



HAL
open science

Comparaison de critères morphologiques et métaboliques pour l'évaluation de la réponse tumorale sous anti-PD1 dans le cancer du poumon

Margaux Poirier

► **To cite this version:**

Margaux Poirier. Comparaison de critères morphologiques et métaboliques pour l'évaluation de la réponse tumorale sous anti-PD1 dans le cancer du poumon. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02435424

HAL Id: dumas-02435424

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02435424>

Submitted on 10 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Comparaison de critères morphologiques et métaboliques pour
l'évaluation de la réponse tumorale sous anti-PD1 dans le cancer du
poumon

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2019

Par

Margaux POIRIER

Née le 27 mars 1988 à Saint Doulchard (18)

DISCIPLINE : RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Bernard PADOVANI

Président du jury

Monsieur le Professeur Patrick CHEVALLIER

Assesseur

Madame le Docteur Josiane OTTO

Assesseur

Monsieur le Docteur Olivier HUMBERT

Assesseur

Monsieur le Docteur Guillaume BAUDIN

Directeur de thèse

Remerciements

Aux membres du jury :

À Monsieur le président du jury, le Professeur Bernard Padovani,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.
Je vous remercie sincèrement pour votre soutien durant mon internat, pour votre disponibilité et vos enseignements.
Recevez l'expression de ma profonde considération.

À Monsieur le Professeur Patrick Chevallier,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.
Je souhaite vous remercier pour votre soutien et votre bienveillance durant mon internat. J'ai énormément appris à vos côtés.
Soyez assuré de mon profond respect.

À Madame le Docteur Josiane Otto,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.
Je sollicite votre expertise dans le domaine de l'oncologie pulmonaire.
Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse, le Docteur Guillaume Baudin,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, et de m'avoir fait confiance pour ce travail. Merci de ton soutien et de tes encouragements durant son élaboration.
J'ai beaucoup appris à tes côtés à l'Archet, puis au Centre Antoine Lacassagne.
Sois assuré de mon profond respect.

Au Docteur Olivier Humbert,

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail, et pour ton aide précieuse et ton implication durant son élaboration.
Je souhaite également te remercier pour ton accueil dans le service de Médecine Nucléaire.
Sois assuré de ma sincère considération.

À mes maîtres d'internat :

Au Docteur Lydiane Mondot, merci pour tout ce que tu m'as enseigné en neuro-radiologie. Tes compétences et ta passion pour ton travail imposent le respect.

Au Docteur Stéphane Chanalet, merci pour tes enseignements en neuro-radiologie, ce fut un réel plaisir d'apprendre à tes côtés.

Au Docteur Dorothée Ducreux, merci pour vos précieux enseignements en imagerie thoracique. Soyez assurée de mon profond respect.

Au Docteur Charles Raffaelli, merci pour vos enseignements en échographie, en imagerie urologique et ORL.

Au Docteur Eric Bonnard, merci pour ton accueil, ton aide et ta patience lors de mon premier stage en radiologie.

Au Docteur Sorin Arhip, merci pour tes enseignements en ostéo-articulaire. J'ai passé deux supers semestres à tes côtés.

Au Docteur Marie-Eve Amoretti et Virginie Ben Amor, les piliers de l'imagerie des urgences, des personnes en or, merci pour votre soutien et pour tout ce que vous m'avez appris.

Au Docteur Alexandra Benarrous, merci pour tes enseignements lors de mon passage dans le service de radiologie des urgences.

Au Docteur Elodie Cervantes, merci pour ta disponibilité lors des quelques gardes passées ensemble.

Au Docteur Amélie Pellegrin, merci pour ta bonne humeur à toute épreuve ! On ne s'ennuie jamais en vacation avec toi.

Au Docteur Laura Elkind, je te remercie pour tes précieux enseignements en sénologie.

Au Docteur Claire Chapellier, merci pour tes enseignements en sénologie, et occasionnellement pour les cours de stretching !

Au Docteur Julie Sanglier, je te remercie pour ta gentillesse et tes enseignements en échographie.

Au Docteur Céline Guez, merci pour tes enseignements en sénologie.

Au Docteur Nicolas Amoretti, je vous remercie pour vos enseignements en imagerie ostéo-articulaire. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Federico Torre, merci pour ce semestre au top passé à tes côtés.

Au Docteur Rany Jawhari, une personne de qualité supérieure, un mentor.

Au Docteur Amandine Caudal, merci pour tes enseignements en imagerie ostéo-articulaire.

Au Docteur Olivier Andreani, je n'ai malheureusement pas eu la chance de passer un semestre à tes côtés. Merci pour les cours d'écho du mardi matin et pour les apéros !

Au Docteur Christine Tran, fashion Christine, un personnage qu'on n'oublie pas. Merci pour tes enseignements et pour tes conseils modes.

Au Docteur Hugo Rio Tinto, merci pour tes enseignements et ta bonne humeur.

Au Docteur Lucia Coco, merci pour ce que tu m'as appris.

Au Docteur Madleen Chassang, je te remercie pour tes précieux enseignements. Ton expertise force le respect. Sois assuré de ma profonde considération.

Au Docteur Julien Havet, merci pour ton soutien et ta bonne humeur.

Au Docteur Laurène Avril, merci pour tes enseignements et pour ces bons moments passés ensemble lors de mon passage à l'Archet.

Au Docteur Corine Boyer, je te remercie pour ce super semestre dans ton service, pour ton accueil, et tes précieux enseignements en radiologie pédiatrique. J'ai énormément appris à tes côtés.

Au Docteur Carole Leroux, Myriam Guesmi et Béatrice Leloutre, merci pour votre accueil dans le service, votre bienveillance et vos enseignements en radio-pédiatrie.

Au Docteur Aurélie Ocelli, je te remercie pour ta gentillesse, ta disponibilité et pour tout ce que tu m'as appris en radiologie pédiatrique.

Au Docteur Marie Baqué, merci pour ta bonne humeur et tes enseignements en imagerie thoracique.

Au Docteur Marco Albertario, merci pour ta joie de vivre et ton humour !

Au Docteur Bernard Diaine, merci pour votre accueil chaleureux dans le service, et pour votre confiance. Je suis heureuse de pouvoir travailler de nouveau à vos côtés très bientôt.

Au Docteur Mihaela Popovici, merci pour tes enseignements en sénologie, pour ta gentillesse, et pour t'être battu pour la création du poste d'assistant.

Aux Docteurs Ioana Pascu et Viorica Maldur, merci pour votre gentillesse et pour les bons moments passés à Antibes.

Au Docteur Diego Palominos, merci pour tes enseignements en radiologie interventionnelle et pour ta bonne humeur.

Aux Docteurs Patrick Polito et Jean-Louis Daumas, merci pour votre accueil dans le service.

Au Professeur Jacques Darcourt, merci pour votre bienveillance et votre accueil dans le service de Médecine Nucléaire.

Au Docteur Danièle Benisvy, merci pour tes enseignements, ta rigueur, et pour le renforcement positif dans la dernière ligne droite !

Au Docteur Mattieu-John Ouvrier, merci pour ton accueil dans le service.

Au Docteurs Marie Paquet, Aurélie Schiazza et Colette Zwartoed, merci les girls pour les bons moments passés dans votre service.

À Renaud Schiappa et Emmanuel Chamorey, merci pour votre aide précieuse concernant l'analyse statistique.

À tous les manips qui m'ont bien aidé dans les débuts, avec un petit big up pour les manips de nuits et leur bonne humeur, Océane, Thomas, Andréa, Rachid, Louana, Guilaine, Didier, Boris, Pierre et tous les autres : merci pour tout.

À mes co-internes et amis pour beaucoup :

À Chloé la blonde, une amie sur laquelle je peux compter quoi qu'il arrive. Merci pour ces moments passés ensemble, depuis notre rencontre en stage aux urgences où j'ai découvert une personne formidable. Merci pour les fous-rires, pour les gardes où tu venais m'apporter le diner et me soutenir, et pour tout le reste. J'espère passer encore pleins de super moments à tes côtés.

À Chloé la brune, ma merveilleuse copine toujours à l'écoute. Je suis contente d'avoir eu la chance de te rencontrer, et que tu nous aies rejoins au monde formidable de la radiologie ! Je suis toujours heureuse de passer du temps avec toi et j'espère en passer encore beaucoup. À David, pour les belles soirées partagées.

À Eve que j'adore, une des belles rencontres de mon internat ! Merci pour ces moments passés ensemble, encore nombreux j'espère dans le futur.

À Alexandre, un ami en or en qui je peux compter. Merci pour toutes les bonnes soirées et ta patience durant les sessions shopping à Paris !

À Violaine, ma première co-interne. Merci pour ton soutien pendant ce premier semestre (« je suis en retard apporte moi la clef discrètement pliz »), et après durant tout l'internat qui est passé si vite, j'ai toujours trouvé en toi une oreille attentive et de bon conseils.

À Laurence, Marine, Perrine, Alexandra et Léa, merci pour les bons moments passés ensembles.

À Jean, Quentin, Albert et Modhar, la promo testostéronée, merci pour les quelques apéros partagés !

À Navid, merci de m'avoir soutenue durant ce semestre, et d'avoir partagé avec moi les innombrables pauses café !

Aux plus vieux :

À Alix, Yann et Manu, j'ai passé de supers moments avec vous et j'espère que le futur nous réserve encore quelques apéros !

À Xavier, merci pour ce semestre passé à tes côtés.

À mes amis :

À Elie, merci ma copine pour les fou-rires et les soirées endiablées, pour ton dynamisme hors-pair toujours entre 2 avions. Merci de toujours trouver le temps de prendre des nouvelles et me faire un petit coucou sur Nice de temps en temps !

À Chanez, car c'est toujours un plaisir quand on se voit même si ce n'est pas souvent. Tu restes une amie qui compte beaucoup pour moi.

À Mickael, merci de toujours faire en sorte de garder le contact malgré la distance, même si j'aimerais te voir plus souvent. J'espère que ça restera le cas malgré ton départ prochain pour de nouvelles aventures en Amérique, où j'espère que tu te plairas.

À Maroua et Najete, merci pour tous ces beaux souvenirs à Tours et ailleurs.

À Floriane et Fabien, je vous adore et espère vous revoir très bientôt dans notre Berry.

À Jason, merci pour toutes ces années d'amitié et les innombrables dossiers !!!

A Nadine et Didier, merci pour votre soutien, je suis très touchée de votre présence ce soir. Merci pour votre accueil toujours chaleureux et votre disponibilité, et pour les apéros au rosé !

À ma famille :

À mes parents, merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel. J'aimerais avoir la chance de passer plus de temps à vos côtés. Je vous aime très fort.

À mes grands-mères, merci pour l'amour que vous m'avez toujours portée, et pour tous les souvenirs d'enfance ensemble. Je vous aime.

A toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines, que je ne vois pas assez souvent mais à qui je pense beaucoup.

A ceux qui ne sont plus là.

À Romain,

Merci de m'avoir supportée durant la dernière ligne droite ! Merci d'être cette personne exceptionnelle qui me rend si heureuse. J'apprend beaucoup de ta patience et de ton altruisme. Je t'aime.

