

# Evaluation thérapeutique : Immunothérapie

---

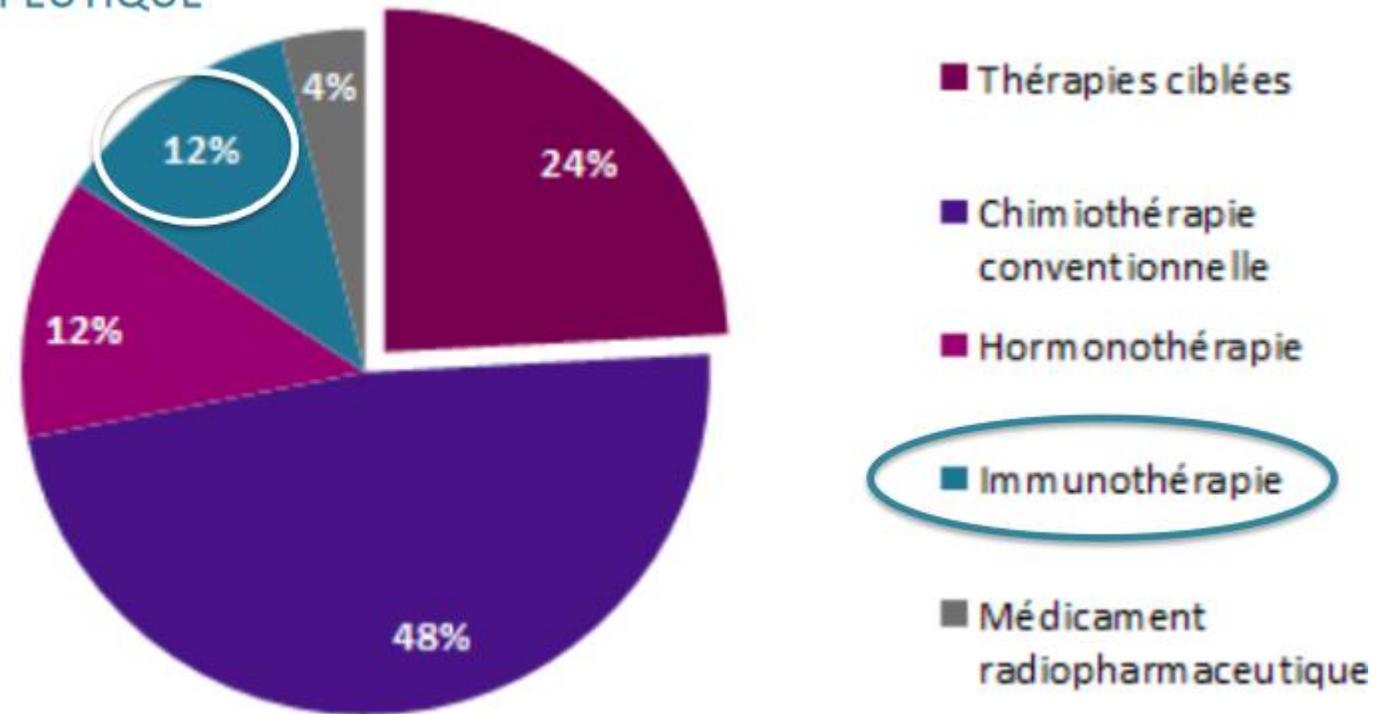
Kevin KIRAZ – Interne DES Médecine Nucléaire - CHUGA

Semestre 3

# Immunothérapie

Révolutionne la prise en charge thérapeutique en oncologie

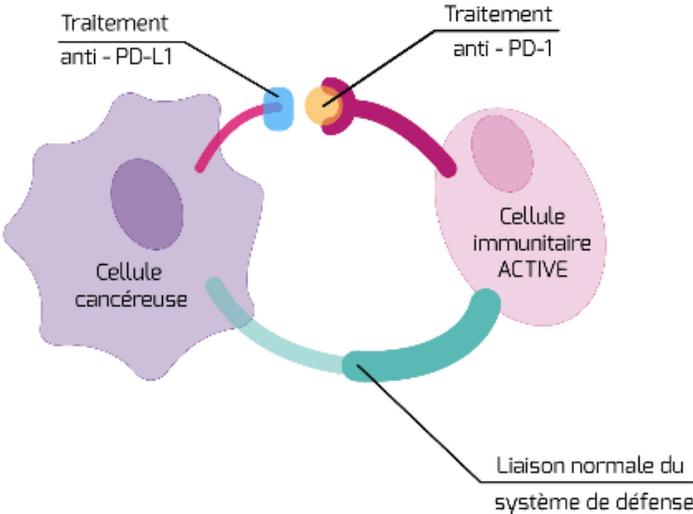
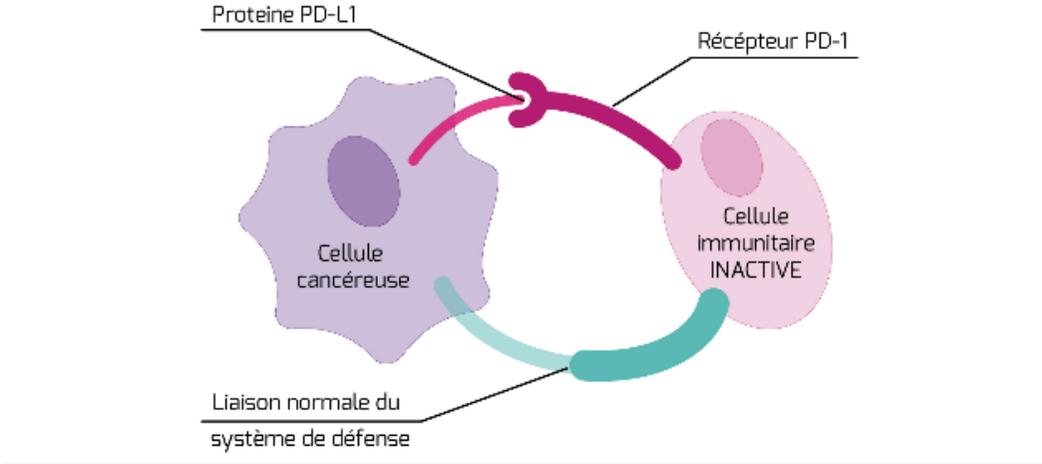
## ARSENAL THÉRAPEUTIQUE



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

# Immunomodulateur ou Inhibiteur de contrôle (ICIs)

L'exemple des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab et pembrolizumab)



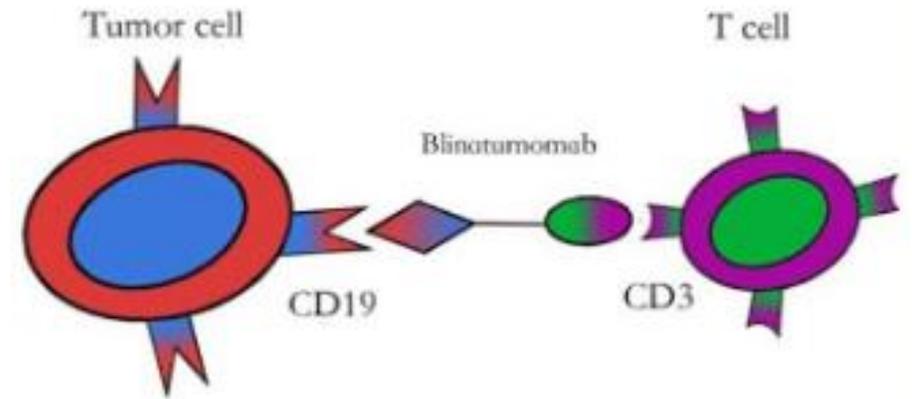
Cible	Molécule	Indications
CTLA-4	Ipilimumab	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique), monothérapie ou en association avec le nivolumab Cancer du rein avancé de pronostic intermédiaire/défavorable, association avec le nivolumab en 1 <sup>re</sup> ligne
PD-1	Nivolumab	Mélanome : monothérapie ou en association à l'ipilimumab : mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ; mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou métastatiques, et avec résection complète Cancer bronchique non à petites cellules en monothérapie (seconde ligne) Cancer du rein : monothérapie : stade avancé après un traitement antérieur ; en association à l'ipilimumab : première ligne cancer avancé de pronostic intermédiaire/défavorable Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin (monothérapie) Cancer épidermoïde de la tête et cou en rechute ou métastatique, en progression (2 <sup>e</sup> ligne monothérapie) Carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique seconde ligne – monothérapie)
	Pembrolizumab	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en monothérapie Cancer bronchique non à petites cellules : 1 <sup>re</sup> ligne : métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50$ %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (monothérapie) ; en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine si métastatique non épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK ; $\geq 2^e$ ligne : localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50$ %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure Lymphome de Hodgkin (idem nivolumab) Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu ou étant inéligibles à une chimiothérapie (sels de platine) et avec tumeurs expriment PD-L1 avec score combiné $\geq 10$ (monothérapie)
	Cemiplimab	Carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez des patients non candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative
PD-L1	Atezolizumab	Carcinome urothélial (vessie) localement avancé ou métastatique (monothérapie) : après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5$ % (monothérapie) Cancer bronchique non à petites cellules : localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ; de stade étendu en 1 <sup>re</sup> ligne chez les patients adultes présentant un ECOG de 0 ou 1 en association au carboplatine et à l'étoposide Cancer du sein : en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résecable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1$ % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique
	Durvalumab	Cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable , ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine (monothérapie) et positif pour PDL1
	Avelumab	Carcinome de Merkel métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure (monothérapie) Cancer de la vessie

