



HAL
open science

Au-delà de PERCIST : réévaluation des schémas de réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires en TEP-TDM au 18FDG, pour le cancer bronchique non à petites cellules

Mathilde Masse

► To cite this version:

Mathilde Masse. Au-delà de PERCIST : réévaluation des schémas de réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires en TEP-TDM au 18FDG, pour le cancer bronchique non à petites cellules. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04388064

HAL Id: dumas-04388064

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04388064v1>

Submitted on 11 Jan 2024

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 COTE D'AZUR
Faculté de Médecine de Nice

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

Mathilde MASSE

Née le 14/10/1996 à Lille

DISCIPLINE : MÉDECINE NUCLÉAIRE

**Au-delà de PERCIST : réévaluation des schémas de réponse
aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires en TEP-TDM
au ¹⁸FDG, pour le cancer bronchique non à petites cellules.**

Soutenue et présentée publiquement à Nice, le 16 Juin 2023.

Jury

Monsieur le Professeur Jacques DAR COURT

Président du Jury

Monsieur le Professeur Olivier HUMBERT

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Nicolas MARTIN

Assesseur

Madame le Docteur Anne-Capucine ROLLET

Assesseur



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Doyen

Pr. Jean DELLAMONICA

Vice-doyennes

Pédagogie

Pr. Véronique ALUNNI

Recherche

Pr. Barbara SEITZ-POLSKI

Relations internationales Pr Fanny BUREL-VANDENBOS

Conservateur de la bibliothèque

Mme Danièle AMSELLE

Directrice administrative des services

Mme Isabelle CALLEA

Doyens Honoraires

M. Patrick RAMPAL

M. Daniel BENCHIMOL

M. Patrick BAQUÉ



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Véronique	ALUNNI	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. Rodolphe	ANTY	Gastro-entérologie (52.01)
Mme Florence	ASKENAZY-GITTARD	Pédopsychiatrie (49.04)
M. Philippe	BAHADORAN	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Stéphanie	BAILLIF	Ophtalmologie (55.02)
Mme Sylvie	BANNWARTH	Génétique (47.04)
M. Patrick	BAQUÉ	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. Emmanuel	BARRANGER	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. Emmanuel	BENIZRI	Chirurgie Générale (53.02)
M. Michel	BENOIT	Psychiatrie (49.03)
M. Gilles	BERNARDIN	Réanimation Médicale (48.02)
M. J-Philippe	BERTHET	Chirurgie Thoracique (51-03)
Mme Florence	BLANC-PEDEUTOUR	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. André	BONGAIN	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. Alexandre	BOZEC	ORL- Cancérologie (47.02)
M. Jean	BREAUD	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme Véronique	BREUIL	Rhumatologie (50.01)
M. Nicolas	BRONSARD	Anatomie Chir Ortho et Traumato (42.01)
Mme Fanny	BUREL-VANDENBOS	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Michel	CARLES	Mal. infect. ; trop. (45.03)
M. Laurent	CASTILLO	O.R.L. (55.01)
M. Nicolas	CHEVALIER	Endo.diab.mal. métab (54.04)
M. Patrick	CHEVALLIER	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme Giulia	CHINETTI	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. Thomas	CLUZEAU	Hématologie (47.01)
M. Jacques	DARCOURT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. David	DARMON	Médecine Générale (53,03)
M. Jean	DELLAMONICA	Réanimation médicale (48.02)
M. Jérôme	DELOTTE	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. Milou-Daniel	DRICI	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. Matthieu	DURAND	Urologie (52.04)



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Vincent	ESNAULT	Néphrologie (52-03)
Mme	Christelle	ESTRAN-POMARES	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	Guillaume	FAVRE	Physiologie (44.02)
M.	Emile	FERRARI	Cardiologie (51.02)
M.	J-Marc	FERRERO	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Denys	FONTAINE	Neurochirurgie (49.02)
M.	J-Paul	FOURNIER	Thérapeutique (48-04)
M.	Eric	GILSON	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	Valérie	GIORDANENGO	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	Lisa	GIOVANNINI-CHAMI	Pédiatrie (54.01)
M.	Olivier	GUERIN	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	Nicolas	GUEVARA	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M.	Jean	GUGENHEIM	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	J-Michel	HANNOUN-LEVI	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Reda	HASSEN KHODJA	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	Xavier	HÉBUTERNE	Nutrition (44.04)
M.	Paul	HOFMAN	Anat. cytol. path. (42.03)
M.	Olivier	HUMBERT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	Antonio	IANNELLI	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	Carole	ICHAÏ	Anesth. réa. (48.01)
M.	Marius	ILIÉ	Anat. cytol. path. (42.03)
M	Elixène	JEAN-BAPTISTE	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	Georges	LEFTHERIOTIS	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
Mme	Sylvie	LEROY	Pneumologie-Addictologie (51.01)
M.	Jacques	LEVRAUT	Médecine d'urgence (48.05)
M.	Michel	LONJON	Neurochirurgie (49.02)