Table des matières

Introduction	18
Matériel et méthode	22
1. Sélection des patients	22
2. Protocoles d'imagerie.....	23
3. Analyse des examens d'imagerie.....	24
4. Recueil des données cliniques / suivi.....	28
5. Analyse statistique	28
Résultats	30
Caractéristiques de la population	30
Evaluation 1.....	32
I. iRECIST	32
1. Analyse descriptive	32
2. Corrélation entre la réponse iRECIST et le bénéfice clinique prolongé	32
3. Corrélation entre la progression iRECIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé.....	32
4. Patients stables.....	33
5. Analyse de survie	33
II. iPERCIST	33
1. Analyse descriptive	33
2. Corrélation entre la réponse iPERCIST et le bénéfice clinique prolongé	34
3. Corrélation entre la progression iPERCIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé.....	34
4. Patients stables.....	34
5. Analyse de survie	34
III. Concordance des critères iRECIST et iPERCIST	35
IV. Combinaison des critères iRECIST et iPERCIST.....	36

Evaluation 2	37
I. iRECIST	37
1. Analyse descriptive	37
2. Corrélation entre la réponse iRECIST et le bénéfice clinique prolongé	37
3. Corrélation entre la progression confirmée iRECIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé	37
4. Patients de statut intermédiaire (progression non confirmée et stabilité)	38
5. Réponses dissociées	38
6. Analyse de survie	38
II. iPERCIST	40
1. Analyse descriptive	40
2. Corrélation entre la réponse iPERCIST et le bénéfice clinique prolongé	40
3. Corrélation entre la progression confirmée iPERCIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé	41
4. Patients de statut intermédiaire (progression non confirmée et stabilité)	41
5. Réponses dissociées	41
6. Analyse de survie	41
III. Concordance de iRECIST et iPERCIST	43
IV. Combinaison de iRECIST et iPERCIST	45
1. Corrélation entre le réponse et le bénéfice clinique prolongé	45
2. Corrélation entre la progression confirmée et l'absence de bénéfice clinique prolongé.....	45
3. Analyse de survie	46
V. Proposition d'algorithme pour l'évaluation de la réponse thérapeutique	47
1. Algorithme pour l'évaluation de la réponse thérapeutique	47
2. Corrélation entre la réponse et le bénéfice clinique prolongé	48
3. Corrélation entre la progression et l'absence de bénéfice clinique prolongé.....	48
4. Patients en réponse indéterminée	49
5. Analyse de survie	49
Pseudo-progression	52
Toxicité et causes d'arrêt du traitement	52
Discussion	53
Conclusion	58
Bibliographie	59

Table des figures et tableaux

Figures :

<i>Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle</i>	19
<i>Figure 2 : Flowchart</i>	23
<i>Figure 3 : Survie globale en fonction du statut iRECIST à l'évaluation 2</i>	39
<i>Figure 4 : Durée de traitement en fonction du statut iRECIST à l'évaluation 2</i>	39
<i>Figure 5 : Survie globale en fonction du statut iPERCIST à l'évaluation 2</i>	42
<i>Figure 6 : Durée de traitement en fonction du statut iPERCIST à l'évaluation 2</i>	42
<i>Figure 7 : Discordance morphologique et métabolique</i>	44
<i>Figure 8 : Survie globale en fonction des statuts iRECIST et iPERCIST</i>	46
<i>Figure 9 : Durée de traitement en fonction des statuts iRECIST et iPERCIST</i>	47
<i>Figure 10 : Survie globale en fonction du statut selon l'algorithme</i>	50
<i>Figure 11 : Durée de traitement en fonction du statut selon l'algorithme</i>	50
<i>Figure 12 : Algorithme d'évaluation de la réponse</i>	57

Tableaux :

<i>Tableau 1 : Caractéristiques de la population</i>	31
<i>Tableau 2 : Bénéfice clinique prolongé en fonction du iRECIST évaluation 1</i>	33
<i>Tableau 3 : Bénéfice clinique prolongé en fonction du iPERCIST évaluation 1</i>	35
<i>Tableau 4 : Résultats évaluation 1 iRECIST et iPERCIST</i>	36
<i>Tableau 5 : Bénéfice clinique prolongé en fonction du iRECIST évaluation 2</i>	40
<i>Tableau 6 : Bénéfice clinique prolongé en fonction du iPERCIST évaluation 2</i>	43
<i>Tableau 7 : Résultats évaluation 2 iRECIST et iPERCIST</i>	45
<i>Tableau 8 : Réponse attendue à l'immunothérapie en fonction des 2 critères</i>	48
<i>Tableau 9 : Bénéfice clinique en fonction du statut selon l'algorithme</i>	51
<i>Tableau 10 : Performances pour détecter la réponse à l'évaluation 2</i>	57
<i>Tableau 11 : Performances pour détecter l'absence de réponse à l'évaluation 2</i>	57

Introduction

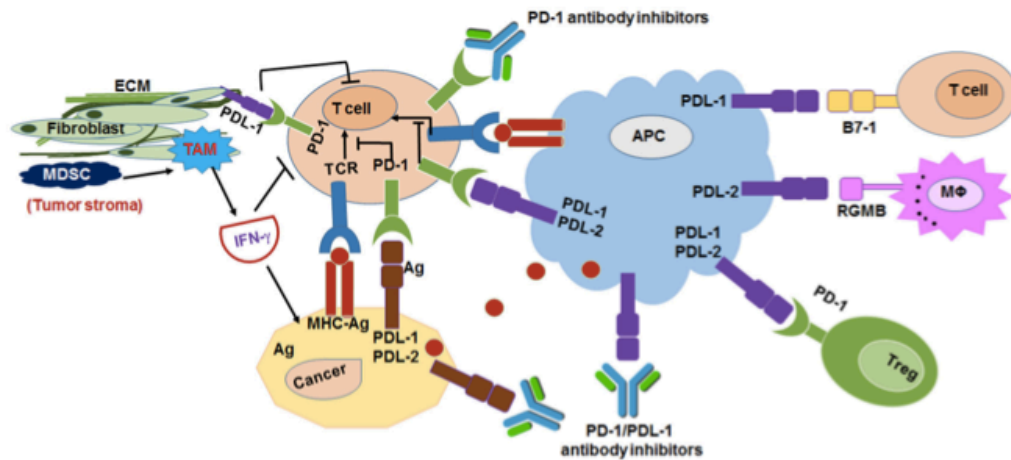
Le cancer du poumon est une maladie fréquente, dont le traitement est un réel enjeu de santé public. Il représente la première cause de décès par cancer aux USA et en Europe (1), et est en France le 2^e cancer le plus fréquent chez les hommes et le 3^e chez les femmes, avec plus de 49000 nouveaux cas par an en France, et près de 31000 décès par an (données InVS 2017). La stratégie thérapeutique classique du cancer du poumon est fonction du stade de la maladie, et reposait classiquement sur la chimiothérapie par sels de platines chez les patients non opérables.

L'avènement récent de l'immunothérapie, maintenant recommandée en première intention chez les patients surexprimant PDL 1 (2), a permis d'améliorer significativement la survie des patients présentant une maladie métastatique ou localement avancée, par le biais d'une activité immunitaire anti tumorale prolongée (3,4,5).

En effet, le nivolumab et le pembrolizumab ont montré leur supériorité en termes de survie par rapport aux chimiothérapies par sels de platine dans plusieurs essais thérapeutiques de phase 3 (6,7,8).

Ces traitements ont pour but de rétablir le système immunitaire, les cellules tumorales générant un milieu immunosuppresseur par le biais de mécanismes multiples afin d'éviter leur destruction par le système immunitaire. Des éléments clefs de ces mécanismes, appelés « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». La liaison de la protéine PD-L1 présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 présent sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. Les anticorps anti-PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) et anti-PD-L1, en bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1, vont permettre de lever l'inactivation des lymphocytes T (9,10).

Fig. 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle (Seidel et al "Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations." *Frontiers in Oncology* March, 2018).



L'imagerie, par le biais de l'évaluation de la réponse thérapeutique, a une place importante dans la prise en charge de ces patients, car elle détermine, en association avec l'évaluation clinique, la poursuite ou non du traitement.

En effet, il n'existe pas actuellement de biomarqueur fiable pour prédire la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle dans le cancer du poumon. Notamment, l'expression de PD-L1 n'a pas prouvé son association avec l'efficacité des anti-PD1 chez ces patients (6,11), contrairement à ceux traités pour un mélanome (12,13).

Cette évaluation doit donc être la plus fiable possible, pour éviter les conséquences délétères que sont l'arrêt d'un traitement potentiellement bénéfique pour le patient ou au contraire la poursuite d'un traitement inefficace.

Les critères RECIST 1.1 (révisé en 2009) (14), basés sur la mesure unidimensionnelle de la taille tumorale, sont recommandés pour l'évaluation de la réponse tumorale, la réponse aux chimiothérapies cytotoxiques se manifestant classiquement par une diminution de la taille tumorale.

Mais les nouveaux profils de réponse observés chez les patients traités par

immunothérapie le rendent inadapté pour l'évaluation de la réponse tumorale chez ces patients, avec le risque d'arrêter précocement le traitement chez des patients répondeurs en pseudo-progression (15,16).

En effet, selon les critères RECIST 1.1, la maladie est catégorisée en « progression » si la somme des grands axes des lésions cibles augmente de 20% et 5 mm par rapport à l'examen de baseline, ou si une nouvelle lésion apparaît.

Mais chez les patients traités par immunothérapie, il a été observé dans le cadre d'essais cliniques, initialement chez les patients présentant un mélanome traité par ipilimumab, des profils de réponse atypiques, avec une augmentation initiale du volume lésionnel suivi d'une réponse, ou une diminution du volume lésionnel suivant ou concomitant de l'apparition d'une nouvelle lésion (17,18).

Compte tenu de la fréquence de ces phénomènes de pseudo-progression, le groupe RECIST a proposé les critères iRECIST pour l'évaluation de la réponse thérapeutique chez les patients sous immunothérapie (19,20).

Ces critères permettent théoriquement de tenir compte des pseudo-progressions, en continuant l'immunothérapie au-delà d'une première progression RECIST. En effet, les patients présentant une progression selon iRECIST sont classés iUPD « unconfirmed progressive disease » soit progression non confirmée selon iRECIST. La progression devra être confirmée sur l'examen suivant, ou le statut du patient restera iUPD tant qu'une stabilité, une réponse ou une progression confirmée « confirmed progressive disease » (iCPD) ne pourront être affirmées.

Parallèlement, bien que le scanner soit la technique d'imagerie de référence, la ¹⁸FDG-TEP est devenue un examen clef pour l'évaluation de la réponse tumorale, apportant des informations métaboliques en plus des informations morphologiques (21,22).

Les critères PERCIST, datant de 2009, sont donc basés sur des paramètres métaboliques et utilisent la variation du SUV (standardized uptake value) et l'évolution du nombre de lésions hypermétaboliques. Certaines études réalisées chez des patients traités par chimiothérapie classique ont montré une meilleure sensibilité et spécificité de l'évaluation basée sur la TEP pour la prédiction de la réponse thérapeutique (23).

Des études récentes suggèrent également que la réponse thérapeutique pourrait être prédite plus précocement à l'aide des critères métaboliques, notamment chez les patients traités par immunothérapie (24,25).

Cependant, il n'existe pas actuellement de consensus ou de recommandation sur l'utilisation de critères spécifiques pour l'évaluation en ¹⁸FDG-TEP de la réponse thérapeutique chez les patients sous immunothérapie, bien que des critères adaptés des critères iRECIST aient été proposés avec des résultats intéressants (26).

Pourtant, le phénomène de pseudo-progression est également observable métaboliquement (27,28).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la concordance des critères iRECIST et PERCIST et leur performance pour l'évaluation de la réponse tumorale chez les patients sous immunothérapie pour un cancer du poumon, et d'étudier les profils de réponse atypiques.

Matériel et méthode

1. Sélection des patients :

73 patients programmés pour une première cure d'immunothérapie au Centre Antoine Lacassagne ont été inclus de façon prospective entre octobre 2016 et décembre 2018, dans le cadre de l'étude FDG-ECMI, approuvé par le comité d'éthique. Un consentement écrit signé a été obtenu de chaque participant.

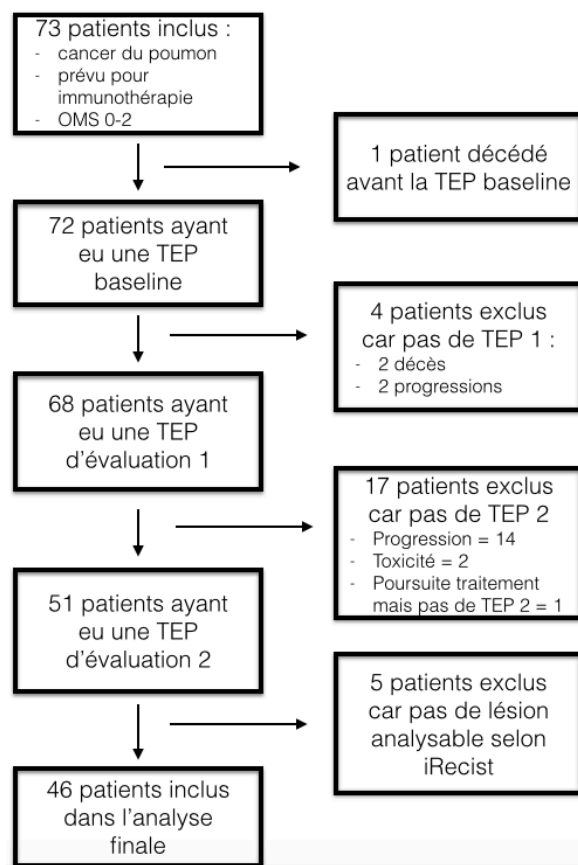
Les critères d'inclusion étaient : 1) cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique, quel que soit le type histologique, 2) indication à une immunothérapie que ce soit ou non en première ligne, 3) statut OMS 0 à 2.

Les critères d'exclusion étaient : 1) contre-indication à l'immunothérapie, 2) cancer concomitant, 3) patients vulnérables (Article L1121-5 à 8 du code de santé public), 4) refus de signer le consentement écrit, 5) contre-indication à la TEP-FDG (diabète déséquilibré avec glycémie > 11mmol/L, claustrophobie sévère).