Cible	Molécule	Indications
CTLA-4	Ipilimumab	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique), monothérapie ou en association avec le nivolumab Cancer du rein avancé de pronostic intermédiaire/défavorable, association avec le nivolumab en 1 <sup>re</sup> ligne
PD-1	Nivolumab	Mélanome : monothérapie ou en association à l'ipilimumab : mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ; mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou métastatiques, et avec résection complète Cancer bronchique non à petites cellules en monothérapie (seconde ligne) Cancer du rein : monothérapie : stade avancé après un traitement antérieur ; en association à l'ipilimumab : première ligne cancer avancé de pronostic intermédiaire/défavorable Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin (monothérapie)
	Pembrolizumab	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;"> <p><b>Spectre très large = 7 types de cancers</b></p> <p><b>Poumon – Rein – Vessie – ORL –</b></p> <p><b>Mélanome – Hodgkin - Merkel</b></p> </div> <p>2<sup>e</sup> ligne monothérapie) 1<sup>re</sup> ligne – monothérapie)</p> <p>Les tumeurs expriment PD-L1 avec score combiné <math>\geq 10</math> (monothérapie) avec association à une chimiothérapie antérieure Les tumeurs ne sont pas métastatiques dont les tumeurs ont eu une chimiothérapie antérieure</p>
	Cemiplimab	Lymphome de Hodgkin (idem nivolumab) Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu ou étant inéligibles à une chimiothérapie (sels de platine) et avec tumeurs expriment PD-L1 avec score combiné $\geq 10$ (monothérapie)
PD-L1	Atezolizumab	Carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez des patients non candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative Carcinome urothélial (vessie) localement avancé ou métastatique (monothérapie) : après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5$ % (monothérapie) Cancer bronchique non à petites cellules : localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ; de stade étendu en 1 <sup>re</sup> ligne chez les patients adultes présentant un ECOG de 0 ou 1 en association au carboplatine et à l'étoposide Cancer du sein : en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résecable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1$ % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique
	Durvalumab	Cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable , ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine (monothérapie) et positif pour PDL1
	Avelumab	Carcinome de Merkel métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure (monothérapie) Cancer de la vessie

# AC Bi-spécifique

- Blinatumomab

Traitement des Leucémie A lymphoblastiques



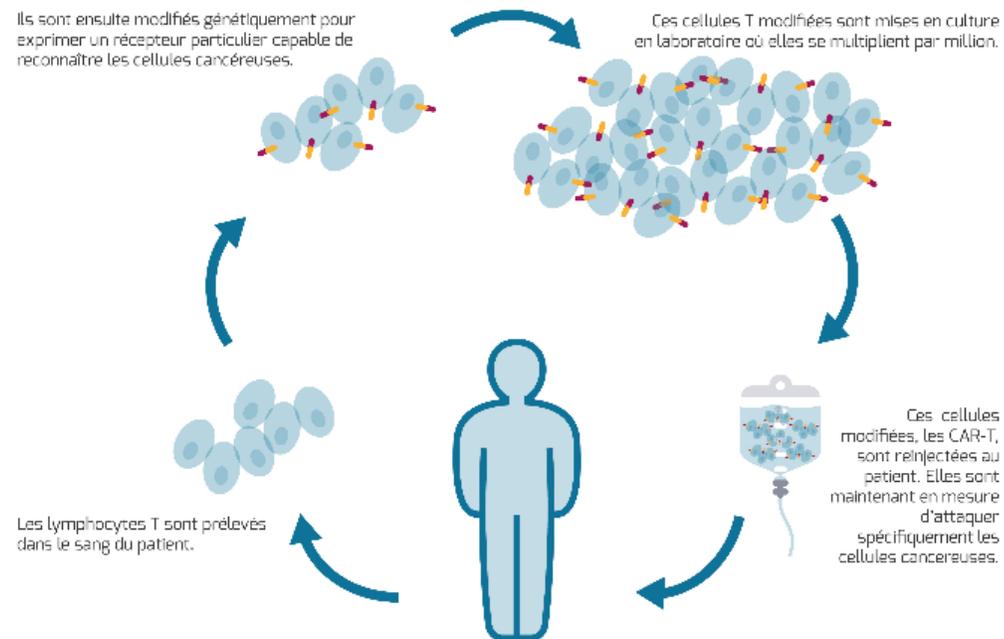
Blinatumomab binds to CD19, a protein on the surface of B-ALL cells, and CD3, a protein on T cells, helping the T cells recognize and kill the cancer cells.

Credit: J Hematol Oncol. 2015;8:104. doi: 10.1186/s13045-015-0195-4 (CC0 1.0) (CC BY 4.0)

# Thérapies cellulaires adoptives

➔ Transfert adoptif de lymphocytes infiltrant (TIL)

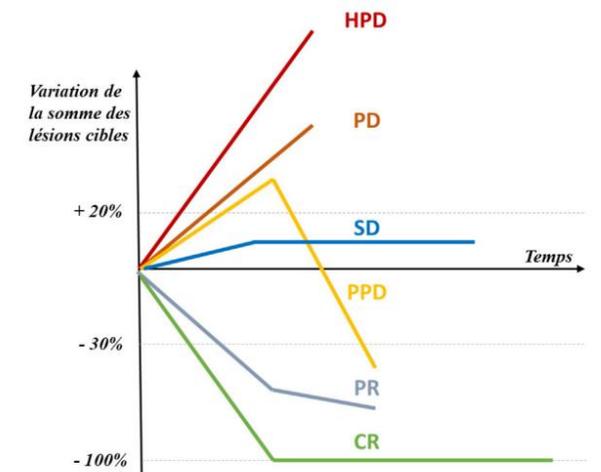
➔ Transfert adoptif de lymphocytes T **génétiquement modifiés**



# Particularités de l'immunothérapie

- Réponse **plus lente par** rapport aux réponses aux traitements conventionnels
- Stabilité **durable** de l'**efficacité** anti-tumorale
- Tolérance d'une **progression** minime infra-clinique

