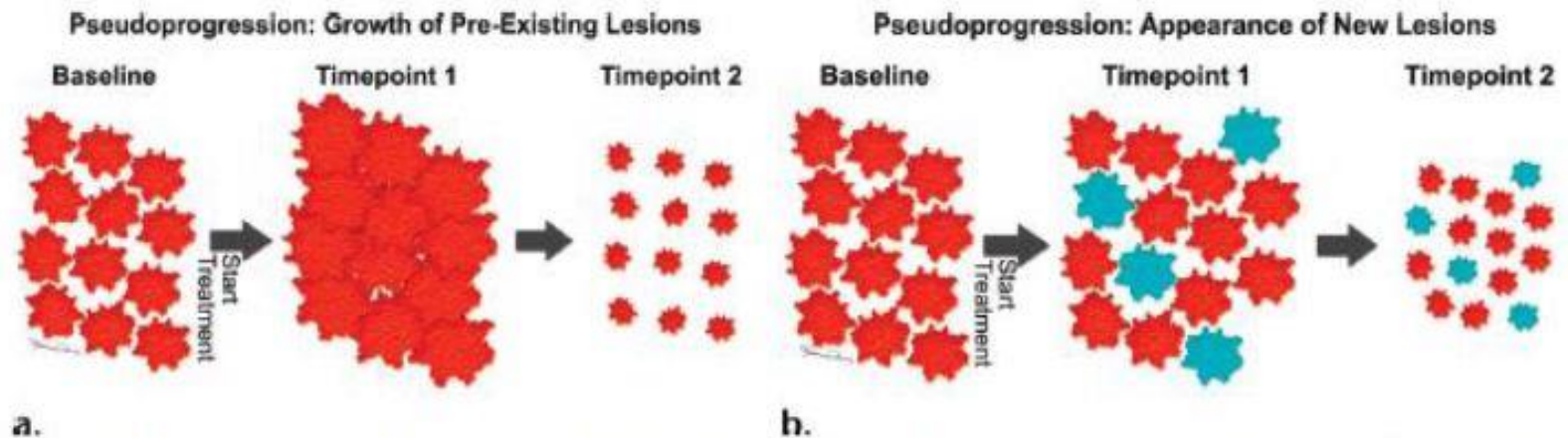
TEP-FDG et immunothérapie

- Principe de l'immunothérapie: levée de l'inactivation immunitaire par blocage de la voie PD1 /PDL1
- Indication:
 - CBNPC stade IV, PDL1 $\geq 50\%$,
(sans mutation EGFR/ALK/ROS1): 1^{ère} ligne
 - CBNPC stade III, PDL1 $\geq 1\%$,
après radiochimiothérapie:(pendant 1 an en "consolidation")
- Exemples: Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab



Immunothérapie et pseudo-progression

- Réponse atypique: augmentation en taille des lésions cibles voir apparition d'autres lésions, avant une diminution ultérieure de celles-ci
- La progression sous immunothérapie peut être une forme de réponse!