L'analyse des données a été effectuée de façon rétrospective, sur les patients ayant eu effectivement une TEP-TDM pré-thérapeutique puis une évaluation à 7 semaines et une évaluation à 3 mois de traitement.

27 patients ont été exclus lors de l'analyse : un patient est décédé avant de recevoir la première injection d'immunothérapie, 4 n'avaient eu que la TEP-TDM pré-thérapeutique (2 décès et 2 progressions cliniques précoces), 16 patients ont arrêté le traitement avant la 2^e évaluation, dont 14 pour cause de progression et 2 pour cause de toxicité immuno-allergique (un patient présentait une thyroïdite immuno-allergique et un patient présentait à la fois une toxicité hépatique et neurologique), un patient n'a pas eu de 2^e évaluation TEP malgré la poursuite du traitement, 5 patients ne présentaient pas de lésion cible ou non cible analysable selon iRECIST (un patient avait une lésion osseuse unique traitée par radiothérapie, 2 patients présentaient des cibles médiastinales uniques non mesurables de façon fiable, un patient avait une masse pulmonaire et une masse surrénalienne en cours de traitement par radiothérapie sans autre cible, un patient n'avait aucune lésion cible ni non cible).

Fig. 2 : Flowchart



Tous les patients inclus ont reçu soit du pembrolizumab à la dose standard de 2 mg/Kg toutes les 3 semaines, soit du nivolumab à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines.

2. Protocoles d'imagerie :

Une TEP-TDM au ^{18}F FDG a été réalisée avant le début de l'immunothérapie (TEP pré-thérapeutique de baseline) puis après 7 semaines de traitement (TEP d'évaluation 1) puis après 3 mois de traitement (TEP d'évaluation 2).

Toutes les TEP-TDM ont été réalisées sur la même machine, Biograph mCT Siemens healthcare. Les patients étaient à jeûn depuis au moins 6h avant l'injection IV de 3MBq/Kg de ^{18}F FDG. 60 minutes après l'injection, un scanner low-dose d'atténuation était réalisé (autokV, auto-mA, épaisseur de coupe de 5mm), suivi d'une acquisition

TEP 3D statique de 150 secondes par pas, un champ de vue axial de 13 cm et une matrice de 256 x 256. Ensuite un scanner complémentaire cervico-thoraco-abdomino-pelvien était réalisé (auto-kV, auto-mA, épaisseur de coupe de 1mm), après plus ou moins injection de produit de contraste iodé en l'absence d'insuffisance rénale ou d'allergie aux produits de contraste iodés. Les images de TEP-TDM ont été reconstruites en utilisant l'algorithme itératif OSEM 3D. Les valeurs de SUV, normalisées sur la masse maigre (SULpeak), étaient calculées sur la lésion tumorale la plus hypermétabolique sur l'examen de baseline et sur les examens d'évaluation 1 et 2. Les foyers hypermétaboliques en rapport avec une inflammation liée au traitement ou à une activation immunitaire étaient exclus de l'analyse.

Pour les patients ayant eu un examen TEP-TDM réalisé sans injection de produit de contraste iodé, l'analyse des critères iRECIST était effectuée sur un TDM thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé s'ils avaient bénéficié de cet examen dans un délai d'une semaine avant ou après le TEP-TDM pour les examens d'évaluation 1 et 2 et de un mois avant le début de l'immunothérapie pour l'examen de baseline.

Les TDM thoraco-abdomino-pelviens (TAP) ont été réalisés sur un scanner GE Révolution EVO 2017 64 barrettes avec une épaisseur de coupe de 0,6 mm, après injection de produit de contraste iodé (acquisition au temps portal = 70 secondes).

3. Analyse des examens d'imagerie :

Les critères iRECIST et iPERCIST étaient recueillis de manière indépendante, par un radiologue pour les critères iRECIST et pour un médecin nucléaire pour les critères iPERCIST.

Critères iRECIST

Les critères iRECIST (20) étaient recueillis sur les scanner du TEP-TDM, ou sur un scanner TAP avec injection de produit de contraste iodé si réalisé dans le mois

précédent la première injection d'immunothérapie pour l'examen de baseline et dans la semaine précédant ou suivant la TEP pour les évaluations 1 et 2.

Sur l'examen de baseline, pour chaque patient 1 à 5 lésions cibles étaient mesurées, dont maximum 2 par organe, s'il existait effectivement des lésions cibles. L'existence ou non de lésions cibles et non cibles était également recueillie.

A l'évaluation 1, les patients étaient classés en 4 catégories comme suit :

- iRC = réponse complète : disparition complète de l'ensemble des lésions cibles et non-cibles,
- iRP = réponse partielle : diminution $>30\%$ et de plus de 5 mm de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles,
- iSD = stabilité,
- iUPD = progression non confirmée : augmentation $> 20\%$ et de plus de 5 mm de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles ou augmentation non équivoque des lésions non cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

A l'évaluation 2, les patients étaient classés en 5 catégories comme suit :

- iRC = réponse complète : disparition complète de l'ensemble des lésions cibles et non-cibles,
- iRP = réponse partielle : diminution $>30\%$ et de plus de 5 mm de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles par rapport à l'examen de baseline,
- iSD = stabilité par rapport à l'examen de baseline,
- iUPD = progression non confirmée : augmentation $> 20\%$ et de plus de 5 mm de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles ou augmentation non équivoque des lésions non cibles ou apparition d'une nouvelle lésion par rapport au nadir,
- iCPD = progression confirmée : augmentation > 5 mm d'une lésion cible ou d'une nouvelle lésion par rapport à l'évaluation 1, ou augmentation non équivoque des lésions non cibles par rapport à l'évaluation 1, ou apparition d'une nouvelle lésion par rapport à l'évaluation 1, faisant suite à une première progression (iUPD).

Les patients étaient considérés en pseudo-progression morphologique à l'évaluation 2 si leur statut était iSD, iRP ou iRC (stabilité par rapport à l'examen de baseline ou réponse), suivant une progression initiale à l'évaluation 1 (iUPD).

Les réponses morphologiques dissociées, correspondant à une diminution significative du volume de certaines lésions, concomitante de l'augmentation volumétrique significative d'autres lésions ou de l'apparition d'une nouvelle lésion, étaient colligées.

Critères PERCIST

Les critères PERCIST (29), évalués sur les examens TEP-TDM, ont été adaptés aux critères iRECIST pour les besoins de l'étude afin de leur être comparables, et nommés iPERCIST.

Les statuts iMUPD « progression métabolique non confirmée » et iMCPD « progression métabolique confirmée » ont donc été intégrés, par analogie aux statuts iRECIST iUPD et iCPD, le premier correspondant à une progression devant être confirmée sur un second examen.

Le Δ SUVpeak était mesuré, correspondant au pourcentage de modification de SUVpeak de la lésion la plus hypermétabolique (pouvant différer d'un examen à l'autre).

A l'évaluation 1, les patients étaient classés en 4 catégories :

- iMRC = réponse métabolique complète : disparition complète de l'ensemble des lésions hypermétaboliques,
- iMRP = réponse métabolique partielle : diminution du SUV peak > 30 %, sans foyer hypermétabolique apparu,
- iMSD = stabilité métabolique,
- iMUPD = progression métabolique non confirmée : augmentation du SUV peak > 30 % ou apparition d'un nouveau foyer hypermétabolique suspect de localisation secondaire.

A l'évaluation 2, les patients ont été classés en 6 catégories comme suit :

- iMRC = réponse métabolique complète : disparition complète de l'ensemble des lésions,
- iMRP = réponse métabolique partielle : diminution du SUV peak > 30 %, sans foyer hypermétabolique apparu par rapport à l'examen de baseline,
- iMSD = stabilité métabolique : stabilité par rapport à l'examen de baseline,
- iMUPD = progression métabolique non confirmée : augmentation du SUV peak > 30 % ou apparition d'un nouveau foyer hypermétabolique par rapport au nadir,
- iMCPD = progression métabolique confirmée : nouvelle augmentation du SUV peak > 30% ou apparition d'un nouveau foyer par rapport à l'évaluation 1, faisant suite à une première progression métabolique,
- iMRD = réponse métabolique dissociée, correspondant à une diminution significative du métabolisme de certaines lésions, concomitante de l'augmentation significative du métabolisme d'autres lésions ou de l'apparition d'une nouvelle lésion hypermétabolique suspecte de localisation secondaire.

Les réponses métaboliques dissociées ont été analysées comme correspondant à un 6^e statut de réponse à l'évaluation 2. Cette nouvelle catégorie fait suite à la première publication de notre institution, (Humbert et al en cours de publication dans l'EJNMMI, « ¹⁸FDG-PET/CT in the early assessment of non small cell lung cancer response to immunotherapy : frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. »), qui a démontré sa fréquence (10%) et sa valeur pronostique favorable.

Les patients présentant une réponse dissociée en TEP étaient considérés comme concordant au iRECIST si classés iUPD, ce profil de réponse semblant de bon pronostic, toujours selon l'étude de Humbert et al.

Les patients étaient considérés en pseudo-progression métabolique à l'évaluation 2 si leur statut était iMSD, iMRP ou iMRC (stabilité par rapport à l'examen de baseline ou réponse métabolique), suivant une progression initiale à l'évaluation 1 (iMUPD).

4. Recueil des données cliniques / suivi :

Pour chaque patient, les dates d'arrêt de l'immunothérapie (pour les patients ayant stoppé le traitement avant la fin de l'étude), de décès ou des dernières nouvelles étaient recueillies dans le dossier informatique.

La décision d'arrêt du traitement était prise en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) en fonction du résultat des examens d'imagerie en confrontation avec l'examen clinique du patient. Compte tenu du phénomène connu de pseudo-progression, le traitement était maintenu si l'état général du patient était satisfaisant malgré une progression initiale en imagerie.

La cause d'arrêt du traitement était également recueillie, et classée en 4 catégories : 1) progression clinico-radiologique, 2) toxicité = complication immuno-allergique, 3) décès, 4) souhait du patient.

Les patients ayant bénéficié du traitement pendant une durée supérieure à 6 mois étaient considérés comme ayant eu un bénéfice clinique prolongé (16,30).

5. Analyse statistique :

Nous avons calculé les performances diagnostiques de iRECIST, iPERCIST et des 2 critères utilisés conjointement, pour évaluer la réponse et la progression.

Les patients ayant bénéficié du traitement pendant une durée supérieure à 6 mois étaient considérés comme ayant eu un bénéfice clinique prolongé (BCP) et donc répondeurs.

Les patients n'ayant pas bénéficié du traitement plus de 6 mois étaient considérés comme non-répondeurs.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer la survie globale en fonction du temps, et la durée jusqu'à l'arrêt du traitement.

Pour une meilleure lisibilité de l'analyse de survie, les statuts intermédiaires ont été regroupés comme suit :

- Pour iRECIST : regroupement des statuts iSD et iUPD
- Pour iPERCIST : regroupement des statuts iMSD, iMUPD et iMRD.

La différence de survie globale et de durée sous traitement entre les groupes de patients était analysée avec le test de Log Rank, considéré significatif si $p < 0,05$.

Résultats

Caractéristiques de la population

Sur les 46 patients inclus dans l'analyse, on comptait 13 (28,3%) femmes et 33 (71,7%) hommes.

L'âge moyen était de 65,9 ans (42 ans – 83 ans).

A l'anatomopathologie :

- 36 (78,3%) patients présentaient un adénocarcinome,
- 7 (15,2%) présentaient un carcinome épidermoïde,
- 3 (6,5%) une autre histologie (un carcinome NOS, un carcinome indifférencié, un carcinome sarcomatoïde).

Le statut PDL-1 était connu chez 35 patients, dont 24 (68,6%) étaient positifs (> 1%).

25 patients sur 46 (54,3%) ont reçu du nivolumab, et 21 du pembrolizumab (45,7%)

Les examens ont été réalisés avec injection de produit de contraste iodé dans 58% des cas.

Le délai moyen entre le début de l'immunothérapie et la TEP d'évaluation 1 était de 48 jours +/- 9 jours, celui entre le début de l'immunothérapie et la TEP d'évaluation 2 était de 97 jours +/- 15 jours.

Les critères iRECIST ont été analysés sur un TDM distinct de la TEP dans 12,3% des cas (17/138).

Dans notre population, 43/46 patients soit 93,5% présentaient des lésions cibles morphologiques, et 100% dans lésions cibles métaboliques.

Des lésions non cibles morphologiques ont été analysées chez 15/46 patients soit 32,6%.

Sur l'ensemble de la population 29/46 soit 63% des patients ont obtenu un bénéfice clinique prolongé.