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Charles	MARQUETTE	Pneumologie (51.01)
M.	J-François	MICHIELS	Anat. cytol. path. (42.03)
Mme	Pamela	MOCERI	Cardiologie (51.02)
M.	Henri	MONTAUDIÉ	Dermatologie (50.03)
M.	Nicolas	MOUNIER	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	J-Christophe	ORBAN	Anesth. réa. (48.01)
M.	Bernard	PADOVANI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Philippe	PAQUIS	Neurochirurgie (49.02)
Mme	Véronique	PAQUIS	Génétique (47.04)
M.	Thierry	PASSERON	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	Thierry	PICHE	Gastro-entérologie (52.01)
M.	Christian	PRADIER	Epid., éco. santé (46.01)
Mme	Virginie	RAMPAL	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	Pierre	ROHRLICH	Pédiatrie (54.01)
M.	Eric	ROSENTHAL	Médecine Interne (53.01)
M.	Christian	ROUX	Rhumatologie (50.01)
M.	Raymond	RUIMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	Sabrina	SACCONI	Neurologie (49.01)
M.	Stéphane	SCHNEIDER	Nutrition (44.04)
Mme	Barbara	SEITZ-POLSKI	Immunologie (47.03)
M.	Antoine	SICARD	Néphrologie (52.03)
M.	Pascal	STACCINI	Biostat. inf.méd. TC (46.04)
M.	Pierre	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	Albert	TRAN	Hépatogastro-entérologie (52.01)
M.	Geoffroy	VANBIERVLIE	Gastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Damien	AMBROSETTI	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Caroline	BERNARDI	Médecine légale et droit de la Santé (46.03)
Mme Ghislaine	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
Mme Tiphonie	BOUCHEZ	Médecine Générale (53.03)
M. Olivier	CAMUZARD	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme Julie	CONTENTI-LIPRANDI	Médecine d'urgence (48-04)
M. Johan	COURJON	Mal. infect. ; trop. (45.03)
Mme Bérangère	DADONE-MONTAUDIÉ	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M. Alain	DOGLIO	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. Jérôme	DOYEN	Radiothérapie (47.02)
Mme Charlotte	HINAULT	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. Mathieu	JOZWIAK	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme Brigitte	LAMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme Elodie	LONG-MIRA	Cytologie et Histologie (42.02)
M. Romain	LOTTE	Bact-vir ; Hyg.hosp. (45.01)
Mme Marie-Noëlle	MAGNIÉ	Physiologie (44.02)
M. Arnaud	MARTEL	Ophtalmologie (55.02)
M. Nihal	MARTIS	Méd int. ; gériatrie (53.01)
M. Damien	MASSALOU	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme Sandra	MUSSO-LASSALLE	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Mourad	NAÏMI	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. Charles	SAVOLDELLI	Chir. maxill. & stom (55.03)
M. Fabien	SQUARA	Cardiologie (51.02)
Mme Susanne	THUMMLER	Pédopsychiatrie (49-04)
M. Pierre	TOULON	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. Antoine	TRAN	Pédiatrie (54.01)



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Auriane GROS Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme Rebecca LANDI Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. Michael LOSCHI Hématologie; transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Brigitte MONNIER Médecine Générale (53.03)

Mme Flora TREMELLAT-FALIERE Médecine palliative (46.05)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme Céline CASTA Médecine Générale (53.03)