➔ **Nouveaux phénomènes ...**



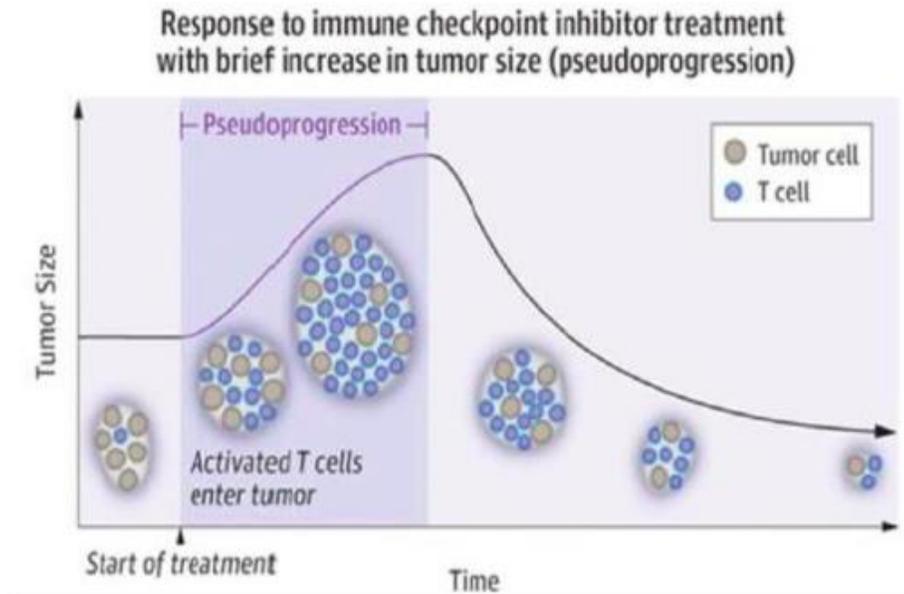
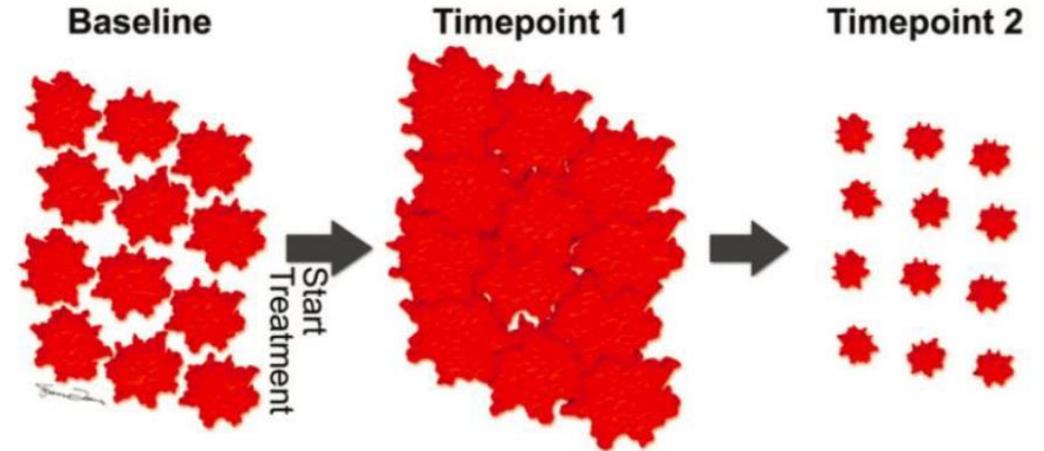
**Fig. 2.** Nouveaux profils de réponse sous immunothérapie. HPD : hyperprogression ; PD : progression ; SD : stabilité ; PPD : pseudo-progression ; PR : réponse partielle ; CR : réponse complète.  
*Novel patterns of response under immunotherapy. HPD: hyperprogressive disease; PD: progressive disease; SD: stable disease; PPD: pseudo-progressive disease; PR: partial response; CR: complete response.*

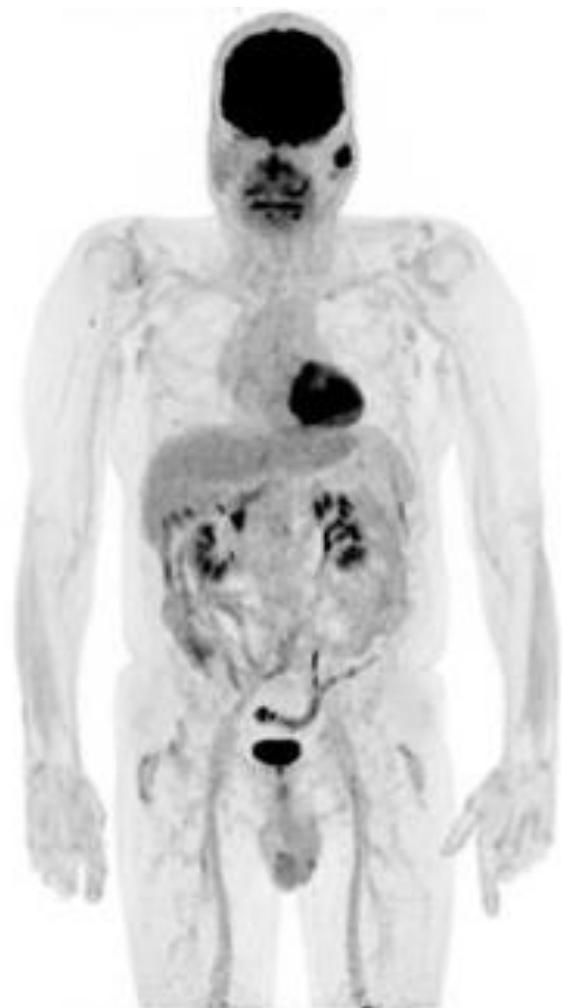
# Pseudo-progression

= **Augmentation transitoire** de la charge tumorale ou une apparition de nouvelles lésions **avant une régression retardée** de la tumeur.

*Mélanome ++ (jusqu'à 13%)*

Si amélioration clinique /!\





May 2015



Aug 2015



Sep 2015



Dec 2015



Mar 2016



Jul 2016

# Hyper-progression (HPD)

= Accélération ++ de la croissance de la tumeur |

Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1

Stéphane Champiat, Laurent Dercle, Samy Ammari, Christophe Massard, Antoine Hollebecque, Sophie Postel-Vinay, Nathalie Chaput, Alexander Eggermont, Aurélien Marabelle, Jean-Charles Soria, and Charles Ferte

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741 Published April 2017 

➔ Impose l'arrêt immédiat de l'immunothérapie /!\

Débat sur la définition  
TGR (Tumor Growth Rate)

Diagnosis of Hyperprogressive Disease in Patients Treated with Checkpoint Inhibitors Using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Romain-David Seban, Lawrence H. Schwartz, Gerald Bonardel and Laurent Dercle

Journal of Nuclear Medicine September 2020, 61 (9) 1404-1405; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.242768>

# Facteur prédictif

## Hyper-progressive Disease in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Checkpoint Inhibitors: The Role of $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Angelo Castello, Sabrina Rossi, Luca Toschi, Emanuela Mazziotti and Egesta Lopci

Journal of Nuclear Medicine December 2019, *jnumed*.119.237768; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.237768>

Volume Métabolique Total (VMT) ?

Plus la charge tumorale est élevée = Plus le risque est grand

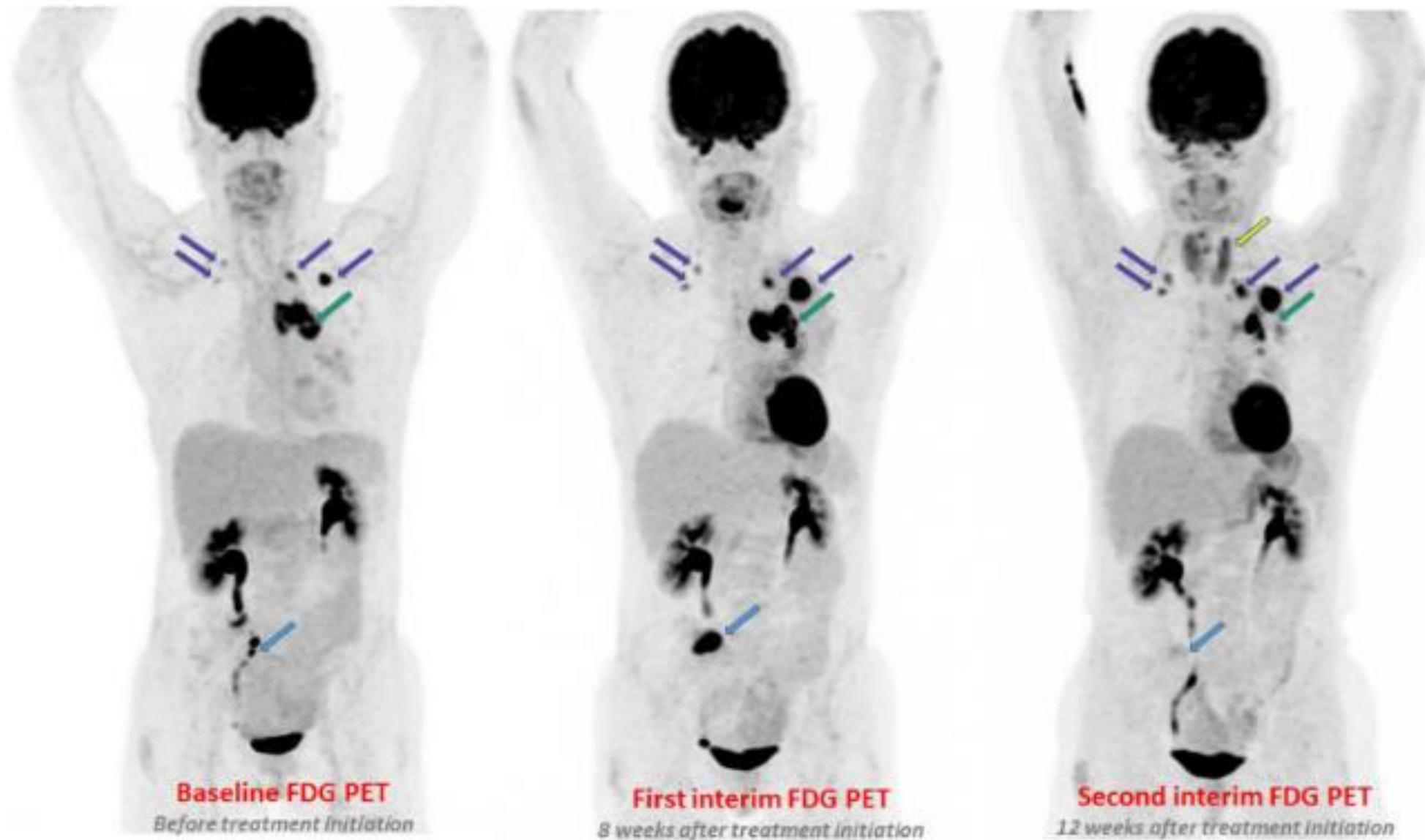
➔ Préférer réaliser une chimiothérapie

# Réponse/Evolution dissociée

Réponse partielle ou complète de certaines lésions  
+ Progression d'autres lésions pré-existantes **ou** apparition de nouvelles lésions

Fréquence peu connue : 8% dans les NSCLC

→ Bénéfice Clinique ?