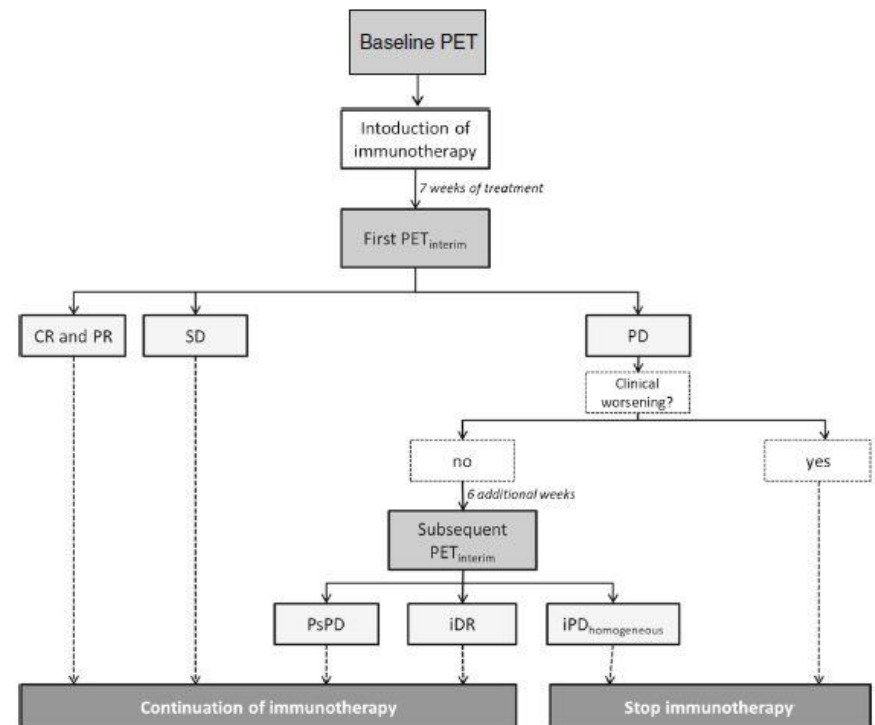
TEP-FDG et immunothérapie

^{18}F FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns

O. Humbert^{1,2}  • N. Cadour¹ • M. Paquet¹ • R. Schiappa³ • M. Poudenx⁴ • D. Chardin^{1,2} • D. Borchiellini⁴

2020

- 50 patients, CBNPC métastatiques
- TEP-FDG avant, 7 semaines après traitement +/- 3 mois
- Chez les patients présentant initialement une PD et une poursuite du traitement, la TEP suivante a identifié plus de la moitié d'entre eux comme PsPD ou iDR, les deux étant fortement associés à une bonne réponse thérapeutique à l'immunothérapie