M. Fabrice GASPERINI Médecine Générale (53.03)

M. Nicolas HOGU Médecine Générale (53.03)

Mme Maud RAQUIN-POUILLON Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M.	Marc	ALBERTINI	M.	Pierre	GIBELIN
M.	Jean	AMIEL	M.	J-Yves	GILLET
M.	Daniel	BALAS	M.	Patrick	GRELLIER
M.	Michel	BATT	M.	Dominique	GRIMAUD
M.	Etienne	BÉRARD	M.	Philippe	HOFLIGER
M.	Bruno	BLAIVE	M.	Jacques	JOURDAN
M.	Patrice	BOQUET	M.	J-Philippe	LACOUR
M.	André	BOURGEON	M.	J-Claude	LAMBERT
M.	Patrick	BOUTTÉ	M.	Michel	LAZDUNSKI
M.	J-Noël	BRUNETON	M.	Yves	LE_FICHOUX
Mme	Françoise	BUSSIERE	M.	J-Claude	LEFEBVRE
M.	J-Pierre	CAMOUS	M.	Roger	MARIANI
M.	Bertrand	CANIVET	M.	Pierre	MARTY
M.	Jill-patrice	CASSUTO	M.	René	MASSEYEFF
M.	Marcel	CHATEL	M.	Mathieu	MATTEI
M.	Alain	COUSSEMENT	M.	Jean	MOUIEL
Mme	Dominique	CRENESSE	M.	Jérôme	MOUROUX
M.	Guy	DARCOURT	Mme	Martine	MYQUEL
M.	Fernand	DE_PERETTI	M.	Dominique	PRINGUEY
M.	Pierre	DELLAMONICA	M.	Gérald	QUATREHOMME
M.	Jean	DELMONT	M.	Marc	RAUCOULES-AIMÉ
M.	François	DEMARD	Mme	Dominique	RAYNAUD
M.	Claude	DESNUELLE	M.	Philippe	ROBERT
M.	Claude	DOLISI	M.	Joseph	SANTINI
M.	Patrick	FENICHEL	M.	J- Baptiste	SAUTRON
M.	Alain	FRANCO	M.	Maurice	SCHNEIDER
M.	Pierre	FREYCHET	M.	Antoine	THYSS
M.	J-Gabriel	FUZIBET	M.	Jacques	TOUBOL
M.	Pierre	GASTAUD	M.	Dinh Khiem	TRAN
M.	J-Pierre	GÉRARD	M.	Emmanuel	VAN OBBERGHEN



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

M.C.U. Honoraires

M.	Jacques	ARNOLD	M.	Marcel	GASTAUD
M.	Bernard	BASTERIS	M.	Jean	GIUDICELLI
M.	José	BENOLIEL	M.	Jacques	MAGNÉ
Mlle	Rose-Marie	CHICHMANIAN	Mme	Nadine	MEMRAN
Mme	Michèle	DONZEAU	M.	Raymond	MENGUAL
M.	Roméo	EMILIOZZI	M.	Patrick	PHILIP
M.	Thierry	FOSSE	M.	J-Claude	POIRÉE
M.	Philippe	FRANKEN	Mme	Marie-Claire	ROURE
M.	Rodolphe	GARRAFFO	M.	Jean	TESTA



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	François	BERTRAND	Médecine Interne
M.	Patrice	BROCKER	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	Daniel	CHEVALLIER	Urologie
Mme	Manuella	FOURNIER-MEHOUAS	Médecine Physique et Réadaptation
M.	Patrick	JAMBOU	Coordination prélèvements d'organes
M.	Mathieu	LEBOEUF	gynécologie- obstétrique
Mme	Geneviève	NADEAU	uro-gynécologie
M.	Guillaume	ODIN	Chirurgie maxilo-faciale
M.	Frédéric	PEYRADE	Onco-Hématologie
M.	Bertrand	PICCARD	Psychiatrie
M.	J-François	QUARANTA	Santé Publique

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : INTRODUCTION

I) LE CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES	12
1) Épidémiologie	12
2) Prise en charge diagnostique (4–7)	12
a) Bilan diagnostique	12
b) Bilan d'extension initial	13
3) Prise en charge thérapeutique des CBNPC.	15
a) Stade I et II = localisé (13)	15
b) Stade III = localement avancé (13)	16
c) Stade IV	17
i) Première ligne de traitement	17
ii) Seconde ligne de traitement	19
II) IMMUNOTHÉRAPIE	20
1) L'immunosurveillance antitumorale (23,24)	20
a) Genèse et activation des lymphocytes T	21
b) Régulation de la réponse T	22
c) En situation tumorale.	24
2) L'immunothérapie des cancers	25
3) Les différentes molécules inhibitrices de checkpoints immunitaires et leurs indications dans le CBNPC.	26
4) Effets indésirables	28
5) Les défis de l'immunothérapie	30
a) Identifier des facteurs prédictifs de réponse	30
b) Évaluer de manière précoce la réponse au traitement.	32
III) PLACE DE LA TEP AU ¹⁸FDG DANS LA PRISE EN CHARGE DES CBNPC.	33
1) La TEP-TDM	33
a) Principes physiques	33
b) Le ¹⁸ F-FDG	35
c) La quantification	36
2) Les indications de la TEP-TDM au ¹⁸ FDG dans le CBNPC selon les recommandations de la société française de médecine nucléaire (53).	36
3) Critères d'évaluation de la réponse au traitement en oncologie.	37
a) Critères morphologiques	37
b) Critères métaboliques	38
IV) EVALUATION DE LA RÉPONSE À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR LA TEP AU ¹⁸FDG.	39
1) Profils de réponse métabolique à l'immunothérapie.	39
2) Nouveaux critères d'évaluation de la réponse thérapeutique sous immunothérapie en imagerie TEP au ¹⁸ FDG	41
3) La réponse dissociée (70)	43
a) Définition	43
b) Physiopathologie	44
c) Impact pronostic de la réponse dissociée : état actuel des connaissances.	45