# Réponse prolongée (complète ou partielle)

Activité anti-tumorale est durable dans le temps

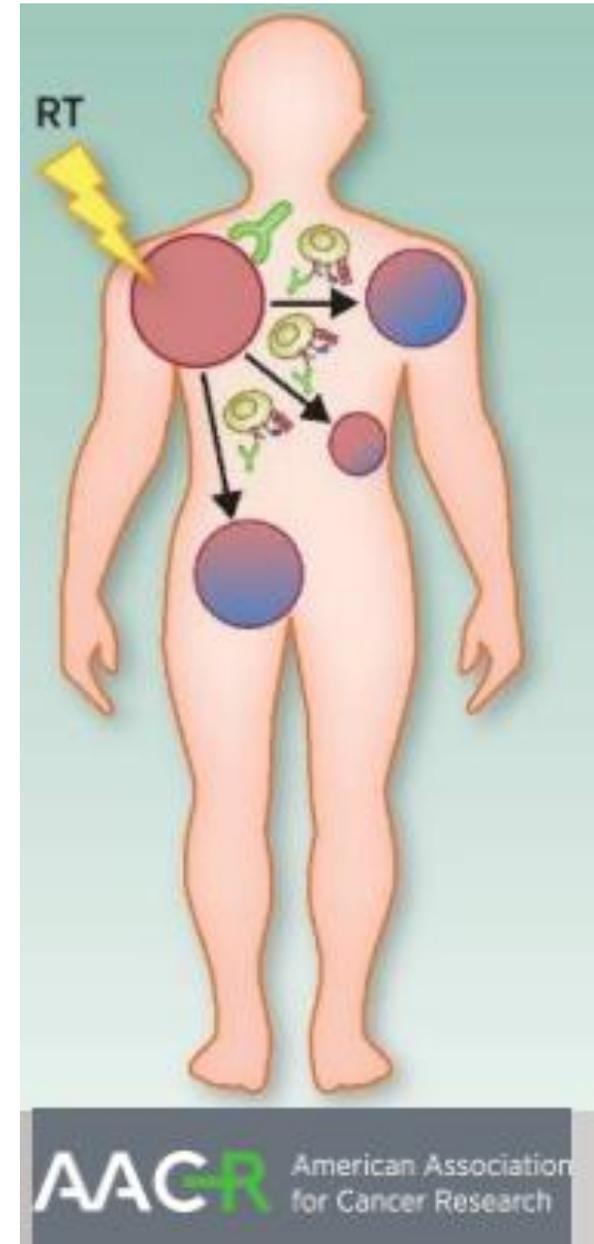
**Persiste** parfois après arrêt du traitement

→ TEP en surveillance ?

# Effet « abscopal »

= Profil de réponse chez les patients traités par **immunothérapie + radiothérapie**.

Régression des métastases à distance de la cible traitée par radiothérapie



# New immune-related adverse events (irAEs)

Nouveau profil de toxicité

Peut toucher tout type de tissu : *cutanée, gastro-intestinal, endocrinien, articulaire, musculaire*

➔ Réaction **inflammatoire** : **FDG +**

**NB** : ES différents selon la classe d'inhibiteur de check point immunitaire

Molecular Pathways: Immune Checkpoint Antibodies and their Toxicities

Sophie Cousin and Antoine Italiano

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2569 Published September 2016

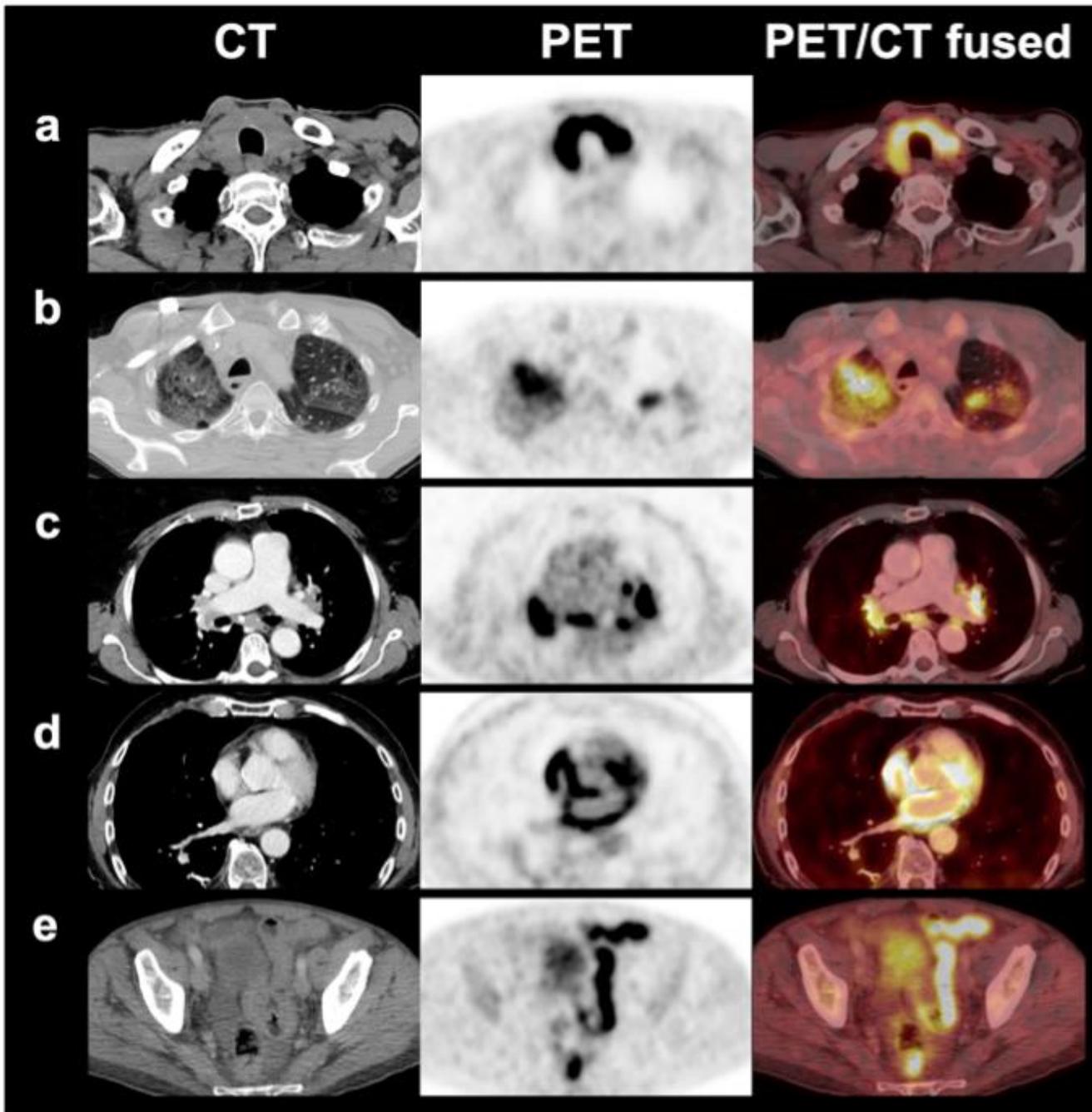
# New immune-related adverse events (irAEs)