Le suivi médian des patients était de 15 mois (6 – 32 mois).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population :

Variable	Modalité	Nombre	Fréquence	Non connu
Sexe				0
	Homme	33	71,7%	
	Femme	13	28,3%	
Statut TNM				
T				17 (37%)
	T1	7	24,1%	
	T2	8	27,6%	
	T3	3	10,3%	
	T4	11	37,9%	
N				15 (32,6%)
	N0	6	19,3%	
	N1	2	6,5%	
	N2	10	32,3%	
	N3	13	41,9%	
M				6 (13%)
	M0	8	20%	
	M1	32	80%	
Stade				14 (30,4%)
	I	3	9,4%	
	II	1	3,1%	
	III	5	15,6%	
	IV	23	71,9%	
PDL1				11 (23,9%)
	≥ 1%	24	68,6%	
	< 1%	11	31,4%	
Anatomopathologie				0
	ADK	36	78,2%	
	CE	7	15,2%	
	Autre	3	6,5%	
Première ligne				0
	oui	10	21,7%	
	non	36	78,3%	
Traitement				0
	Nivolumab	25	54,3%	
	Pembrolizumab	21	45,7%	

Evaluation 1 (7 semaines de traitement) :

I. iRECIST

1. Analyse descriptive :

Selon les critères iRECIST :

- 13% des patients (6/46) étaient en réponse partielle iRP,
- 50% des patients (23/46) étaient stables iSD,
- 37% des patients (17/46) étaient en progression non confirmée iUPD,
- Aucun patient ne présentait de réponse morphologique complète iRC.

2. Corrélation entre la réponse iRECIST et le bénéfice clinique prolongé (tableau 2) :

Parmi les patients répondeurs selon iRECIST à l'évaluation 1, 83,3% ont eu un bénéfice clinique prolongé (5/6). Un patient a stoppé le traitement avant 6 mois pour cause de complication immuno-allergique.

Les critères iRECIST permettaient de détecter précocement la réponse avec une sensibilité de 0,17, une spécificité 0,94, une VPP (valeur prédictive positive) de 0,83, une VPN (valeur prédictive négative) de 0,4, une exactitude de 0,46.

3. Corrélation entre la progression iRECIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé (tableau 2) :

Sur les 17 patients iUPD selon iRECIST, 70,6% (12/17) ont arrêté le traitement précocement, mais 29,4% (5 patients) ont présenté un bénéfice clinique prolongé (sensibilité 0,71, spécificité 0,83, VPP 0,71, VPN 0,83, exactitude 0,78).

4. Patients stables :

Sur les patients classés stables iSD selon iRECIST, 82,6% (19/23) ont montré un bénéfice clinique prolongé.

5. Analyse de survie :

L'analyse de la survie globale (Overall survival) et de la durée de traitement entre les patients répondeurs iRP, les patients stables iSD et les patients en progression non confirmée iUPD ne retrouvait pas de résultat significatif (plogRank > 0,05).

Tableau 2 : Bénéfice clinique prolongé (BCP) en fonction du iRECIST évaluation 1

Statut iRECIST	BCP	Absence de BCP	Total
iRP	5	1	6
iSD	19	4	23
iUPD	5	12	17

II. iPERCIST

1. Analyse descriptive :

Selon les critères iPERCIST :

- 43,5% des patients (20/46) étaient répondeurs (iMRP ou iMRC), dont 2 réponses complètes iMRC,
- 8,7% des patients (4/46) étaient stables iMSD,
- 47,8% des patients (22/46) étaient en progression non confirmée iMUPD.

2. Corrélation entre la réponse iPERCIST et le bénéfice clinique prolongé (tableau 3) :

Sur les 20 patients classés répondeurs selon iPERCIST à l'évaluation 1, 18 ont eu effectivement un bénéfice clinique prolongé (90%).

Les critères iPERCIST permettaient de détecter la réponse précocement avec une sensibilité de 0,62, une spécificité de 0,82, une VPP de 0,9, une VPN de 0,58, une exactitude de 0,72.

3. Corrélation entre la progression iPERCIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé (tableau 3) :

Sur les 22 patients classés en progression non confirmée selon iPERCIST, 59,1% n'ont pas montré de bénéfice clinique prolongé, mais 40,9% des patients (9/22) ont eu un bénéfice clinique (sensibilité 0,76, spécificité 0,69, VPP 0,59, VPN 0,83, exactitude 0,72).

4. Patients stables :

Sur les patients classés stables métaboliquement iMSD, 50% (2/4) ont eu un bénéfice clinique prolongé.

5. Analyse de survie :

L'analyse de survie comparant la survie globale et la durée de traitement des patients répondeurs iMRP ou iMRC, des patients stables iMSD et des patients en progression non confirmée iMUPD ne retrouvait pas de résultat significatif (pLogRank > 0,05).

Tableau 3 : Bénéfice clinique prolongé (BCP) en fonction du iPERCIST évaluation 1

Statut iPERCIST	BCP	Absence de BCP	Total
iMRP-iMRC	18	2	20
iMSD	2	2	4
iMUPD	9	13	22

III. Concordance des critères iRECIST et iPERCIST

A la première évaluation, 18/46 soit 39,1% des patients avaient des résultats concordants en iRECIST et iPERCIST (tableau 4).

Parmi les patients répondeurs selon iRECIST iRP, 3/6 patients (50%) présentaient un résultat discordant en iPERCIST, et ont eu un bénéfice clinique prolongé :

- 1 patient était classé stable métaboliquement iMSD,
- 2 patients étaient en progression métabolique non confirmée iMUPD.

Parmi les patients stables selon iRECIST, 21/23 (91,3%) avaient un résultat discordant selon iPERCIST :

- 14 étaient classés répondeurs iMRP ou iMRC et ont eu un bénéfice clinique prolongé,
- 7 étaient en progression métabolique non confirmée iMUPD, dont 71,4% (5/7) ont eu un bénéfice clinique prolongé.

Parmi les patients en progression non confirmée selon iRECIST, 4/17 (23,5%) étaient discordants en iPERCIST :

- 3 étaient en réponse métabolique partielle iMRP, dont 2 ont eu un bénéfice clinique prolongé,
- 1 patient était en stabilité métabolique iMSD et n'a pas eu de bénéfice clinique prolongé.

Tableau 4 : Résultats évaluation 1 iRECIST et iPERCIST

iRECIST iPERCIST	IRP-IRC	iSD	iUPD	Total
iMRP-IMRC	3	14	3	20
iMSD	1	2	1	4
iMUPD	2	7	13	22
Total	6	23	17	46

IV. Combinaison des critères iRECIST et iPERCIST

Un bénéfice clinique était observé chez 82,6% (19/23) des patients ayant un statut répondeur selon au moins 1 des 2 critères.

L'utilisation conjointe des 2 critères, en considérant comme répondeurs les patients répondeurs selon au moins un des 2 critères permettait d'augmenter la sensibilité pour la prédiction de la réponse thérapeutique, mais avec une baisse de spécificité : sensibilité 0,66, spécificité 0,76, VPP 0,83, VPN 0,57, exactitude 0,7.

Evaluation 2 (3 mois) :

I. iRECIST

1. Analyse descriptive :

Selon iRECIST :

- 30,4% des patients (14/46) étaient en réponse partielle iRP,
- 30,4% des patients (14/46) étaient stables iSD,
- 26,1% des patients (12/46) étaient en progression non confirmée iUPD,
- 13% des patients (6/46) étaient en progression confirmée iCPD,
- Aucun patient ne présentait de réponse morphologique complète iRC.

2. Corrélation entre la réponse iRECIST et le bénéfice clinique prolongé (tableau 5) :

Parmi les patients répondeurs selon iRECIST iRP, 13/14 soit 92,9% ont reçu le traitement plus de 6 mois. Le patient ayant arrêté le traitement précocement a présenté une complication immuno-allergique.

Pour prédire le bénéfice clinique, iRECIST présentait une sensibilité de 0,45, une spécificité de 0,94, une VPP de 0,93, une VPN de 0,5, une exactitude de 0,63.

3. Corrélation entre la progression confirmée iRECIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé (tableau 5) :

Parmi les patients en progression confirmée iCPD selon iRECIST (6 patients), aucun n'a poursuivi le traitement plus de 6 mois.

Pour prédire l'absence de réponse au traitement, iRECIST présentait une sensibilité de 0,35, une spécificité de 1, une VPP de 1, une VPN de 0,73, une exactitude de 0,76.

4. Statuts intermédiaires (progression non confirmée et stabilité) :

Un bénéfice clinique prolongé a été mis en évidence chez 58,3% des patients en progression non confirmée iUPD (7/12).

Un bénéfice clinique prolongé a été mis en évidence chez 64,3% des patients stables iSD (9/14).

5. Réponse dissociée :

Seuls 4 patients (8,7%) présentaient une réponse dissociée sur l'évaluation morphologique, qui ne semblait pas présager de l'évolution, avec 50% de bénéfice clinique prolongé.

Ces patients présentaient un statut iRECIST à la 2^e évaluation iSD pour 2 patients, iUPD pour un patient et iRP pour un patient.

Seul un de ces patients présentait également une réponse métabolique dissociée iMRD.

6. Analyse de survie :

L'analyse de la survie globale (Overall survival) montrait une différence significative entre les patients répondeurs iRP, les patients présentant un statut intermédiaire et les patients en progression confirmée iCPD selon iRECIST (pLogRank < 0,05). La survie des patients présentant un statut intermédiaire, iSD et iUPD, apparaît cependant assez proche de la survie des patients iRP (fig. 3).

L'analyse de la durée de traitement (Time to treatment failure) montrait une différence significative entre les 3 groupes de patients, mais avec un recoupement des courbes entre les patients classés répondeur iRP et les patients présentant un statut intermédiaire (iSD et iUPD) (fig. 4).

Fig. 3 : Survie globale en fonction du statut iRECIST à l'évaluation 2

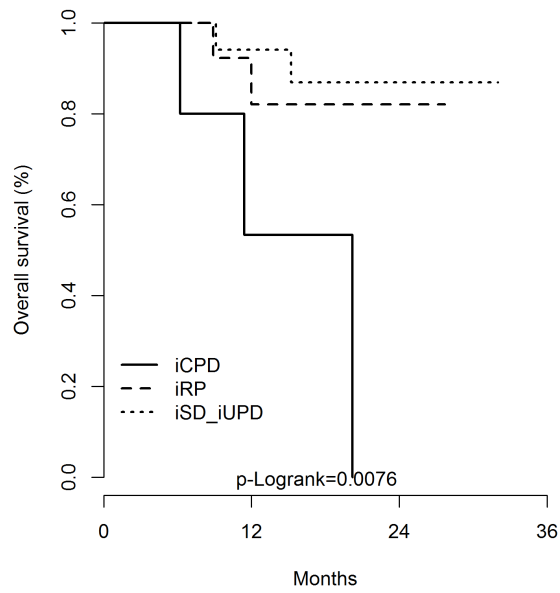


Fig. 4 : Durée de traitement en fonction du statut iRECIST à l'évaluation 2

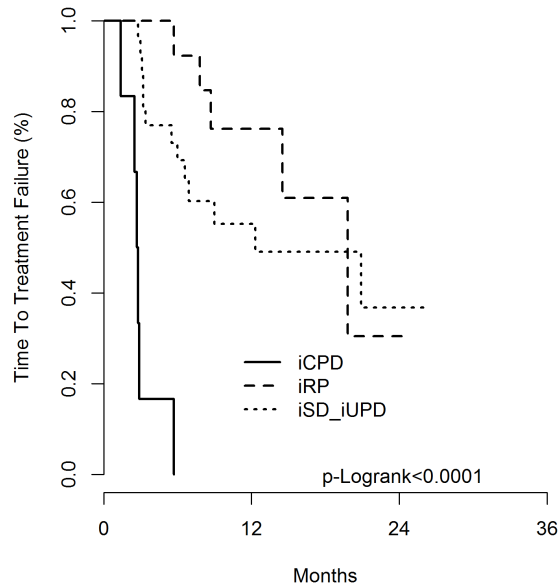


Tableau 5 : Bénéfice clinique prolongé en fonction du iRECIST évaluation 2

Statut iRECIST	BCP	Absence de BCP	Total
iRP	13	1	14
iSD	9	5	14
iUPD	7	5	12
iCPD	0	6	6

II. iPERCIST

1. Analyse descriptive :

Selon iPERCIST :

- 45,7% des patients (21/46) étaient en réponse métabolique dont 34,8% en réponse partielle iMRP (16/46) et 10,9% en réponse complète iMRC (5/46),
- 13% des patients (6/46) étaient stables métaboliquement iMSD,
- 10,9% des patients (5/46) étaient en progression métabolique non confirmée iMUPD,
- 15,2% des patients (7/46) étaient en progression métabolique confirmée iMCPD,
- 15,2% des patients (7/46) présentaient une réponse métabolique dissociée iMRD.