TEP-FDG et immunothérapie

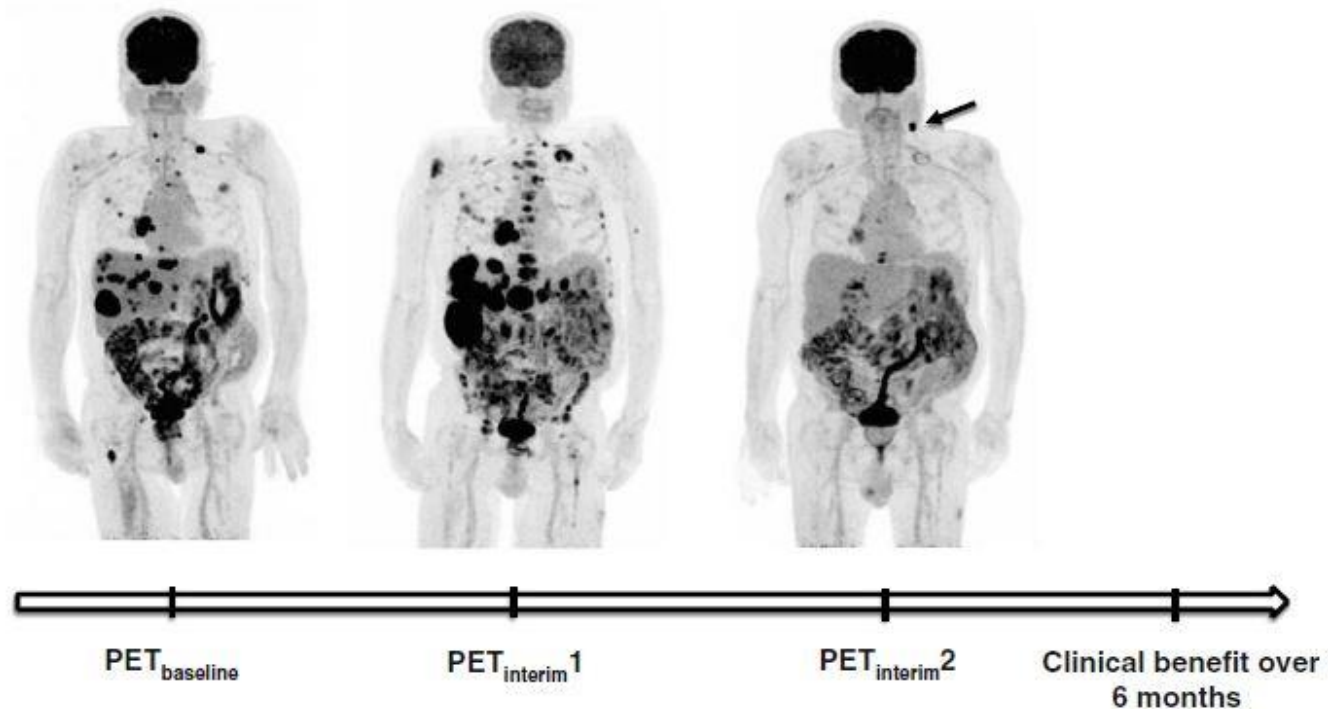
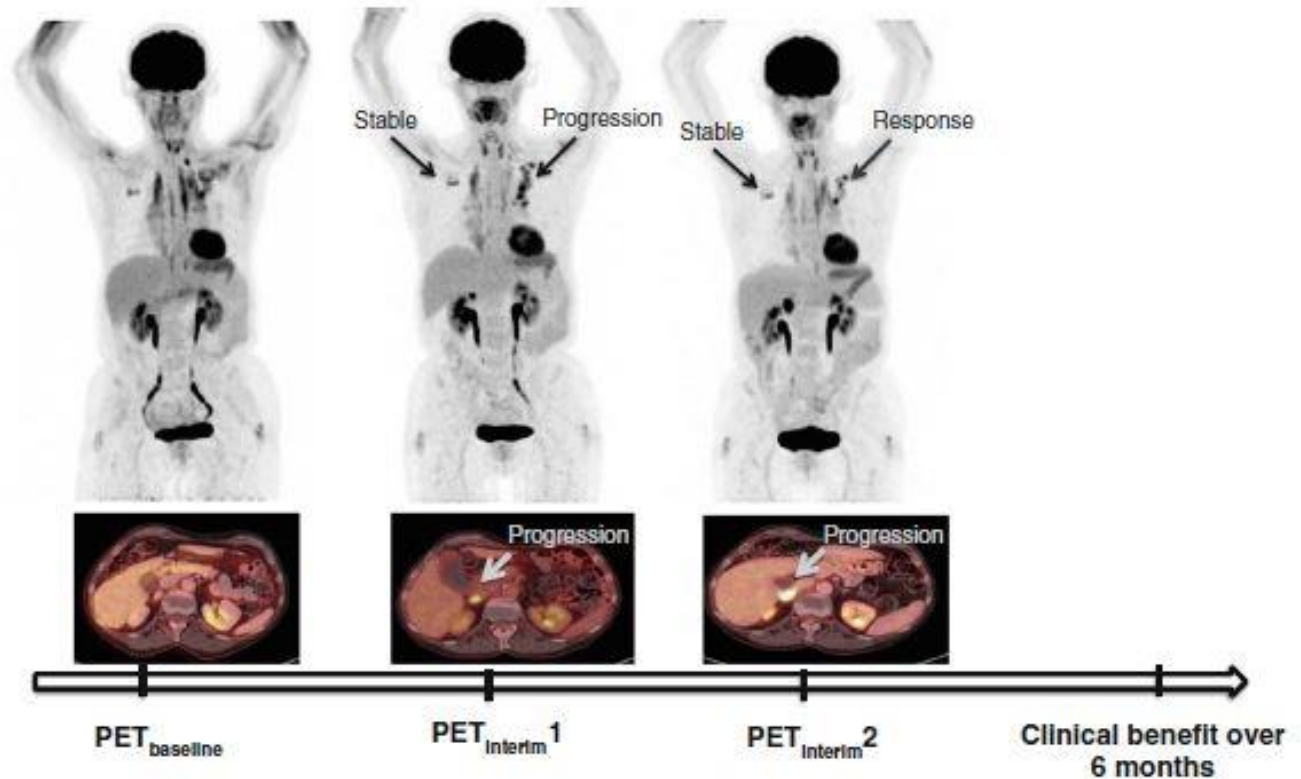