/!\ Doit être reporté sur le compte-rendu

Pas forcément corrélé à des signes cliniques

Prévenir le clinicien = Meilleur suivi

TTT : Corticoïdes ++



## PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: current status and future directions

Marcus Unterrainer <sup>1</sup>, Michael Ruzicka <sup>2</sup>, Matthias P Fabritius <sup>3</sup>, Lena M Mittlmeier <sup>4</sup>, Michael Winkelmann <sup>3</sup>, Johannes Rübenthaler <sup>3</sup>, Matthias Brendel <sup>4</sup>, Marion Subklewe <sup>2</sup>, Michael von Bergwelt-Baildon <sup>2</sup>, Jens Ricke <sup>3</sup>, Wolfgang G Kunz <sup>3</sup>, Clemens C Cyran <sup>3 5</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33200246 PMCID: PMC7669926 DOI: 10.1186/s41747-020-00190-1

- A) Thyroidite
- B) Pneumopathie
- C) Sarcoid Like Reaction
- D) Pericardite
- E) Colite

# L'évaluation thérapeutique radiologique

- 1979 : Premier critère de l'OMS : CR – PR – SD – PD

*Critère bidimensionnels*

*Somme tumorale globale = Somme des produits des deux plus grands diamètres de chaque lésion cible*

- 2000 : RECIST 1.0

*Mesures unidimensionnelles*

# 2009 : RECIST 1.1

Fournier LS, et al. iRECIST pour les nuls. Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2020.11.002>

RECIST 1.1	
Source	Eisenhauer 2009
Lésions cibles	Unidimensionnel ≥ 10 mm (15 mm petit axe pour ganglions), 5 au total, maximum 2 par organe
Lésions non cibles	Progression si augmentation de taille indiscutable
Nouvelles lésions	PD si indiscutables
Critère de progression	≥ 20 % de la somme des diamètres Minimum 5 mm
Confirmation de progression	Non

= Référence pour définir la progression de la maladie dans les tumeurs solides traitées par chimiothérapie

- Insuffisant pour les traitements cytostatiques
- Inadapté pour certains types tumoraux
- Phénomène de nécrose ?

	<b>RECIST 1.1</b>	<b>irRC</b>
Source	Eisenhauer 2009	Wolchok 2009
Lésions cibles	Unidimensionnel ≥ 10 mm (15 mm petit axe pour ganglions), 5 au total, maximum 2 par organe	Bidimensionnel ≥ 5 × 5 mm, 10 au total, maximum 5 par organe
Lésions non cibles	Progression si augmentation de taille indiscutable	N'influent pas sur la progression
Nouvelles lésions	PD si indiscutables	Incorporées dans la masse des lésions cibles
Critère de progression	≥ 20 % de la somme des diamètres Minimum 5 mm	≥ 25 % de la somme des produits des diamètres, incluant les nouvelles lésions
Confirmation de progression	Non	Oui

	RECIST 1.1	irRC
Source	Eisenhauer 2009	Wolchok 2009
Lésions cibles	Unidimensionnel ≥ 10 mm (15 mm petit axe pour ganglions), 5 au total, maximum 2 par organe	Bidimensionnel ≥ 5 × 5 mm, 10 au total, maximum 5 par organe
Lésions non cibles	Progression si augmentation de taille indiscutable	N'influent pas sur la progression
Nouvelles lésions	PD si indiscutables	Incorporées dans la masse des lésions cibles
Critère de progression	≥ 20 % de la somme des diamètres Minimum 5 mm	≥ 25 % de la somme des produits des diamètres, incluant les nouvelles lésions
Confirmation de progression	Non	Oui



1 mois après

**Tableau I. Comparaison des principaux systèmes proposés pour l'évaluation de la réponse tumorale chez les patients traités par immunothérapie, en référence de RECIST 1.1.**

	RECIST 1.1	irRC	irRECIST/imRECIST	iRECIST
Source	Eisenhauer 2009	Wolchok 2009	Nishino 2013/Hodi 2018	Seymour 2017
Lésions cibles	Unidimensionnel ≥ 10 mm (15 mm petit axe pour ganglions), 5 au total, maximum 2 par organe	Bidimensionnel ≥ 5 × 5 mm, 10 au total, maximum 5 par organe	Comme RECIST	Comme RECIST
Lésions non cibles	Progression si augmentation de taille indiscutable	N'influent pas sur la progression	Comme irRC	Comme RECIST
Nouvelles lésions	PD si indiscutables	Incorporées dans la masse des lésions cibles	Incorporées dans la masse des lésions cibles Maximum de 5 nouvelles lésions	iuPD si vues après CR, PR ou SD icPD si vues après iuPD
Critère de progression	≥ 20 % de la somme des diamètres Minimum 5 mm	≥ 25 % de la somme des produits des diamètres, incluant les nouvelles lésions	≥ 20 % de la somme des diamètres, incluant les nouvelles lésions Minimum 5 mm	Pour iuPD : mêmes critères que PD RECIST 1.1 Pour icPD : en plus de iuPD, soit augmentation des cibles de ≥ 5 mm, soit nouvelles lésions, soit augmentation indiscutable des lésions non cibles
Confirmation de progression	Non	Oui	Oui, au moins 4 semaines	Oui 4–8 semaines

# iRECIST (2017)

Critères d'évaluation	RECIST 1.1	iRECIST
<b>Réponse complète (RC)</b>	Disparition de toutes les lésions (cibles et non cibles) Ganglions < 10 mm de petit axe	Selon RECIST 1.1
<b>Réponse partielle (RP)</b>	Diminution $\geq 30\%$ de la masse tumorale (SPD) Pas de progression des lésions non cibles	Selon RECIST 1.1
<b>Maladie stable (SD)</b>	Ni RP ni PD	Selon RECIST 1.1
<b>Progression (PD)</b>	Augmentation $\geq 20\%$ de la SPD (et de 5 mm) Progression des lésions non cibles	<i>Progression non confirmée (iUPD)</i> selon RECIST 1.1 à confirmer sur un examen $\geq 4$ semaines après
<b>Nouvelle lésion</b>	Correspond à une progression	<i>iUPD</i>
<b>Progression confirmée</b>	Non nécessaire	<i>Progression confirmée (iCPD)</i> Majoration de la taille des lésions cibles ou non cibles Majoration de la somme des nouvelles lésions cibles $\geq 5$ mm Progression des nouvelles lésions non cibles Apparition de nouvelles lésions

# L'évaluation thérapeutique en TEP

1999 : **EORTC** (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

2009 : **PERCIST 1.0** (PET Response Criteria in Solid tumours)

- Introduction du SUL (SUV corrigé par la masse corporelle)
- Cinq cibles maximum

# PERCIST 1.0

Réponse métabolique	Définition
Maladie métaboliquement progressive	Augmentation de >30% du SUL peak (au moins +0,8U SUL) Ou Apparition de nouvelles lésions Ou Augmentation de plus de 75% du TLG sans baisse du SUL
Réponse métabolique partielle	Diminution de >30% du SULpeak des lésions cibles (au moins -0,8U SUL) Ou Diminution de >45% du TLG Pas de progression selon RECIST
Réponse métabolique complète	Disparition de la fixation des lésions cibles <bruit de fond hépatique et égale au bruit de fond vasculaire Pas de nouvelle fixation suspecte Disparition des lésions non-cibles
Maladie métaboliquement stable	Pas de critère pour progression, ni pour réponse

# PECRIT (PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy)

2017 : Cho et al.

[J Nucl Med](#). 2017 Sep; 58(9): 1421–1428.

doi: [10.2967/jnumed.116.188839](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.188839)

PMCID: PMC5577627

PMID: [28360208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360208/)

## Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma

[Steve Y. Cho](#),<sup>\*,1,2</sup> [Evan J. Lipson](#),<sup>\*,1</sup> [Hyung-Jun Im](#),<sup>\*,2,3</sup> [Steven P. Rowe](#),<sup>1</sup> [Esther Mena Gonzalez](#),<sup>1</sup>  
[Amanda Blackford](#),<sup>1</sup> [Alin Chirindel](#),<sup>1</sup> [Drew M. Pardoll](#),<sup>1</sup> [Suzanne L. Topalian](#),<sup>1</sup> and [Richard L. Wahl](#)<sup>1,4</sup>

**CR – PR – PD** = Selon RECIST 1.1

**SD** = Selon PERCIST : Evaluation de la variation du SULpeak de la lésion la plus fixante

# PERCIMT (PET Reponse Evaluation Criteria for Immunothérapie)

Clinical Trial > [Eur J Nucl Med Mol Imaging](#). 2018 Mar;45(3):376-383.

doi: 10.1007/s00259-017-3870-6. Epub 2017 Nov 10.