2. Corrélation entre la réponse iPERCIST et le bénéfice clinique prolongé (tableau 6) :

Parmi les patients répondeurs selon iPERCIST, iMRP-iMRC, 18/21 soit 85,7% ont reçu le traitement plus de 6 mois. Un patient a arrêté le traitement précocement pour cause de complication immuno-allergique.

Pour prédire le bénéfice clinique, iPERCIST présentait une sensibilité de 0,62, une spécificité de 0,82, une VPP de 0,86, une VPN de 0,56, une exactitude de 0,7.

3. Corrélation entre la progression confirmée iPERCIST et l'absence de bénéfice clinique prolongé (tableau 6) :

Parmi les patients en progression confirmée selon iPERCIST (7/46), aucun n'a poursuivi le traitement plus de 6 mois.

Pour prédire l'absence de réponse au traitement, iPERCIST présentait une sensibilité de 0,41, une spécificité de 1, une VPP de 1, une VPN de 0,74, une exactitude de 0,78.

4. Statuts intermédiaires (progression non confirmée et stabilité) :

Parmi les patients en progression non confirmée classés iMUPD, 40% (2/5) ont présenté un bénéfice clinique prolongé.

Parmi les patients classés iMSD, 50% (3/6) ont eu un bénéfice clinique prolongé.

5. Réponse dissociée :

Une réponse métabolique dissociée était présente chez 15,2% des patients (7/46).

Tous ces patients étaient classés iMUPD selon iPERCIST à l'évaluation 1 (car présentant déjà une réponse dissociée avec de nouveaux foyers hypermétaboliques).

Tous ont montré un bénéfice clinique prolongé, sauf un patient qui présentait une progression confirmée (iCPD) selon iRECIST (6/7 = 85,7%).

6. Analyse de survie :

L'analyse de la survie globale montrait une différence significative ($p_{\text{LogRank}} < 0,05$) entre les 3 groupes de patients (réponse iMRP et iMRC, statut intermédiaire iMRD, iMUPD et iMSD et progression confirmée iMCPD). Il existait un recoupement des courbes entre les patients en progression confirmée iCPD et les patients présentant un statut intermédiaire (iMRD, iMUPD et iMSD), mais avec cependant une survie globale semblant meilleure à long terme pour ces derniers (fig. 5).

L'analyse de la durée de traitement (Time to treatment failure) retrouvait également une

différence significative entre les 3 groupes de patients (fig. 6).

Fig. 5 : Survie globale en fonction du statut iPERCIST à l'évaluation 2

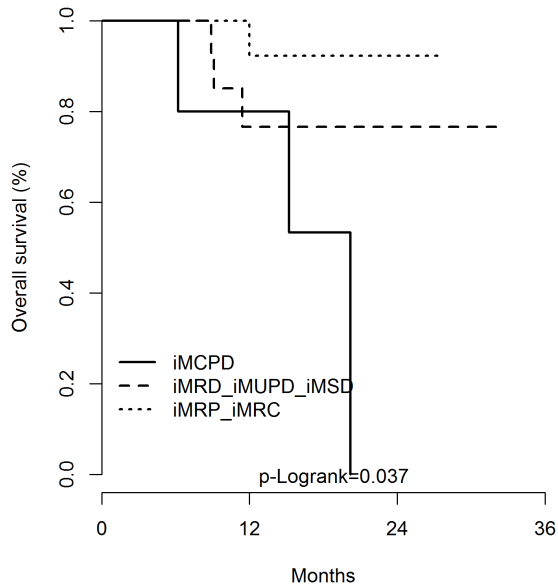


Fig. 6 : Durée de traitement en fonction du statut iPERCIST à l'évaluation 2

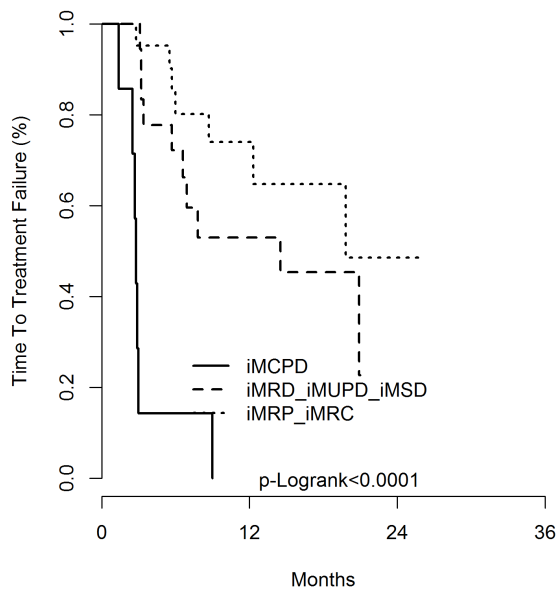


Tableau 6 : Bénéfice clinique prolongé en fonction du iPERCIST évaluation 2

Statut iPERCIST	BCP	Absence de BCP	Total
iMRP-iMRC	18	3	21
iMSD	3	3	6
iMUPD	2	3	5
iMRD	6	1	7
iMCPD	0	7	7

III. Concordance des critères iRECIST et iPERCIST

Des résultats concordants en iRECIST et iPERCIST étaient observés chez 43,5% des patients (20/46) (tableau 7).

- Parmi les patients répondeurs selon iRECIST, 4 (28,6%) présentaient un résultat discordant selon iPERCIST, et ont eu un bénéfice clinique prolongé avec poursuite du traitement > 6 mois, dont :
 - 2 patients classés stables métaboliquement iMSD,
 - 2 patients en progression métabolique non confirmée iMUPD.

- Parmi les patients classés progressseurs confirmés iCPD selon iRECIST, 2 étaient discordant selon iPERCIST (33,3%), dont un classé répondeur (iMRP) et un en réponse métabolique dissociée (iMRD), et n'ont pas eu de bénéfice clinique prolongé.

- Parmi les patients présentant un statut intermédiaire, en progression non confirmée iUPD ou stable iSD selon iRECIST, 23/26 soit 88,5% étaient discordant :
 - 10 étaient répondeurs iMRP-iMRC selon iPERCIST, dont 9 (90%) ont eu un bénéfice clinique prolongé,

- 6 étaient en réponse métabolique dissociée iMRD selon iPERCIST et ont eu un bénéfice clinique prolongé,
- 4 étaient en progression métabolique confirmée iMCPD, et n'ont pas eu de bénéfice clinique prolongé,
- 3 étaient en progression non confirmée selon un des critères et stables selon l'autre critère, dont un seul a présenté un bénéfice clinique prolongé.

Fig. 7 : Discordance morphologique et métabolique : A-D : TEP de baseline ; B-E : TEP d'évaluation 1 à 7 semaines de traitement ; C-F : TEP d'évaluation 2 à 3 mois. Chez ce patient présentant uniquement des cibles ganglionnaires médiastinales, dès la TEP d'évaluation 1 on observe une réponse métabolique sur la cible ganglionnaire sous-carinaire (E), puis une réponse métabolique complète à 3 mois (F), tandis que le petit axe de l'adénopathie ne varie pas significativement. Le patient est donc classé stable selon iRECIST mais en réponse selon iPERCIST.

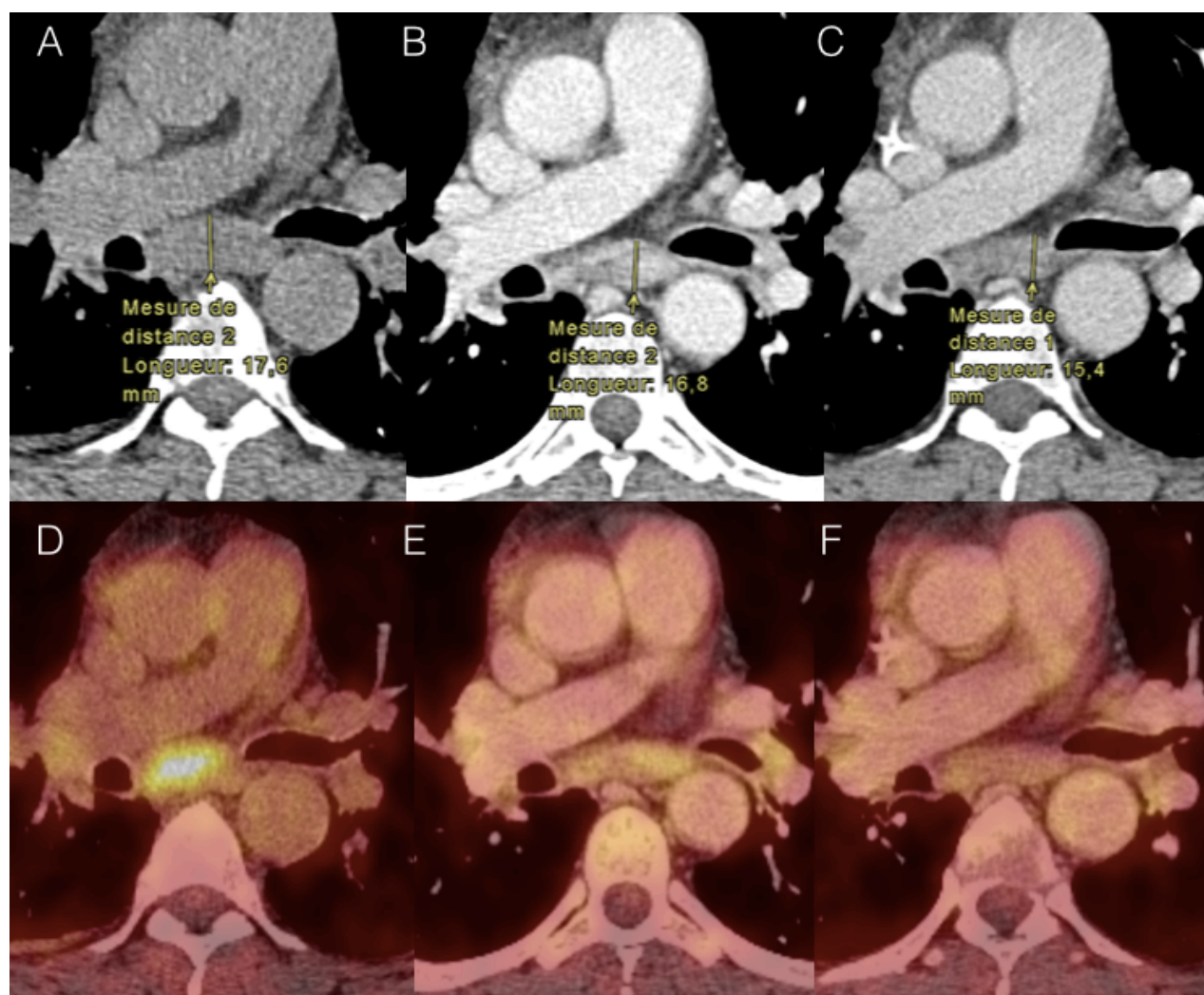


Tableau 7 : Résultats évaluation 2 iRECIST et iPERCIST

iRECIST iPERCIST	iRP	iSD	iUPD	iCPD	Total
iMRP-iMRC	10	7	3	1	21
iMSD	2	2	2	0	6
iMUPD	2	2	1	0	5
iMRD	0	3	3	1	7
iMCPD	0	0	3	4	7
Total	14	14	12	6	46

IV. Combinaison des critères iRECIST et iPERCIST

1. Corrélation entre la réponse et le bénéfice clinique prolongé :

Au total, sur 25 patients répondeurs selon au moins un des 2 critères (dont 15 patients discordant entre les 2 critères) 88% ont eu un bénéfice clinique prolongé (86,7% des patients discordants).

L'utilisation conjointe des 2 critères permettait d'augmenter nettement la sensibilité pour la prédiction de la réponse, avec une bonne spécificité (sensibilité 0,76, spécificité 0,82, VPP 0,88, VPN 0,67, exactitude 0,78).

2. Corrélation entre la progression confirmée et l'absence de bénéfice clinique prolongé :

Au total, sur 9 patients en progression confirmée selon au moins un des 2 critères (dont 5 discordants), aucun n'a eu de bénéfice clinique prolongé.

L'utilisation conjointe des 2 critères permettait de dépister plus de patients non-répondeurs (9/17) (sensibilité 0,53, spécificité 1, VPP 1, VPN 0,78, exactitude 0,83).

3. Analyse de survie :

La différence entre les courbes de survie globale des patients répondeurs selon un des 2 critères (iRP et/ou iMRP-iMRC) et progressseurs selon un des 2 critères (iCPD et/ou iMCPD) était significative (pLogRank < 0,05).

Les courbes de survie globale des patients répondeurs selon un des 2 critères et des patients présentant un statut intermédiaire selon les 2 critères (iSD ou iUPD selon iRECIST et iMRD ou iMSD ou iMUPD selon iPERCIST) apparaissaient très proches (fig. 8).