Fig. 2 A 76-year-old man with metastatic squamous cell carcinoma treated with a second line of nivolumab. On PET_{interim 1} at 7 weeks of treatment (4 cycles), the maximum intensity projection image (MIP) showed a major metabolic progression of bone and liver metastases. PET_{interim 2}, at 3 months of treatment (8 cycles), showed an immune-dissociated

response (iDR) with disappearance of most liver and bone lesions but appearance of a new hypermetabolic cervical lymph node (black arrow). The patient had a durable clinical benefit and, at the last follow-up (12 months of treatment), was still treated with nivolumab

TEP-FDG et immunothérapie

Fig. 3 A 68-year-old woman with metastatic adenocarcinoma treated with pembrolizumab. On PET_{interim1} at 7 weeks of treatment (3 cycles), the maximum intensity projection image (MIP) showed a metabolic progression of adrenal and mediastinal lymph nodes and showed a stability of pulmonary lesion. PET_{interim2}, performed at 3 months of treatment (5 cycles), showed an immune-dissociated response with disappearance of most mediastinal lymph nodes, stability of pulmonary lesion, and progression of adrenal lesion. Because, the clinical status of the patient remained stable, the treatment was continued and the patient finally obtained a durable clinical benefit of immunotherapy



Comment évaluer la réponse thérapeutique?

- Problème: grande hétérogénéité entre les différentes études dans l'évaluation de la réponse thérapeutique: nécessité de standardiser cette évaluation sur des critères **précis et reproductibles**

Comment évaluer la réponse thérapeutique?

1) Les méthodes quantitatives

- 1999: critères européens **EORTC** : réponse tumorale si baisse de 25% du SUVmax de la lésion cible.
- 2009: **PERCIST**: réponse thérapeutique si baisse d'au moins 30% du SULpeak et une différence absolue de 0.8 sur le SULpeak de la lésion cible
=> normalisé à la masse maigre corporelle

Comment évaluer la réponse thérapeutique?

- Plusieurs études ont montré des différences significatives entre les critères morphologiques (RECIST) et métaboliques (EORTC ou PERCIST) dans l'évaluation de la réponse thérapeutique aux tumeurs solides.

Comment évaluer la réponse thérapeutique?

Criteria	Imaging modality	Classifications			
Quantitative response assessment methods					
		Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease
RECIST 1.1	CT-based (Max target: 5, unidimensional)	Complete resolution of non-nodal lesions; reduction of all pathologic nodes to <1 cm	≥ 30% reduction in tumor burden; no new lesions	Not meeting criteria for CR, PR, PD	≥ 20% increase in tumor burden relative to nadir or minimum absolute increase of 5 mm; presence of new target or non-target lesions
EORTC-PET	PET-based	Complete resolution of FDG uptake in all lesions	≥ 25% reduction in sum of SUVmax	Not meeting criteria for CR, PR, PD	≥ 25% increase in the sum of SUVmax or appearance of new FDG-avid lesions
PERCIST 1.0	PET-based	Complete resolution of FDG uptake in all lesions	≥ 30% reduction in the SULpeak and ≥ 0.8 absolute decrease in SULpeak	Not meeting criteria for CR, PR, PD	≥ 30% Increase in SULpeak and an > 0.8 absolute increase in SULpeak; appearance of FDG-avid new lesions

Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer

Jingjie Shang¹ · Xueying Ling¹ · Linyue Zhang¹ · Yongjin Tang¹ · Zeyu Xiao¹ ·

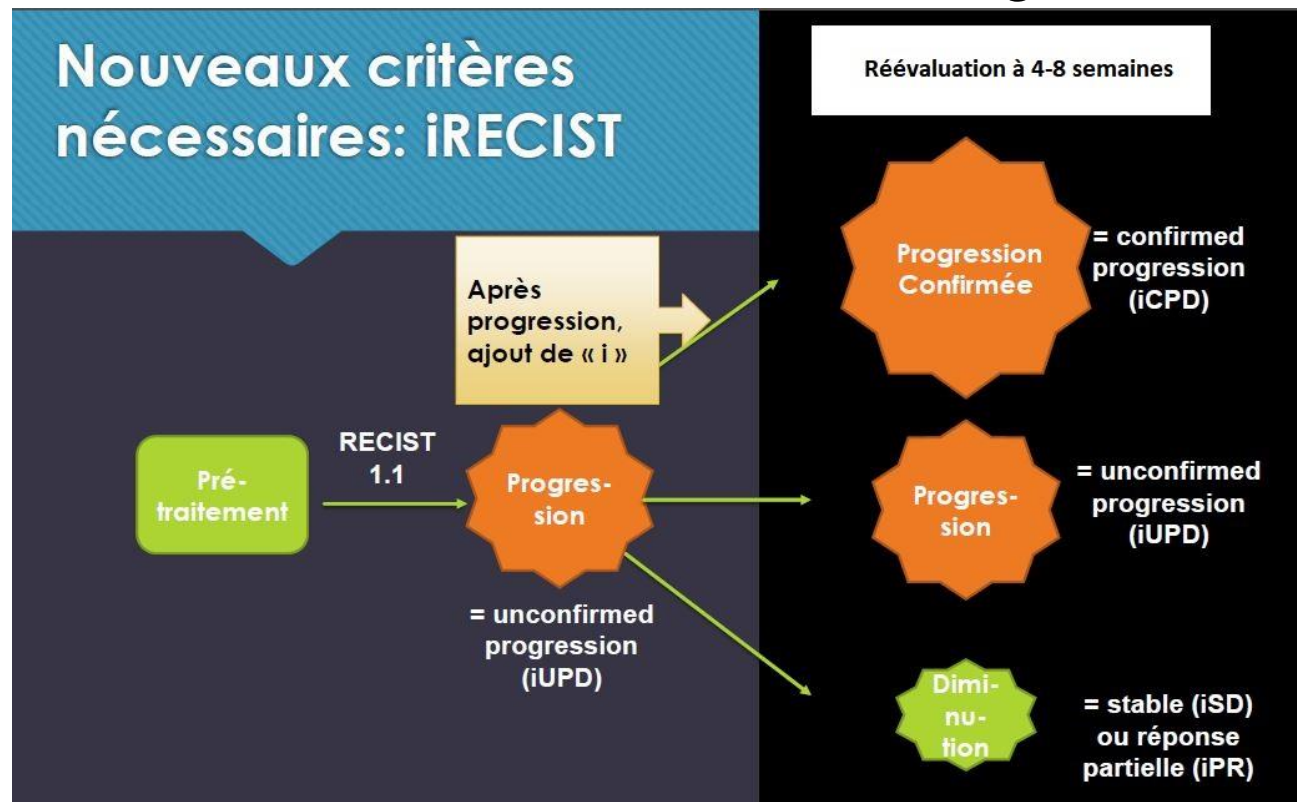
2016

- 35 patients, CBNPC
- Chimiothérapie, TEP et TDM avant et après traitement

=> Conclusion: les critères EORTC et PERCIST 1.0 sont **plus sensibles et plus précis** que RECIST 1.1 pour la **détection précoce** de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie chez les patients avec un CBNPC