## Absolute number of new lesions on $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab

Hoda Anwar<sup>1</sup>, Christos Sachpekidis<sup>2</sup>, Julia Winkler<sup>3</sup>, Annette Kopp-Schneider<sup>4</sup>, Uwe Haberkorn<sup>2,5</sup>, Jessica C Hassel<sup>3</sup>, Antonia Dimitrakopoulou-Strauss<sup>2</sup>

### Purpose

Evaluation of response to immunotherapy is a matter of debate. The aim of the present study was to evaluate the response of metastatic melanoma to treatment with ipilimumab by means of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, using the patients' clinical response as reference.

### Methods

The final cohort included in the analyses consisted of 41 patients with metastatic melanoma who underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT before and after administration of ipilimumab. After determination of the best clinical response, the PET/CT scans were reviewed and a separate independent analysis was performed, based on the number and functional size of newly emerged  $^{18}\text{F}$ -FDG-avid lesions, as well as on the SUV changes after therapy.

41 patients suivis pour mélanome métastatique sous ipilimumab  
Evaluation baseline et à 3 mois

# PERCIMT (PET Response Evaluation Criteria for Immunothérapie)

## Conclusion

Our results show that a cut-off of four newly emerged  $^{18}\text{F}$ -FDG-avid lesions on posttherapy PET/CT gives a reliable indication of treatment failure in patients under ipilimumab treatment. Moreover, the functional size of the new lesions plays an important role in predicting the clinical response. Validation of these results in larger cohorts of patients is warranted.

Criteria (year) [reference]	Modality	Categories			
		Complete response	Partial response	Stable disease	Progressive disease
PERCIMT (2018) [35]	PET/CT	<ul style="list-style-type: none"><li>• Complete resolution of all <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-avid lesions</li><li>• No new FDG avid lesions</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Complete resolution of some <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-avid lesions</li><li>• No new <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-avid lesions</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neither CR, PR, nor PD</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 4</math> new lesions with <math>\leq 10</math> mm functional diameter</li><li>• Or three or more new lesions with <math>&gt; 10</math> mm functional diameter</li><li>• Or two or more new lesions with <math>&gt; 15</math> mm functional diameter</li></ul>

**Table 2** Overview metabolic and combined response evaluation to immunotherapy

Criteria (year) [reference]	Modality	Categories			
		Complete response	Partial response	Stable disease	Progressive disease
EORTC (1999) [31]	PET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction of <math>^{18}\text{F}</math>-FDG uptake to background levels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 15\%</math> reduction of <math>^{18}\text{F}</math>-FDG uptake</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neither CR, PR, nor PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 25\%</math> increase in <math>^{18}\text{F}</math>-FDG uptake</li> </ul>
PERCIST (2009) [33]	PET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction of <math>^{18}\text{F}</math>-FDG uptake to the level of background blood pool</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 30\%</math> reduction in SUL peak</li> <li>Minimum of 0.8 SUL units of measurable lesions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neither CR, PR, nor PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>&gt; 30\%</math> increase in SUL peak</li> <li>Minimum of 0.8 SUL units of measurable lesions</li> </ul>
PECRIT (2017) [34]	PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disappearance of all metabolically active tumours and TL</li> <li>SAD reduction target lymph nodes <math>&lt; 10</math> mm</li> <li>No new lesions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 30\%</math> reduction in SUL peak</li> <li><math>\geq 30\%</math> decrease in TL diameter sum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neither CR, PR, nor PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>&gt; 30\%</math> increase in SUL peak</li> <li>Or new metabolically active lesion</li> <li><math>\geq 20\%</math> increase in target lesion diameter (minimum 5 mm)</li> <li>Or new lesions</li> </ul>
PERCIMT (2018) [35]	PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Complete resolution of all <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-avid lesions</li> <li>No new FDG avid lesions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Complete resolution of some <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-avid lesions</li> <li>No new <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-avid lesions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neither CR, PR, nor PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 4</math> new lesions with <math>\leq 10</math> mm functional diameter</li> <li>Or three or more new lesions with <math>&gt; 10</math> mm functional diameter</li> <li>Or two or more new lesions with <math>&gt; 15</math> mm functional diameter</li> </ul>

CR Complete response, CT Computed tomography, FDG Fluorodeoxyglucose, PD Progressive disease, PET Positron emission tomography, PR Partial response, SAD Short-axis diameter, SUL SUV corrected for lean body mass, TL Target lesions

# iPERCIST (2019)

[EJNMMI Res.](#) 2019; 9: 8.

Published online 2019 Jan 29. doi: [10.1186/s13550-019-0473-1](https://doi.org/10.1186/s13550-019-0473-1)

PMCID: PMC6890907

PMID: [30694399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694399/)

## Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST

[Lucas Goldfarb](#),<sup>1</sup> [Boris Duchemann](#),<sup>2</sup> [Kader Chouahnia](#),<sup>2</sup> [Laurent Zelek](#),<sup>2</sup> and [Michael Soussan](#)<sup>1,3</sup>

Analyse rétrospective de 28 patients suivis pour un NSCLC et traités par nivolumab

Analyse selon iRECIST et iPERCIST

*Two new categories of response derived from iRECIST: **UPMD** and **CPMD**, indicating that all metabolic progression observed at 8 weeks should be confirmed by another PET study 4 weeks later."*

Comparaison des résultats obtenus avec iRECIST et iPERCIST suggère que **iPERCIST est plus pertinent en terme d'informations pronostiques**

SG des répondeurs selon iPERCIST de 19,9mois contre 3,6

**Discordance de 39% (11/28 patients) entre iPERCIST et iRECIST**

**Table 4** Differences between iRECIST and iPERCIST classification, observed in 11/28 patients, in relation to survival

iRECIST	iPERCIST	Nb of patients	Survival in days, mean ( $\pm$ SD) <sup>a</sup>
SD	PMR	5	520 ( $\pm$ 104)
SD	PMD	2	360 ( $\pm$ 234)
PD	SMD	2	573 ( $\pm$ 204)
PR	CMR	1	967
CR	PMR	1	717

*iRECIST* Immune RECIST, *iPERCIST* Immune PERCIST, *SD* Stable disease, *PD* progressive disease, *PR* partial response, *CR* complete response, *PMR* partial metabolic response, *PMD* progressive metabolic disease, *SMD* stable metabolic disease, *CMR* complete metabolic response

<sup>a</sup>NB: mean survival for the population study ( $n = 28$ ) = 479 days ( $\pm$  248)

Critères	Design de l'étude	Délai après début IT	Définition des cibles	SD	CR	PR
<b>PECRIT 2017</b>	Rétro	3-4 semaines	Idem RECIST1.1 PERCIST 1.0	Idem RECIST 1.1	Idem RECIST 1.1	Idem RECIST 1.1
<b>PERCIMT 2018</b>	Rétro	3 mois	Taille fonctionnelle (mesurée en TEP) >1 ou 1,5cm Max : 5 lésions	Ni PR Ni PD Ni CR	Disparition des lésions fixantes	Pas de nouvelle lésion
<b>imPERCIST5 2019</b>	Rétro	3 mois	Idem PERCIST 1.0 Max 5 lésions	Ni PR Ni PD Ni CR	Disparition des lésions hypermétabo liques	Baisse de 30% de la somme des SULpeak Baisse de 0,8U
<b>iPERCIST 2019</b>	Rétro	2 mois	Idem PERCIST 1.0 Max 5 lésions	Ni PR Ni PD Ni CR	Diasparition de la fixation des lésions cibles	Baisse de 30% du SULpeak

Critères	PD	Impact des nouvelles lésions ?	Confirmation de la PD ?
<b>PECRIT 2017</b>	Idem RECIST 1.1	Progression	Non
<b>PECIMT 2018</b>	Plus de 4 nouvelles lésions <1cm Ou plus de 3 nouvelles lésions supracentimétrique Ou plus de 2 lésions de >1,5cm	Progression Selon nombre et taille	Non
<b>imPERCIST 5 2019</b>	>30% du SULpeak >0,8U à partir du baseline Sauf évocateur d'une infection ou d'un ES	<b>Incluses dans la somme des SULpeak</b> PD si >30%	Non
<b>iPERCIST 2019</b>	>30% du SULpeak Ou Nouvelle lésion hypermétabolique = <b>uPMD</b>	A confirmer à 4-8 semaines	TEP nécessaire à 4-8 semaines Progression = <b>cPMD</b>

# Comparison Between $^{18}\text{F}$ -FDG PET-Based and CT-Based Criteria in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab

Giovanni Rossi<sup>1,2</sup>, Matteo Bauckneht<sup>3</sup>, Carlo Genova<sup>1</sup>, Erika Rijavec<sup>4</sup>, Federica Biello<sup>1</sup>, Simone Mennella<sup>5</sup>, Maria Giovanna Dal Bello<sup>1</sup>, Giuseppe Cittadini<sup>5</sup>, Paolo Bruzzi<sup>6</sup>, Roberta Piva<sup>3</sup>, Valentina Ceriani<sup>3</sup>, Gianmario Sambuceti<sup>3,7</sup>, Egesta Lopci<sup>8</sup>, Silvia Morbelli<sup>3,7</sup>, and Francesco Grossi<sup>4</sup>

**Key Words:** NSCLC; checkpoint inhibitors; PET; CT

**J Nucl Med 2020; 61:990–998**

DOI: 10.2967/jnumed.119.233056

- Etude sur 72 patients avec Kc bronchique primitif traité par anti-PD1
- Comparaison des résultats de la première évaluation sous immunothérapie
- Critères TDM (RECIST 1.1 et irRC) et TEP (PERCIST et imPERCIST).