PARTIE 2 : ARTICLE

I) LE CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

1) Épidémiologie

Selon l’OMS, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde (après le cancer du sein) et compte 2.2 millions de cas par an. Il est la principale cause de décès par cancer avec 1.8 millions de décès en 2020 (soit 18% des décès par cancer) (1).

Le tabac est le principal facteur de risque, étant responsable de plus de 70% des cancers pulmonaires. Les autres facteurs de risques sont notamment l’exposition à l’amiante, à l’arsenic, au radon, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques non liés au tabac (2) ou à la pollution aux microparticules (3).

On distingue le cancer bronchique non à petites cellules (= CBNPC) du cancer bronchique à petites cellules (= CBPC). Le premier représente 85 à 90% des cancers pulmonaires.

On décrit 3 types de CBNPC :

- L’adénocarcinome (40%)
- Le carcinome épidermoïde (40%)
- Le carcinome indifférencié ou carcinome du poumon à grandes cellules (20%)

2) Prise en charge diagnostique (4–7)

a) Bilan diagnostique

Le diagnostic de cancer du poumon doit être évoqué devant toute symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement symptomatique, surtout si le patient est fumeur ou ancien fumeur.

Le scanner thoracique injecté est l’examen diagnostique de première intention en cas de suspicion de cancer bronchique. Le diagnostic doit être confirmé par une analyse histologique .

En cas de lésion centrale, le prélèvement est le plus souvent effectué par biopsies bronchiques au cours de la fibroscopie bronchique, le plus souvent échoguidées.

En cas de lésion périphérique, le prélèvement est effectué par biopsies transthoraciques le plus souvent scannoguidées.

En cas d’échec de ces prélèvements, des techniques plus invasives chirurgicales telles que la médiastinoscopie ou thoracoscopie sont envisagées pour obtenir une confirmation diagnostique.

En l'absence de morphologie caractéristique en histologie standard, une analyse immunohistochimique est réalisée avec la recherche des marqueurs suivants :

- TTF1 : diagnostic d'adénocarcinome probable
- p40 : diagnostic de carcinome épidermoïde probable

Si aucune des deux analyses n'a permis d'identifier le sous type histologique, ils sont classés NOS.

De plus, une recherche d'altérations moléculaires doit être systématiquement effectuée :

- Pour les non-épidermoïdes de stades IB-IIIa réséqués : EGFR
- Pour les stades avancés de tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs :
 - o Avant de débiter le traitement de première ligne : PDL1, EGFR, les fusions ALK, ROS1.
 - o Avant de débiter le traitement de seconde ligne, lors du traitement de première ligne : KRAS, BRAF et, en option, RET.
 - o À partir de la seconde ligne et au-delà : HER2, MET, RET, NTRK, NRG1.
- Pour tous les CBNPC à partir du stade III non résécable, dès le diagnostic initial : PDL1

b) Bilan d'extension initial

Le bilan d'extension initial doit être réalisé face à toute tumeur accessible à un traitement locorégional après évaluation initiale (4,8).

Il doit être composé de :

- TEP-TDM au 18F-FDG : évaluation de l'extension N et M
- TDM abdominal : évaluation de l'extension M
- IRM cérébrale (à privilégier) ou TDM cérébral injecté : évaluation de l'extension M.

En cas de maladie d'emblée métastatique, seuls le TDM abdominal et l'IRM cérébrale sont recommandés dans le bilan d'extension.