Évaluation de la réponse thérapeutique sous immunothérapie: iRECIST

- Basé sur RECIST 1.1
- Prend en compte le principe de pseudo progression



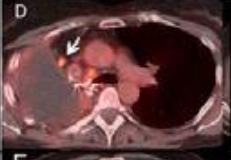
	RECIST 1.1	I-RECIST
Nombre de lésions cibles	5 max au total 2 / organe	idem
Mesures	Unidimensionnelle Plus grand calibre (plan axial)	idem
Calcul des mesures	Somme des diamètres (SOM)	idem
CR (réponse complète) % BASELINE	Disparition de toutes les lésions cibles ou non cibles	idem
PR (réponse partielle) % BASELINE	Diminution $\geq 30\%$ de la SOM	idem
SD (maladie stable) % BASELINE OU NADIR	Entre 20% d'augmentation et 30% de diminution de la SOM	idem
NL (nouvelle lésion)	= PD	= i-UPD Non incluse dans la SOM
i-UPD (pseudo-progression)	Non	Augmentation $\geq 20\%$ de la SOM ou $\uparrow$ non cibles ou NL
PD (progression) % BASELINE OU NADIR	Augmentation $\geq 20\%$ de la SOM ou $\uparrow$ non cibles ou NL	i-UPD confirmée = i-CPD : $\uparrow \geq 5\text{mm}$ d'une lésion cible, $\uparrow$ non cibles ou NL

Comment évaluer la réponse thérapeutique?

2) Une méthode qualitative

- Score d'Hopkins : proposition d'une méthode simple et reproductible
- Evaluation qualitative de la fixation du FDG sur la tumeur primaire, les localisations loco-régionales (médiastin) et les localisations métastatiques à distance par rapport aux bruits de fond hépatique et médiastinal

Score d'Hopkins

	Score	Description	
	1	^{18}F -FDG uptake less than mediastinal blood pool consistent with complete metabolic response	Negative
	2	Focal ^{18}F -FDG uptake greater than mediastinal blood pool but less than liver, consistent with likely complete metabolic response	
	3	Diffuse ^{18}F -FDG uptake greater than mediastinal blood pool or liver consistent with probable inflammation	
	4	Focal ^{18}F -FDG uptake greater than liver consistent with likely residual disease	Positive
	5	Focal and intense ^{18}F -FDG uptake consistent with residual disease	

Title: ^{18}F -Fluorodeoxyglucose PET/CT: Therapy Response Assessment

Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients

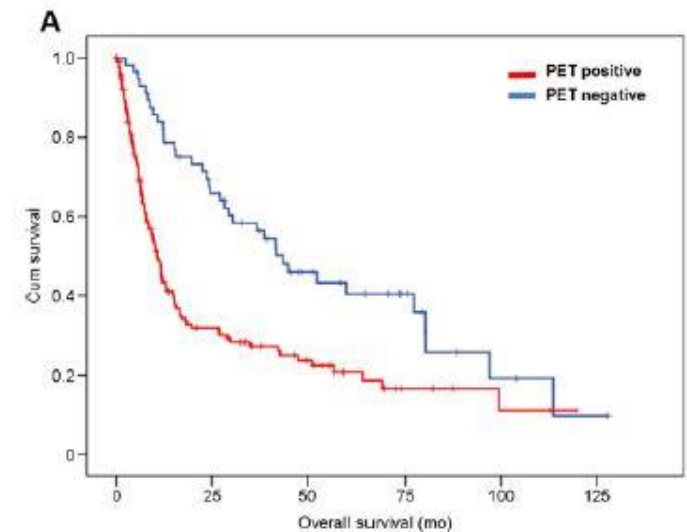
Sara Sheikhabaei Et al, J Nucl Med. 2016

- 201 patients, CBNPC et CBPC, stade I à IV
- Traités par chirurgie, chimio et/ou radiothérapie
- Évaluation TEP-FDG dans les 6 mois

⇒ Résultats: score de Hopkins : **89%** sensibilité, **80%** spécificité

⇒ a entraîné l'induction d'un nouveau traitement chez 70% des patients avec une TEP positive