**Critère TDM + précis (irRC principalement) pour classer répondeur et non répondeur en fonction des données de survie globale**

**Très faible concordance avec les critères TEP**

# Surveillance post-thérapeutique

- Non systématique
- En cas de suspicion de récurrence
- **Intérêt chez les patients à haut risque de rechute**
- **Intérêt dans les tumeurs agressives aux nombreux sites de métastases potentielles**

# Lymphome ?

1999 : Critère de réponse standardisé dans les Lymphomes

DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244

2007 : Prise en compte de la PET dans l'évaluation des lymphomes FDG avides

2014 : First International Workshop on PET in Lymphoma à Deauville

==> Score de Deauville

==> Critère de Lugano

# Deauville

**Table 3** Five-point Deauville score system

<b>Score</b>	<b>Metabolic activity of lymphoma</b>
<b>1</b>	No $^{18}\text{F}$ -FDG-uptake above background activity
<b>2</b>	$^{18}\text{F}$ -FDG-uptake $\leq$ mediastinal blood pool activity
<b>3</b>	$^{18}\text{F}$ -FDG-uptake between mediastinal blood pool and liver activity
<b>4</b>	$^{18}\text{F}$ -FDG-uptake moderately higher than liver activity
<b>5</b>	$^{18}\text{F}$ -FDG-uptake markedly higher than liver activity/new lesion(s)
<b>X</b>	New areas of $^{18}\text{F}$ -FDG-uptake unlikely related to lymphoma

*FDG* Fluorodeoxyglucose

# Lymphome

**2016 : LYRIC** (Lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria)

==> Introduction de la **réponse indéterminée (IR)** lorsque qu'une progression de la charge tumorale, de nouvelles lésions ou l'augmentation de l'avidité au FDG est observé

==> **Follow-up à 12 semaines** pour confirmer la progression (PD) ou la pseudo-progression

## Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy

Bruce D. Cheson, Stephen Ansell, Larry Schwartz, Leo I. Gordon, Ranjana Advani, Heather A. Jacene, Axel Hoos, Sally F. Barrington and Philippe Armand

Criteria	CR	PR	PD
Lugano	PET-CT, score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on SPS+ OR on CT, target nodes/nodal masses must regress to $\leq 1.5$ cm in LDi	PET-CT Score 4 or 5 with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size. OR On CT $\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites	PET-CT score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or new FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment. OR On CT, an individual node/lesion must be abnormal with: LDi $> 1.5$ cm and Increase by $\geq 50\%$ from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions $\leq 2$ cm 1.0 cm for lesions $> 2$ cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by $>50\%$ of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to $> 16$ cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly. New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions. Regrowth of previously resolved lesions. A new node $> 1.5$ cm in any axis or a new extranodal site $> 1.0$ cm in any axis; if $< 1.0$ cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma
LYRIC	Same as Lugano	Same as Lugano	As with Lugano with the following exceptions: Indeterminate response (IR) IR1: $>50\%$ increase in SPD in first 12 wks IR2: $<50\%$ increase in SPD with a. New lesion(s), or b. $>50\%$ increase in PPD of a lesion or set of lesions at any time during treatment IR(3): Increase in FDG uptake without a concomitant increase in lesion size meeting criteria for PD

Cheson, Blood 2016

### Indeterminate Response (IR)

**IR1:** Augmentation de la charge tumorale globale (évaluée par la somme du produit des diamètres [SPD]) de  $\geq 50\%$  de jusqu'à 6 lésions mesurables au cours des 12 premières semaines de traitement, **sans détérioration clinique**

**IR2:** Augmentation de la charge tumorale globale  $< 50\%$  avec soit a) Apparition de nouvelles lésions ou b) croissance de  $\geq 50\%$  d'une ou plusieurs lésions existantes à tout moment pendant le traitement

**IR3:** Augmentation de la captation du FDG d'une ou de plusieurs lésions sans augmentation concomitante de la taille ou du nombre de lésions

➔ Contrôle à 12 semaines (ou avant si signes cliniques) pour réévaluer la réponse

# LYRIC et Réponse Indéterminée (IR)

- 1) Augmentation de la charge tumorale globale (évaluée par la SPD) de >50% jusqu'à 6 lésions mesurables au cours des 12 premières semaines de traitement, sans détérioration clinique
  
- 2) Augmentation de la charge tumorale globale <50% avec soit
  - Apparition de nouvelles lésions
  - Croissance de 50% d'une ou plusieurs lésions existantes à tout moment pendant le traitement
  
- 3) Augmentation de la captation du FDG d'une ou de plusieurs lésions sans augmentation concomitante de la taille ou du nombre de lésions**

# Réévaluation à 3 mois de la réponse indéterminée

IR(1) : Augmentation de la SPD > 10% par rapport au scanner qui avait décrit l'IR1

IR(2) : Augmentation de la SPD (incluant les nouvelles lésions) > 50% par rapport au scanner nadir

**IR(3) : Hyperfixation persistante liée au caractère inflammatoire de la réponse → Progression si augmentation de taille des lésions**

# Lymphome

## 2017 : RECIL (Reponse Evaluation Criteria in Lymphoma) *Anas Younes et al*

**Table 1.** Comparison of Lugano 2014 and RECIL 2017 criteria

	Lugano 2014	RECIL 2017
Number of target lesions	≤ 6	≤ 3
Measurement method	Bi-dimensional, perpendicular parameters	Uni-dimensional, longest diameter of any target lesion
Incorporates PET results to describe complete response	Yes	Yes (with 30% reduction in SLD regardless of PET findings)
Minor response	No	Yes, reduction in SLD between ≥ 10% and < 30%
Stable disease	-50% to +50%	Decrease < 10% to increase ≤ 20%
Progressive disease	> 50% increase in SPD or in LD of a single lesion  New FDG-avid lesion	> 20% increase in SLD

CR, complete response; LD, longest diameter; SLD, sum of the longest diameters; SPD, sum of the product diameters

- Nombre de lésions
- Mesure unidimensionnelle
- Introduction de la réponse « mineure »
- SD : -10% à +20%
- PD : +20%

# Final Analysis of GOYA: A Randomized, Open-Label, Phase III Study of Obinutuzumab or Rituximab Plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Laurie H Sehn, MD, Maurizio Martelli, MD, Marek Trněný, MD, Wenxin Liu, PhD, Christopher R Bolen, PhD, Andrea Knapp, PhD, Deniz Sahin, BSc, Gila Sellam, PhD, Umberto Vitolo

## Assessment of response by RECIL 2017 versus Lugano 2014 criteria in patients with previously untreated CD20-positive DLBCL

By Emily Smith

Jan 14, 2020

Share: [!\[\]\(e20c06481a3bdac5e065e87ef5109285\_img.jpg\)](#) [!\[\]\(e5a87af7a719ca4a6d5226d319e3f847\_img.jpg\)](#) [!\[\]\(a1157d5fb3f742510d6d3171f6cdacee\_img.jpg\)](#) [!\[\]\(06dd9183ad5b5bcce689e47b39cbad84\_img.jpg\)](#) [!\[\]\(0f0df52f12f3a2ec0b7f31b0f246f4a0\_img.jpg\)](#)

- Concordance between Lugano 2014 and RECIL 2017 criteria for end-of-treatment (EoT) response is shown in **Table 2** below
  - There was a good correlation between RECIL 2017 and Lugano 2014 criteria for complete response (CR):
    - 92.5% (894/966) of patients in complete metabolic response (CMR) at EoT by Lugano 2014 were classified as being in CR by RECIL 2017

*Brief Report*

# **RECIL Versus Lugano for Treatment Response Assessment in FDG-Avid Non-Hodgkin Lymphomas: A Head-to-Head Comparison in 54 Patients**