L'analyse de la durée de traitement retrouvait une différence significative entre les 3 groupes de patient (fig. 9).

Fig. 8 : Survie globale en fonction des statuts iRECIST et iPERCIST

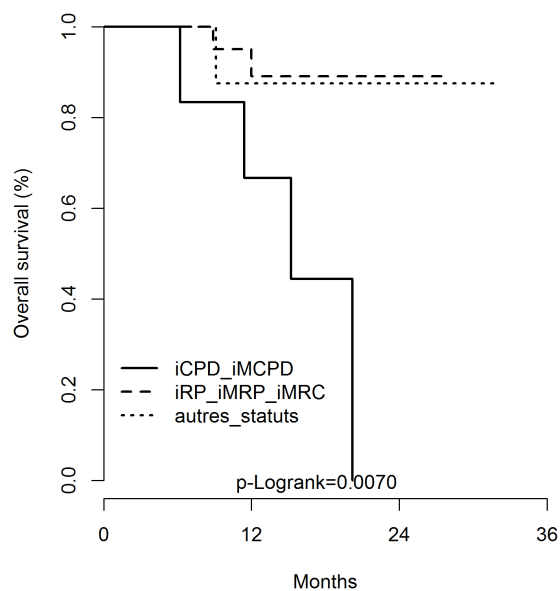
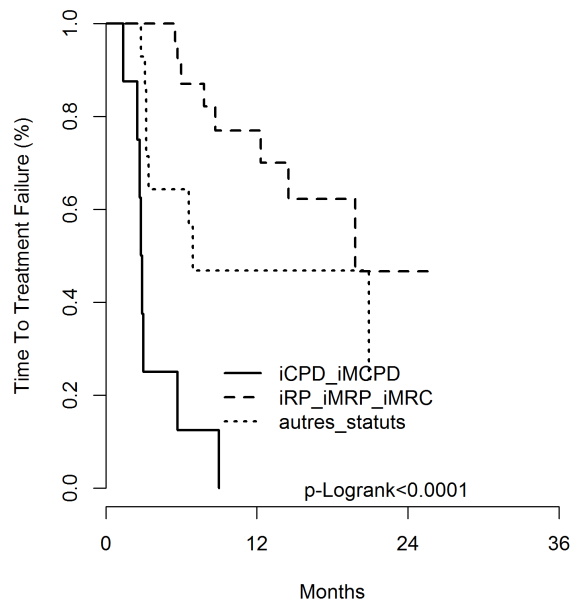


Fig. 9 : Durée de traitement en fonction des statuts iRECIST et iPERCIST



V. Proposition d'algorithme pour l'évaluation de la réponse thérapeutique

1. Algorithme pour l'évaluation de la réponse thérapeutique :

L'ensemble de ces résultats nous a permis de proposer un algorithme intégrant les critères iRECIST et iPERCIST pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Selon notre algorithme,

- Les patients étaient classés progressseurs si :
 - Ils étaient en progression confirmée selon un des 2 critères : iCPD et/ou iMCPD.
- Les patients étaient classés répondeurs probables si :
 - Ils étaient en réponse partielle ou complète selon un des 2 critères : iRP-iRC et/ou iMRP-iMRC,

- Ou s'ils présentaient une réponse métabolique dissociée : iMRD,
- En l'absence de progression confirmée selon un des 2 critères (iCPD ou iMCPD).
- Les patients étaient classés en réponse indéterminée si :
 - Ils présentaient un statut stable (iSD-iMSD) ou progression non confirmée (iUPD-iMUPD) selon les critères iRECIST ET iPERCIST.

Tableau 8 : Réponse attendue à l'immunothérapie en fonction des critères iRECIST et iPERCIST

iRECIST \ iPERCIST	iRP	iSD	iUPD	iCPD
iMRP-iMRC	Réponse	Réponse	Réponse	Progression
iMSD	Réponse	Indéterminé	Indéterminé	Progression
iMUPD	Réponse	Indéterminé	Indéterminé	Progression
iMRD	Réponse	Réponse	Réponse	Progression
iMCPD	Progression	Progression	Progression	Progression

2. Corrélation entre la réponse et le bénéfice clinique prolongé (tableau 9) :

Pour notre population, cet algorithme permettait de prévoir le bénéfice clinique prolongé chez 28 patients sur 29, avec une sensibilité de 0,97, une spécificité de 0,88, une VPP de 0,94, une VPN de 0,94 et une exactitude de 0,93.

3. Corrélation entre la progression et l'absence de bénéfice clinique prolongé (tableau 9) :

L'algorithme permettait de prévoir la non réponse chez 9 patients sur 17, avec une sensibilité de 0,53, une spécificité de 1, une VPP de 1, une VPN de 0,78, une exactitude de 0,83.

4. Réponse indéterminée :

Au total, 7 patients restaient en réponse indéterminée, présentant un statut stable ou progression non confirmée selon les 2 critères.

Cependant, ce statut semblait de mauvais pronostic, avec 6 patients n'ayant pas eu de bénéfice clinique prolongé (85,7%).

Le seul patient ayant eu un bénéfice clinique durable (classé iUPD – iMSD à l'évaluation 2), était en pseudo-progression métabolique, avec un statut stable métaboliquement iMSD à l'évaluation 2 ayant fait suite à une progression métabolique non confirmée iMUPD à l'évaluation 1.

5. Analyse de survie :

L'analyse des courbes de survie montrait une différence significative de survie et de durée de traitement entre les 3 groupes de patients (survie et maintien du traitement plus longs chez les patients répondeurs).

La survie globale des patients présentant un statut intermédiaire était également plus longue que celle des patients en progression confirmée, malgré un faible bénéfice clinique prolongé chez ces patients (fig. 10).

Fig. 10 : Survie globale en fonction du statut selon l'algorithme

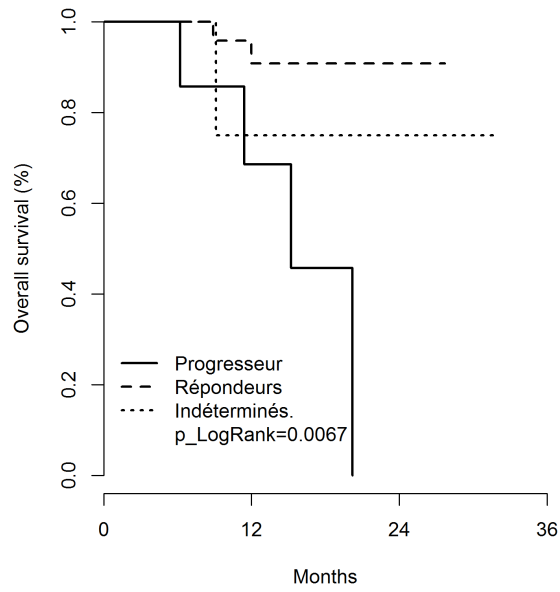


Fig. 11 : Durée de traitement en fonction du statut selon l'algorithme

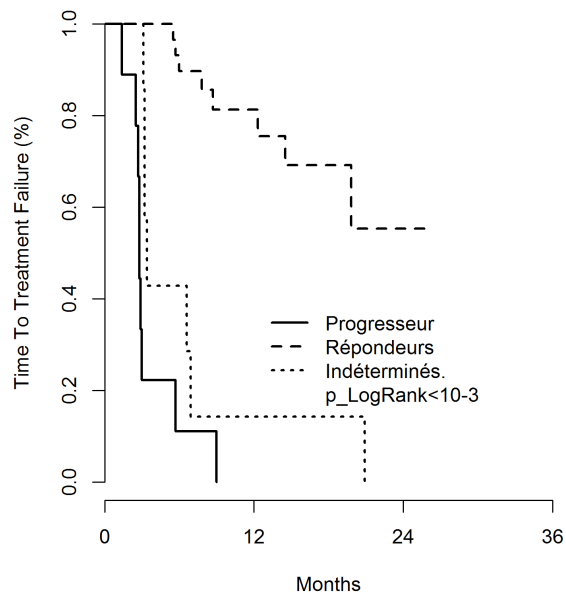


Tableau 9 : Bénéfice clinique en fonction du statut selon l'algorithme

	BCP	Absence de BCP	Total
Réponse probable	28	2	30
Progression	0	9	9
Indéterminé	1	6	7

Pseudo-progression

En comparant l'évolution entre les évaluations 1 et 2, on observait 6 patients présentant une pseudo-progression métabolique (13%).

Sur ces 6 patients, 3 ont eu un bénéfice clinique (50%).

Seuls 2 patients présentaient une pseudo-progression morphologique (4,3%).

Ces 2 patients n'ont pas eu de bénéfice clinique.

Un patient était à la fois en pseudo-progression métabolique et morphologique, et n'a pas eu de bénéfice clinique prolongé.

Toxicité de l'immunothérapie et causes d'arrêt

24 patients ont arrêté le traitement au cours du suivi :

- 19 pour cause de progression de la maladie,
- 1 patient est décédé sous traitement, après 8 mois de traitement,
- 2 patients ont arrêté le traitement pour toxicité immuno-allergique soit 4,3% de l'ensemble des patients (2 pneumopathies immuno-allergiques), un à 5 mois et un à 14 mois de traitement,
- 2 patients ont refusé de continuer le traitement, à 3 mois et à 7 mois de traitement.

Discussion

Nous avons observé dans notre étude une importante discordance entre les critères morphologiques iRECIST et les critères métaboliques iPERCIST. Ces deux critères d'évaluation se sont montrés performants en terme de spécificité mais peu sensibles, cependant leur analyse combinée permettait d'augmenter nettement les performances pour prédire la présence d'un bénéfice clinique prolongé.

A l'évaluation 1, on observait une meilleure sensibilité de iPERCIST par rapport à iRECIST (62,1% versus 17,2%) pour prédire la réponse au traitement, ainsi qu'une bonne spécificité des 2 critères (un statut iRP ou iMRP à l'évaluation 1 présageait de façon fiable d'un bénéfice durable du traitement). Ceci confirme les données de la littérature (25), avec comme hypothèse une modification du métabolisme de survenue plus précoce que la diminution de la taille lésionnelle.

Les patients classés stables ou en progression non confirmée selon l'un ou l'autre des 2 critères à l'évaluation 1 avaient quant à eux une évolution très hétérogène. En effet on observait un grand nombre de faux positifs concernant la progression, avec 40,9 % des patients de l'étude classés iMUPD et 29,4 % des patients classés iUPD à l'évaluation 1, soit progression non confirmée, ayant eu un bénéfice clinique prolongé. Ces résultats confirment l'intérêt de l'utilisation de critères adaptés pour les patients sous immunothérapie, pour s'affranchir notamment des erreurs de catégorisation dues aux réponses atypiques et aux pseudo-progressions, et la nécessité d'une 2^e évaluation avant de conclure à une progression.

A l'évaluation 2, iPERCIST se montrait plus sensible pour prédire la réponse, mais moins spécifique que iRECIST (tableau 10). iPERCIST était plus performant pour détecter l'absence de bénéfice clinique prolongé avec plus de patients en progression confirmée (tableau 11).

A noter, il existait une proportion importante de patients présentant un statut intermédiaire en iRECIST, stables ou en progression non confirmée iUPD. La majorité

de ces patients présentait un bénéfice clinique prolongé (respectivement 64,3% et 58,3%). Chez ces patients, iPERCIST permettait de prédire le bénéfice clinique et de reclasser les patients dans la majorité des cas, les patients ayant un bénéfice clinique prolongé présentant une réponse métabolique ou une réponse métabolique dissociée dans 93,8% des cas. Au contraire, les patients présentant un statut intermédiaire selon les 2 critères n'avaient pas de bénéfice clinique dans la plupart des cas.

La concordance des résultats, que ce soit à l'évaluation 1 ou à l'évaluation 2 entre iRECIST et iPERCIST était faible, en accord avec les résultats de la littérature (26,28). Malgré l'importante discordance des résultats entre iPERCIST et iRECIST, nous avons pu mettre en évidence que les patients présentant une progression confirmée que ce soit morphologique ou métabolique n'avaient pas de bénéfice clinique prolongé, et que les patients répondeurs selon l'un ou l'autre des critères présentaient dans la grande majorité des cas un bénéfice clinique prolongé. Ainsi, la combinaison des 2 critères permettait d'augmenter nettement la sensibilité pour prévoir la présence d'un bénéfice clinique prolongé, avec une bonne spécificité (tableau 10). L'utilisation de l'algorithme que nous proposons (fig. 12), prenant en compte les réponses dissociées comme prédictives de réponse au traitement, augmentait encore les performances (tableau 10). Ces résultats soulignent l'intérêt de prendre en compte à la fois les résultats morphologiques et métaboliques pour prédire de façon plus fiable la réponse, et l'intérêt potentiel d'une interprétation collaborative des examens entre radiologue et médecin nucléaire.