⇒ **Différence significative de survie globale** entre ceux qui avaient une TEP positive et négative (que ce soit un CBNPC ou un CBPC et que ce soit un patient traité ou non par chirurgie initialement)



Revalidation of PET/computed tomography criteria (Hopkins criteria) for the assessment of therapeutic response in lung cancer patients: inter-reader reliability, accuracy and survival outcomes

Khulood Al Riyami^{a,b}, Noor Al Nuaimi^a, Ruta Kliokyte^c, Stefan Voo^a,

2019

- 85 patients, CBNPC et CBPC, stade I à IV
- TEP-FDG dans les 8 semaines après le traitement
- Résultats:
 - => bonne concordance entre les deux lecteurs
 - => Score de Hopkins: 88% Se, 80% Sp
 - => Pas de différence significative avec une échelle semi-quantitative utilisant le SUVmax

Conclusion

- Actuellement la TEP-FDG est indiquée uniquement en cas de suspicion de récurrence
- Plusieurs études ont montrés l'intérêt de la TEP-FDG dans l'évaluation précoce de la réponse au traitement et sa valeur prédictive en terme de survie.
- Nécessité de standardiser l'évaluation thérapeutique par des critères quantitatifs (EORTC/PERCIST/iRECIST) ou qualitatifs (Hopkins)

Bibliographie

- Sara Sheikhbahaei Et al, J Nucl Med. 2016 Jun;57(6):855-60. doi: 10.2967/jnumed.115.165480
- Sara Sheikhbahaei et al, Clin Lung Cancer, 2020 Nov;21(6):485-497. doi: 10.1016/j.clcc.2020.06.020
- RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE CLINIQUE POUR L'UTILISATION DE LA TEP EN CANCÉROLOGIE, Thésaurus, SFMN, mai 2018
- <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/cancer-bronchique-non-a-petites-cellules>
- Cours TEP (FDG) et tumeurs pulmonaires, Saclay 2020, Pr VERA
- Humbert O, Cadour N, Paquet M, Schiappa R, Poudenx M, Chardin D, et al. 18FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mai 2020;47(5):1158-67.
- Shang J, Ling X, Zhang L, Tang Y, Xiao Z, Cheng Y, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. oct 2016;43(11):1945-53.
- Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Banzo I, Rubio-Vassallo AS, Del Castillo-Matos R, et al. Diagnosis of recurrence and assessment of post-recurrence survival in patients with extracranial non-small cell lung cancer evaluated by 18F-FDG PET/CT. Lung Cancer. Juill 2013;81(1):71-6.

Bibliographie

- Hicks RJ, Mac Manus MP, Matthews JP, Hogg A, Binns D, Rischin D, et al. Early FDG-PET imaging after radical radiotherapy for non–small-cell lung cancer: Inflammatory changes in normal tissues correlate with tumor response and do not confound therapeutic response evaluation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. oct 2004;60(2):412-8.
- Weber WA, Petersen V, Schmidt B, Tyndale-Hines L, Link T, Peschel C, et al. Positron Emission Tomography in Non–Small-Cell Lung Cancer: Prediction of Response to Chemotherapy by Quantitative Assessment of Glucose Use. *JCO*. 15 juill 2003;21(14):2651-7.
- Van Loon J, van Baardwijk A, Boersma L, Öllers M, Lambin P, De Ruyscher D. Therapeutic implications of molecular imaging with PET in the combined modality treatment of lung cancer. *Cancer Treatment Reviews*. août 2011;37(5):331-43.
- Hicks RJ, Mac Manus MP, Matthews JP, Hogg A, Binns D, Rischin D, et al. Early FDG-PET imaging after radical radiotherapy for non–small-cell lung cancer: Inflammatory changes in normal tissues correlate with tumor response and do not confound therapeutic response evaluation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. oct 2004;60(2):412-8
- Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK, et al. Positron Emission Tomography Is Superior to Computed Tomography Scanning for Response-Assessment After Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 1 avr 2003;21(7):1285-92.

**MERCI POUR
VOTRE ATTENTION**