Dominik Berzaczy <sup>1,\*</sup> , Alexander Haug <sup>2</sup>, Philipp B. Staber <sup>3</sup>, Markus Raderer <sup>4</sup>, Barbara Kieseewetter <sup>4</sup>, Ulrich Jaeger <sup>3</sup>, Christoph Kornauth <sup>5</sup>, Ingrid Simonitsch-Klupp <sup>5</sup> and Marius E. Mayerhoefer <sup>1,6</sup>

Corrélation de la réponse en fin de traitement : **90%**

“**Réponse mineur**” : Apparaît très rarement en EOT (5,6%)  
14% sur l'évaluation intermédiaire

Aucun n'apparaît supérieur par rapport à l'autre

Pas de recommandation entre les 2

**Table 4** Overview of response criteria for lymphoma

Criteria (year) [reference]	Categories			
	Complete response	Partial response	Stable disease	Progressive disease
Lugano (2014) [40]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: reduction of lesions to normal size</li> <li>• PET: normalised <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-uptake (DS 1–3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: <math>\geq 50\%</math> reduction in SPD of up to 6 lesions</li> <li>• PET: reduced <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-uptake (DS 4 or 5)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: neither sufficient change for PD nor PR</li> <li>• PET: unchanged <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-uptake (DS 4 or 5)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: <math>\geq 50\%</math> increase in SPD of lesions</li> <li>• New lesion(s)</li> <li>• PET: increased <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-uptake (DS 4 or 5) or new <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-avid lesions</li> </ul>
LYRIC (2016) [41]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Same as Lugano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Same as Lugano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Same as Lugano</li> </ul>	<p>Adapted from Lugano to indeterminate response (IR) categories:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IR<sub>1</sub>: <math>\geq 50\%</math> increase in SPD in 12 weeks without clinical deterioration</li> <li>• IR<sub>2</sub>: <math>&lt; 50\%</math> increase in SPD with new lesion(s), or <math>\geq 50\%</math> increase in SPD of a lesion or set of lesions at any time during treatment</li> <li>• IR<sub>3</sub>: increase in <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-uptake without increase in lesion size meeting criteria for PD</li> </ul>
RECIL (2017) [42]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: complete disappearance of all TL and all nodes with LD <math>&lt; 10</math> mm</li> <li>• PET: normalised <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-uptake (DS 1–3)</li> </ul>	<p>Partial response</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: <math>\geq 30\%</math> decrease in SLD of TL, but no CR</li> <li>• PET: DS 4 or 5</li> </ul> <p>Minor response</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Same as PR yet only <math>\geq 10\%</math> and <math>&lt; 30\%</math> SLD decrease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: <math>&lt; 10\%</math> decrease or <math>\leq 20\%</math> increase SLD of TL</li> <li>• PET: any DS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: <math>&gt; 20\%</math> increase in SLD of TL</li> <li>• For small lymph nodes <math>&lt; 15</math> mm after therapy, a minimum absolute increase of 5 mm and the LD <math>&gt; 15</math> mm</li> <li>• New lesion(s)</li> <li>• PET: any DS</li> </ul>

CT Computed tomography, DS Deauville score, FDG Fluorodeoxyglucose, IR Indeterminate response, LD Long diameter, PD Progressive disease, PET Positron emission tomography, PR Partial response, SLD Sum of longest diameters, SPD Sum of perpendicular diameters, TL Target lesions

# Car T cell

- Données disponibles très limitées

Shah et al. (2018) DOI: [10.1016/j.jcyt.2018.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.10.003)

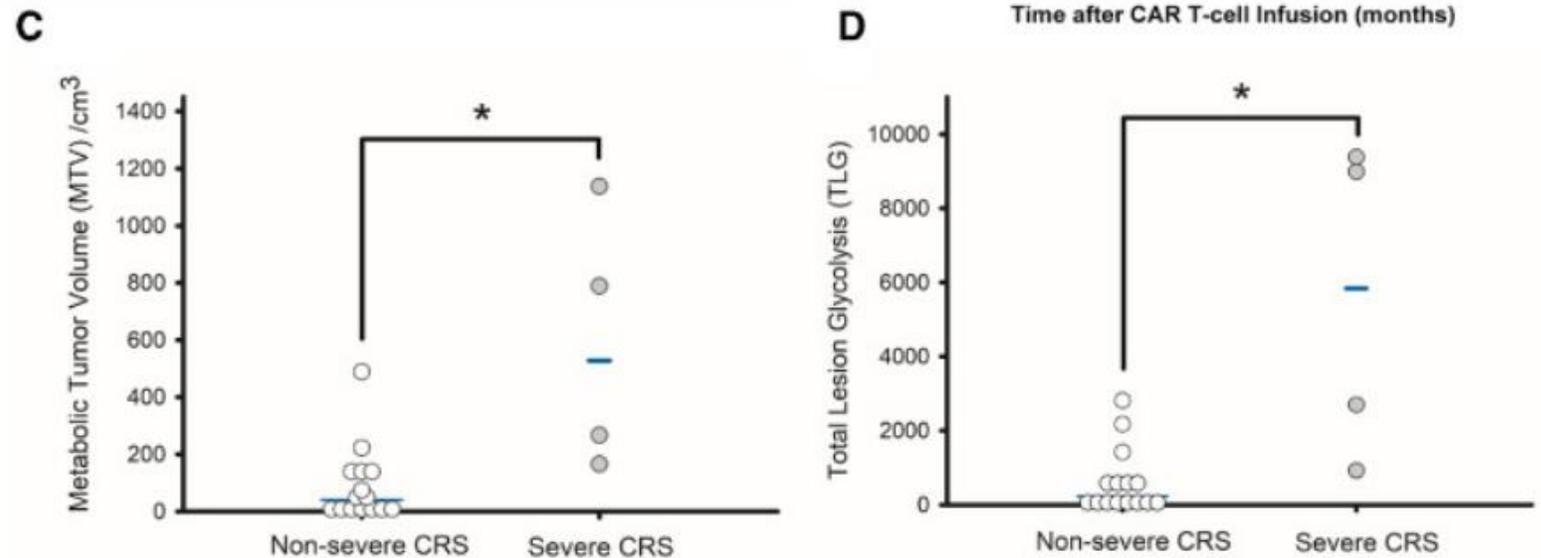
- RC sur la TEP à 4 semaines = Rémission pendant 2 ans
- Activité restante à 4 semaines = Rechute plus précoce

# Car T cell

- Wang et al (2019) DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.008

**Haute charge tumorale sur le baseline ==> Plus d'ES**

**Phénomène de Pseudo-progression ++**



# CarT cells irAES

- Cytokine release syndrom
- Toxicité neurologique
- Lymphopénie

**→ IrAES beaucoup plus précoce**

Parfois quelques heures ou jours après le traitement

==> Pas beaucoup de littératures à ce sujet

# En resumé

- Différentes réponses de ceux observés sous chimiothérapie conventionnelle
- Attention aux irAES
  
- Critères RECIST 1.1 → **iRECIST** (2017)
- Critères PERCIST → **iPERCIST** (2019)
- Lymphome : **Lugano** ou **RECIL**

Pas toujours concordant /!\

# Check list pour le CR de TEP

## **Examen du patient**

- Quel immunothérapie le patient reçoit-il ?
- Nombre de cycle reçu et date de la dernière injection
- Symptôme clinique semblable à des irES ?
- Médicaments pouvant simuler une colite ? (Metformine ?)

# Check list pour le CR de TEP

## **Réponse thérapeutique**

- Réponse métabolique des lésions cibles
- Si possible : mesurer le MTV et le GLT
- Si apparition de nouvelles lésions :

*Reporter le nombre de nouveau site anatomique et le nombre de nouvelle lésion*

*Si nouveau site est ganglionnaire : est-il dans le drainage de la tumeur principale ?*

*Vérifier que les nouvelles lésions ne correspondent pas à des irES avant de classer le patient en PD*

# Check list pour le CR de TEP

## **Vérifier l'apparition des irES :**

- Plus fréquent avec les anti-CTLA (Ipilimumab) ++
- Mesurer la rate et le SUVfoie/SUVrate : inversion ?
- Toujours penser à une réaction sarcoïdосique devant apparition de ggl
- Vérifier la glande hypophyse
- Toujours vérifier par rapport au baseline lorsque le colon/l'estomac est hypermétabolique en TEP/FDG
- Hypermétabolisme et hypertrophie des surrénales → Inflammation ?
- Quand un irES a été décrit en TEP, vérifier l'évolution sur les TEP suivantes