Sur l'analyse TEP, une proportion non négligeable de patients présentait une réponse métabolique dissociée (15,2%), caractérisée par une réponse métabolique concomitante de l'apparition de nouveaux foyers hypermétaboliques, dont presque tous ont présenté un bénéfice clinique prolongé. Ces résultats suggèrent que ce nouveau profil de réponse, peu décrit dans la littérature, est de bon pronostic et important à prendre en compte dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Sur l'analyse TDM, seulement 8,7% des patients présentaient une réponse

morphologique dissociée, concordant avec les données de la littérature (7,5% dans l'étude de Tazdait et al) (16), mais sans valeur prédictive sur la réponse ou l'échappement à l'immunothérapie sur notre population. Ce profil de réponse, non décrit à notre connaissance chez les patients traités par anti-PD1 pour d'autres cancers notamment les mélanomes, pourrait être spécifique à leur utilisation dans le cancer du poumon, et nécessite une analyse sur de plus large cohortes.

Dans notre population, il existait 10,9% de patients présentant une pseudo-progression métabolique, définie par une progression métabolique initiale suivie d'une réponse métabolique ou d'une stabilité comparativement à l'examen TEP pré-thérapeutique, concordant avec les études réalisées sur le sujet (26). Parmi ces patients, 60% ont présenté un bénéfice clinique prolongé.

Seuls 2 patients présentaient une pseudo-progression morphologique (4,3%), et n'ont pas montré de bénéfice clinique prolongé. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature (16), et montrent à nouveau une différence nette avec les taux de pseudo-progression retrouvés dans les études effectuées sur des cohortes de patients traités par anti-PD-1 pour un mélanome, aux alentours de 8% (31).

Dans notre étude, la présence d'une pseudo-progression morphologique ou métabolique ne semblait pas permettre de prédire l'évolution sous traitement, mais le faible effectif de patients en pseudo-progression ici ne permet pas de tirer des conclusions fiables.

Sur l'ensemble des patients, 4,3% ont présenté une complication immuno-allergique (pneumopathie immuno-allergique chez 2 patients). Ces 2 patients ont présenté une réponse à l'immunothérapie, appuyant l'hypothèse selon laquelle les patients répondeurs seraient plus à risque de présenter des complications immuno-allergiques. En effet, le mécanisme d'action de ces traitements est l'activation lymphocytaire, or c'est cette activation lymphocytaire qui va entraîner les complications immuno-allergiques, par le biais de l'activation de lymphocytes dirigés contre les cellules du soi. Chez les patients qui présentent une bonne efficacité du traitement, la fréquence de ces complications sera donc plus élevée (10).

Une des limites de l'étude était le biais de catégorisation secondaire à notre choix de critère de jugement principal pour déterminer les patients ayant eu un bénéfice clinique prolongé, et donc considérés comme répondeurs. En effet, les patients étaient considérés comme ayant eu un bénéfice clinique prolongé s'ils avaient bénéficié du traitement pour une durée supérieure à 6 mois. Or, la décision de poursuite du traitement d'immunothérapie, bien que majoritairement influencée par l'état clinique du patient, était probablement également influencée par les résultats des examens d'imagerie, TEP et TDM.

Une autre limite était l'évaluation de la réponse métabolique à l'aide de critères non validés adaptés du iRECIST, étant donné qu'il n'existe pas actuellement de critères spécifiques pour l'évaluation de la réponse tumorale sous immunothérapie sur la TEP. De plus, l'injection de produit de contraste iodé était inconstante, pouvant limiter l'interprétation morphologique. En effet, l'absence d'injection pouvait masquer une partie des lésions ou rendre difficile leurs mesures, notamment pour les lésions hépatiques et les lésions médiastinales ou à contact médiastinal. Cependant, les critères iRECIST étaient applicables pour la grande majorité des patients, seuls 2 patients ayant été exclus de l'analyse pour cause de masse médiastinale unique non mesurable.

Il existait par ailleurs un biais de sélection, seuls les patients ayant conservé le traitement jusqu'à la 2^e évaluation ayant été inclus dans l'analyse. En effet, les patients décédés et les patients en progression précoce ayant arrêté le traitement précocement ont été exclus, surestimant probablement la proportion de patients répondeurs.

Fig. 12 : Algorithme d'évaluation de la réponse en fonction des statuts iRECIST et iPERCIST

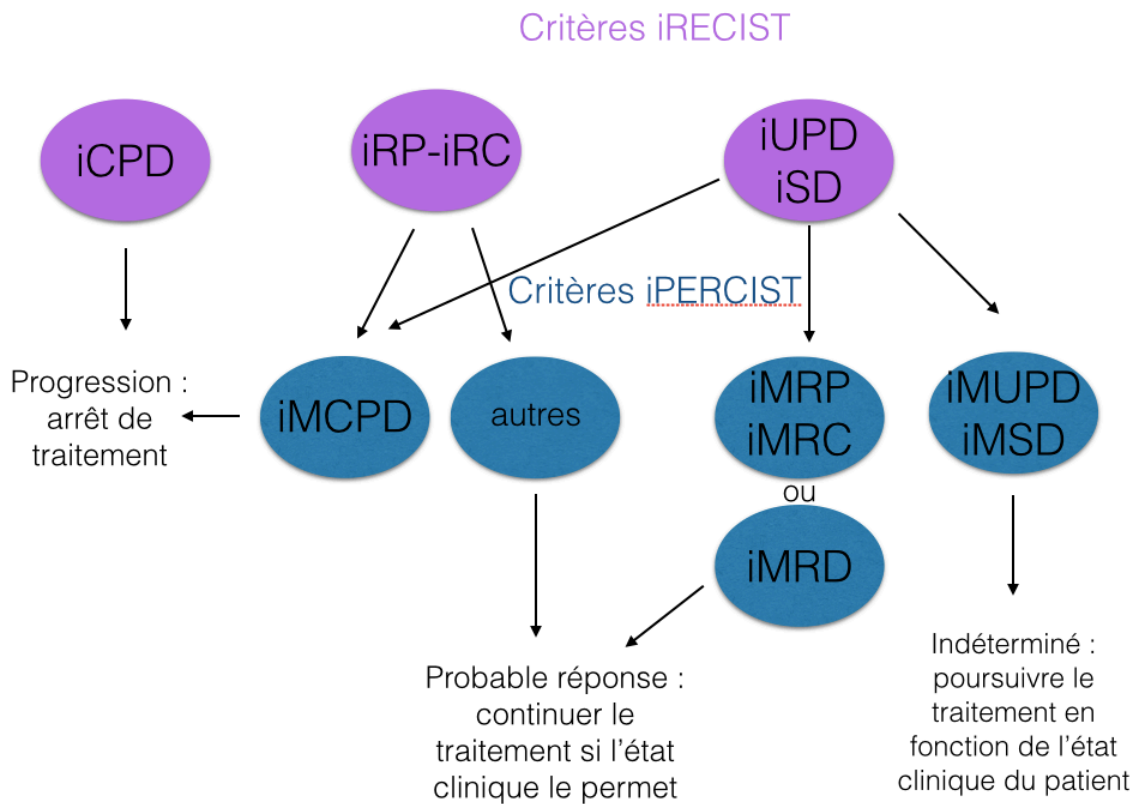


Tableau 10 : Performances pour détecter la réponse à l'évaluation 2

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude
iRECIST	0,45	0,94	0,93	0,5	0,63
iPERCIST	0,62	0,82	0,86	0,56	0,7
Combinaison	0,76	0,82	0,88	0,67	0,78
Algorithme	0,97	0,88	0,94	0,94	0,93

Tableau 11 : Performances pour détecter l'absence de réponse à l'évaluation 2

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude
iRECIST	0,35	1	1	0,73	0,76
iPERCIST	0,41	1	1	0,74	0,78
Combinaison	0,53	1	1	0,78	0,83
Algorithme	0,53	1	1	0,78	0,83

Conclusion

Dans notre étude, la fréquence des pseudo-progressions métaboliques et la mauvaise valeur prédictive positive d'une première progression TEP ou TDM sur l'échappement au traitement semble justifier l'intérêt de l'utilisation de critères adaptés pour l'évaluation de la réponse métabolique.

Les critères iRECIST et iPERCIST présentaient tous deux une bonne spécificité pour identifier les patients répondeurs à l'immunothérapie, mais une faible sensibilité, avec de nombreux patients présentant un statut intermédiaire. Cependant l'analyse conjointe de la réponse métabolique et de la réponse morphologique permettait d'augmenter nettement la performance pour prédire la réponse ou l'échappement au traitement, suggérant l'intérêt potentiel d'une interprétation collaborative des examens d'imagerie. Par ailleurs, on observait dans notre étude une fréquence élevée de réponses dissociées, majoritairement métaboliques et de bon pronostic, ce profil de réponse semblant spécifique aux patients traités par anti-PD1 pour un cancer du poumon. Ces données doivent cependant être confirmées sur de plus larges cohortes, ainsi que sur des cohortes de patients traités par immunothérapie en 1^{ère} ligne, les anti-PD1 étant maintenant recommandés en première intention chez les patients surexprimant PDL1.

Bibliographie

- 1 Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. "Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012." *International Journal of Cancer* 136, no. 5 (March 1, 2015): E359-386.
- 2 Pacheco, Jose M., D. Ross Camidge, Robert C. Doebele, and Erin Schenk. "A Changing of the Guard: Immune Checkpoint Inhibitors With and Without Chemotherapy as First Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer." *Frontiers in Oncology* 9 (March 29, 2019).
- 3 Garon, Edward B., Naiyer A. Rizvi, Rina Hui, Natasha Leighl, Ani S. Balmanoukian, Joseph Paul Eder, Amita Patnaik, et al. "Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer." *The New England Journal of Medicine* 372, no. 21 (May 21, 2015): 2018–28.
- 4 Rizvi, Naiyer A., Prof Julien Mazières, David Planchard, Thomas E. Stinchcombe, Grace K. Dy, Scott J. Antonia, Leora Horn, et al. "Activity and Safety of Nivolumab, an Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor, for Patients with Advanced, Refractory Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 063): A Phase 2, Single-Arm Trial." *The Lancet. Oncology* 16, no. 3 (March 2015): 257.
- 5 Remon, Jordi, Myung-Ju Ahn, Nicolas Girard, Melissa Johnson, Dong-Wan Kim, Gilberto Lopes, Rathi N. Pillai, Benjamin Solomon, Guillermo Villacampa, and Qing Zhou. "Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Advances in Thoracic Oncology 2018." *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, April 16, 2019
- 6 Brahmer, Julie, Karen L. Reckamp, Paul Baas, Lucio Crinò, Wilfried E. E. Eberhardt, Elena Poddubskaya, Scott Antonia, et al. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer." *The New England Journal of Medicine* 373, no. 2 (July 9, 2015): 123–35.
- 7 Reck, Martin, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csósz, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *The New England Journal of Medicine* 375, no. 19 (10 2016): 1823–33.
- 8 Borghaei, Hossein, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R. Spigel, Martin Steins, Neal E. Ready, Laura Q. Chow, et al. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer." *The New England Journal of Medicine* 373, no. 17 (October 22, 2015): 1627–39
- 9 Alsaab, Hashem O., Samaresh Sau, Rami Alzhrani, Katyayani Tatiparti, Ketki Bhise, Sushil K. Kashaw, and Arun K. Iyer. "PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome." *Frontiers in Pharmacology* 8 (August 23, 2017)
- 10 Seidel, Judith A., Atsushi Otsuka, and Kenji Kabashima. "Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations." *Frontiers in Oncology* 8 (March 28, 2018).
- 11 Ferris, R.L., G. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A.D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, et al. "Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." *The New England Journal of Medicine* 375, no. 19 (November 10, 2016): 1856–67.
- 12 Larkin, James, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, Dirk Schadendorf, et al. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma." *The New England Journal of Medicine* 373, no. 1 (July 2, 2015): 23–34
- 13 Topalian, Suzanne L., F. Stephen Hodi, Julie R. Brahmer, Scott N. Gettinger, David C. Smith, David F. McDermott, John D. Powderly, et al. "Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer." *The New England Journal of Medicine* 366, no. 26 (June 28, 2012): 2443–54.

- 14 Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, et al. "New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1)." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45, no. 2 (January 2009): 228–47.
- 15 Katz, Sharyn I., Mark Hammer, Stephen J. Bagley, Charu Aggarwal, Joshua M. Bauml, Jeffrey C. Thompson, Arun C. Nachiappan, Charles B. Simone, and Corey J. Langer. "Radiologic Pseudoprogression during Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 13, no. 7 (July 2018): 978–86.
- 16 Tazdait, M., L. Mezquita, J. Lahmar, R. Ferrara, F. Bidault, S. Ammari, C. Balleyguier, et al. "Patterns of Responses in Metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 Inhibitor Therapy: Comparison of RECIST 1.1, IrRECIST and IRECIST Criteria." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 88 (2018): 38–47
- 17 Di Giacomo, Anna Maria, Riccardo Danielli, Massimo Guidoboni, Luana Calabrò, Dora Carlucci, Clelia Miracco, Luca Volterrani, et al. "Therapeutic Efficacy of Ipilimumab, an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody, in Patients with Metastatic Melanoma Unresponsive to Prior Systemic Treatments: Clinical and Immunological Evidence from Three Patient Cases." *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 58, no. 8 (August 2009): 1297–1306.
- 18 Hodi, F. Stephen, Marcus Butler, Darryl A. Oble, Michael V. Seiden, Frank G. Haluska, Andrea Kruse, Suzanne Macrae, et al. "Immunologic and Clinical Effects of Antibody Blockade of Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 in Previously Vaccinated Cancer Patients." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, no. 8 (February 26, 2008): 3005–10.
- 19 "Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria | Clinical Cancer Research." Accessed June 7, 2019.
- 20 Seymour, Lesley, Jan Bogaerts, Andrea Perrone, Robert Ford, Lawrence H Schwartz, Sumithra Mandrekar, Nancy U Lin, et al. "IRECIST: Guidelines for Response Criteria for Use in Trials Testing Immunotherapeutics." *The Lancet. Oncology* 18, no. 3 (March 2017): e143–52.
- 21 Cho, Steve Y., Evan J. Lipson, Hyung-Jun Im, Steven P. Rowe, Esther Mena Gonzalez, Amanda Blackford, Alin Chirindel, Drew M. Pardoll, Suzanne L. Topalian, and Richard L. Wahl. "Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma." *Journal of Nuclear Medicine* 58, no. 9 (September 2017): 1421–28.
- 22 Evangelista, Laura, Lea Cuppari, Jessica Menis, Laura Bonanno, Pasquale Reccia, Stefano Frega, and Giulia Pasello. "18F-FDG PET/CT in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: A Potential Predictive Biomarker of Response to Immunotherapy." *Nuclear Medicine Communications*, April 30, 2019.
- 23 Moon, Seung Hwan, Jong-Mu Sun, Jin Seok Ahn, Keunchil Park, Myung-Ju Ahn, and Joon Young Choi. "Pretreatment Tumor 18F-FDG Uptake Improves Risk Stratification Beyond RECIST 1.1 in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: FDG Uptake and Risk Stratification." *Clinical Nuclear Medicine* 44, no. 2 (February 2019): e60–67.
- 24 Kaira, Kyoichi, Tetsuya Higuchi, Ichiro Naruse, Yukiko Arisaka, Azusa Tokue, Bolag Altan, Satoshi Suda, et al. "Metabolic Activity by 18F-FDG-PET/CT Is Predictive of Early Response after Nivolumab in Previously Treated NSCLC." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45, no. 1 (January 2018): 56–66.
- 25 Sachpekidis, Christos, Hoda Anwar, Julia Winkler, Annette Kopp-Schneider, Lionel Larribere, Uwe Haberkorn, Jessica C. Hassel, and Antonia Dimitrakopoulou-Strauss. "The Role of Interim 18F-FDG PET/CT in Prediction of Response to Ipilimumab Treatment in Metastatic Melanoma." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45, no. 8 (2018): 1289–96.

- 26 Goldfarb, Lucas, Boris Duchemann, Kader Chouahnia, Laurent Zelek, and Michael Soussan. "Monitoring Anti-PD-1-Based Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer with FDG PET: Introduction of IPERCIST." *EJNMMI Research* 9, no. 1 (January 29, 2019): 8.
- 27 Tsai, Katy K., Miguel H. Pampaloni, Charity Hope, Alain P. Algazi, Britt-Marie Ljung, Laura Pincus, and Adil I. Daud. "Increased FDG Avidity in Lymphoid Tissue Associated with Response to Combined Immune Checkpoint Blockade." *Journal for Immunotherapy of Cancer* 4 (2016): 58.
- 28 Beer, Lucian, Maximilian Hochmair, Alexander R. Haug, Bernhard Schwabel, Daria Kifjak, Wolfgang Wadsak, Thorsten Fueerer, et al. "Comparison of RECIST, IRECIST, and PERCIST for the Evaluation of Response to PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer." *Clinical Nuclear Medicine*, April 19, 2019.
- 29 Wahl, Richard L., Heather Jacene, Yvette Kasamon, and Martin A. Lodge. "From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors." *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 50, no. Suppl 1 (May 2009): 122S-150S.
- 30 Leiserson, Mark D. M., Vasilis Syrgkanis, Amy Gilson, Miroslav Dudik, Sharon Gillett, Jennifer Chayes, Christian Borgs, et al. "A Multifactorial Model of T Cell Expansion and Durable Clinical Benefit In Response to a PD-L1 Inhibitor." *PloS One* 13, no. 12 (2018): e0208422.
- 31 Borcoman, E., Y. Kanjanapan, S. Champiat, S. Kato, V. Servois, R. Kurzrock, S. Goel, P. Bedard, and C. Le Tourneau. "Novel Patterns of Response under Immunotherapy." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30, no. 3 (March 1, 2019): 385–96.
- 32 Zhang, Chao, Natasha B. Leighl, Yi-Long Wu, and Wen-Zhao Zhong. "Emerging Therapies for Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Hematology & Oncology* 12 (April 25, 2019).
- 33 Ardolino, Luke, and Anthony Joshua. "Immune Checkpoint Inhibitors in Malignancy." *Australian Prescriber* 42, no. 2 (April 2019): 62.
- 34 Beer, Lucian, Maximilian Hochmair, and Helmut Prosch. "Pitfalls in the Radiological Response Assessment of Immunotherapy." *Memo* 11, no. 2 (2018): 138–43.
- 35 Borcoman, Edith, Amara Nandikolla, Georgina Long, Sanjay Goel, and Christophe Le Tourneau. "Patterns of Response and Progression to Immunotherapy." *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* 38 (May 23, 2018): 169–78.
- 36 Chiou, Victoria L., and Mauricio Burotto. "Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors." *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 31 (November 1, 2015): 3541–43.
- 37 Hochmair, Maximilian J., Sophia Schwab, Otto C. Burghuber, Dagmar Krenbek, and Helmut Prosch. "Symptomatic Pseudo-Progression Followed by Significant Treatment Response in Two Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy." *Lung Cancer* 113 (November 1, 2017): 4–6.
- 38 "Radiologic Pseudoprogression during Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 13, no. 7 (July 2018): 978–86.
- 39 Khoja, Leila, Minnie Kibiro, Ur Metser, Craig Gedye, David Hogg, Marcus O. Butler, Eshetu G. Atenafu, and Anthony M. Joshua. "Patterns of Response to Anti-PD-1 Treatment: An Exploratory Comparison of Four Radiological Response Criteria and Associations with Overall Survival in Metastatic Melanoma Patients." *British Journal of Cancer* 115, no. 10 (November 8, 2016): 1186–92.

- 40 Kim, Hee Kyung, Mi Hwa Heo, Han Sang Lee, Jong-Mu Sun, Se-Hoon Lee, Jin Seok Ahn, Keunchil Park, and Myung-Ju Ahn. "Comparison of RECIST to Immune-Related Response Criteria in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 80, no. 3 (September 2017): 591–98.
- 41 Nishino, Mizuki, Nikhil H. Ramaiya, Emily S. Chambers, Anika E. Adeni, Hiroto Hatabu, Pasi A. Jänne, F. Stephen Hodi, and Mark M. Awad. "Immune-Related Response Assessment during PD-1 Inhibitor Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients." *Journal for Immunotherapy of Cancer* 4 (2016): 84.
- 42 Pardoll, Drew M. "The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy." *Nature Reviews. Cancer* 12, no. 4 (March 22, 2012): 252–64.
- 43 Queirolo, Paola, and Francesco Spagnolo. "Atypical Responses in Patients with Advanced Melanoma, Lung Cancer, Renal-Cell Carcinoma and Other Solid Tumors Treated with Anti-PD-1 Drugs: A Systematic Review." *Cancer Treatment Reviews* 59 (September 2017): 71–78.
- 44 Shang, Jingjie, Xueying Ling, Linyue Zhang, Yongjin Tang, Zeyu Xiao, Yong Cheng, Bin Guo, Jian Gong, Li Huang, and Hao Xu. "Comparison of RECIST, EORTC Criteria and PERCIST for Evaluation of Early Response to Chemotherapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43, no. 11 (October 2016): 1945–53.
- 45 Song, Peng, Jingcheng Zhang, Congcong Shang, and Li Zhang. "Curative Effect Assessment of Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: The 'Blind Area' of Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (IRECIST)." *Thoracic Cancer* 10, no. 4 (April 2019): 587–92.
- 46 Thomas, Richard, Bhanusupriya Somarouthu, Francesco Alessandrino, Vikram Kurra, and Atul B. Shinagare. "Atypical Response Patterns in Patients Treated With Nivolumab." *AJR. American Journal of Roentgenology*, March 27, 2019, 1–5.
- 47 Vrankar, Martina, and Mojca Unk. "Immune RECIST Criteria and Symptomatic Pseudoprogression in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy." *Radiology and Oncology* 52, no. 4 (October 18, 2018): 365–69.
- 48 Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe´ C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412e20. [16] Kurra V, Sullivan R
- 49 Gettinger, Scott N., Leora Horn, Leena Gandhi, David R. Spigel, Scott J. Antonia, Naiyer A. Rizvi, John D. Powderly, et al. "Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33, no. 18 (June 20, 2015): 2004–12.
- 50 Herbst, Roy S., Paul Baas, Dong-Wan Kim, Enriqueta Felip, José L. Pérez-Gracia, Ji-Youn Han, Julian Molina, et al. "Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial." *Lancet (London, England)* 387, no. 10027 (April 9, 2016): 1540–50.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Comparaison de critères morphologiques et métaboliques pour l'évaluation de la réponse tumorale sous anti-PD1 dans le cancer du poumon

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer la concordance des critères iRECIST et PERCIST et leurs performances pour l'évaluation de la réponse tumorale chez les patients sous immunothérapie pour un cancer du poumon, et d'étudier les profils de réponse atypiques.

Matériel et méthode : 46 patients traités par anti-PD1 pour un cancer du poumon et ayant réalisé une TEP pré-thérapeutique, et deux TEP d'évaluation ont été inclus entre octobre 2016 et décembre 2018. Les critères PERCIST ont été adaptés aux critères iRECIST pour les besoins de l'étude afin de leur être comparables, et nommés iPERCIST. Les réponses métaboliques et morphologiques dissociées et les pseudo-progressions métaboliques et morphologiques ont été colligées. Les patients ayant bénéficié du traitement pendant une durée supérieure à 6 mois étaient considérés comme ayant eu un bénéfice clinique prolongé (BCP).

Résultats : A l'évaluation 1, les critères iPERCIST se montraient plus performant que les critères iRECIST pour prédire précocement le BCP. A l'évaluation 2, on observait une discordance importante entre les 2 critères qui présentaient une sensibilité restant faible pour prédire le BCP (sensibilité 0,45, spécificité 0,94 pour iRECIST ; sensibilité 0,62, spécificité 0,82 pour iPERCIST). L'utilisation conjointe des 2 critères permettait d'augmenter la sensibilité pour la prédiction de la réponse, avec une bonne spécificité (sensibilité 0,76, spécificité 0,82), et de dépister plus de patients non-répondeurs. Sur 7 patients (15,2%) présentant une réponse métabolique dissociée, 6 ont montré un bénéfice clinique prolongé. La prise en compte de la réponse métabolique dissociée comme prédictive d'un BCP augmentait encore la performance pour prédire la réponse au traitement (sensibilité 0,97, spécificité 0,88). 4 patients (8,7%) présentaient une réponse dissociée sur l'évaluation morphologique, 6 patients présentaient une pseudo-progression métabolique (13%), et 2 patients une pseudo-progression morphologique (4,3%), sans valeur pronostique sur notre population.

Conclusion : La mauvaise valeur prédictive positive d'une première progression TEP ou TDM sur l'échappement au traitement semble justifier l'intérêt de l'utilisation de critères adaptés pour l'évaluation de la réponse métabolique. L'analyse conjointe des réponses métabolique et morphologique permettait de catégoriser les patients de manière plus efficace, suggérant l'intérêt potentiel d'une interprétation collaborative des examens d'imagerie. De plus, on observait dans notre étude une fréquence élevée de réponses dissociées, majoritairement métabolique, ce profil de réponse semblant spécifique aux patients traités par anti-PD1 pour un cancer du poumon, et prédictive d'un bénéfice prolongé du traitement.