En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner et/ou de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP-TDM, une confirmation histocytologique est recommandée, si cela doit changer la prise en charge par différentes méthodes :

- ponctions transbronchiques et/ou œsophagiennes sous échoendoscopie ;
- biopsies transthoraciques sous TDM ;
- médiastinoscopie ou autre exploration chirurgicale du médiastin.

En cas de maladie oligométastatique, une confirmation anatomopathologique est recommandée en cas d'impact thérapeutique attendu si le site est facilement accessible.

L'ensemble du bilan d'extension permet d'obtenir le stade TNM (8^{ème} édition) du CBNPC en fonction de la localisation et la taille de la tumeur (T), du site et du nombre de ganglions régionaux atteints (N), et de la présence ou non de métastases à distance (M).

Cela permet de définir 4 stades de la maladie qui conditionnent le pronostic et donc la prise en charge thérapeutique (9) :

- stade I et II = localisé : la localisation de la tumeur est limitée à un lobe pulmonaire et peut avoir atteint les ganglions hilaires homolatéraux.
- stade III = localement avancé : la tumeur envahit les structures de contiguïté, les ganglions médiastinaux homo ou controlatéraux, sous-carinaires ou sous-claviculaires, ou s'est étendue à un autre lobe pulmonaire homolatéral.
- stade IV = métastatique : il se définit par la présence de métastases à distance ou la présence d'une lésion tumorale dans le poumon controlatéral.

Category or Stage	Descriptor	5-year Survival Rate (%)
T category		
TX	Tumor in sputum and/or bronchial washings, not assessed at imaging or bronchoscopy	
T0	No evidence of primary tumor	
Tis	Carcinoma in situ	...
T1	≤3 cm in longest axis	...
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma	...
T1a	≤1 cm in longest axis	92
T1b	>1 cm to ≤2 cm in longest axis	83
T1c	>2 cm to ≤3 cm in longest axis	76
T2	>3 cm to ≤5 cm in longest axis; involves main bronchus, visceral pleura, or atelectasis or obstructive pneumonitis extending to the hilum	67
T2a	>3 cm to ≤4 cm in longest axis	67
T2b	>4 cm to ≤5 cm in longest axis	60
T3	>5 cm to ≤7 cm in longest axis; invades chest wall, phrenic nerve, or parietal pericardium; or nodule in same lobe as the primary tumor	52
T4	>7 cm in longest axis; invades diaphragm, mediastinum, carina, trachea, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, esophagus, or vertebral body; nodule in different ipsilateral lobe	38
N category		
N0	No regional nodal metastases	75
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial or hilar nodes or intrapulmonary nodes	49
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal nodes or subcarinal nodes	36
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular nodes	20
M category		
M0	No distant metastasis	
M1a	Tumor nodule in contralateral lung; tumor with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion	11.4
M1b	Solitary single-organ extrathoracic metastasis	11.4
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or multiple organs	6.3
Stage group		
Stage IA1	T1a(mi)N0M0, T1aN0M0	92
Stage IA2	T1bN0M0	83
Stage IA3	T1cN0M0	77
Stage IB	T2aN0M0	68
Stage IIA	T2bN0M0	60
Stage IIB	T1aN1M0, T1bN1M0, T1cN1M0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3N0M0	53
Stage IIIA	T1aN2M0, T1bN2M0, T1cN2M0, T2aN2M0, T2bN2M0, T3N1M0, T4N0M0, T4N1M0	36
Stage IIIB	T1aN3M0, T1bN3M0, T1cN3M0, T2aN3M0, T2bN3M0, T3N2M0, T4N2M0	26
Stage IIIC	T3N3M0, T4N3M0	13
Stage IVA	Any T, any N, M1a; any T, any N, M1b	10
Stage IVB	Any T, any N, M1c	0

Figure 1 : 8^{ème} édition de la stadification TNM du CBNPC (10)

3) Prise en charge thérapeutique des CBNPC.

La décision thérapeutique prend en compte le stade de la maladie, les caractéristiques histologiques et moléculaires de la tumeur, l'âge du patient et son état général (4,11,12).

a) Stade I et II = localisé (13)

Patient opérable : la prise en charge repose essentiellement sur

- la chirurgie : exérèse anatomique + curage ganglionnaire hilair et médiastinal
- parfois associée à une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante (bithérapie à base de sels de platine), en fonction de la qualité de la résection et de l'agressivité de la lésion initiale.

Patient non opérable : la prise en charge repose sur la radiothérapie +/- associée à une chimiothérapie concomitante.

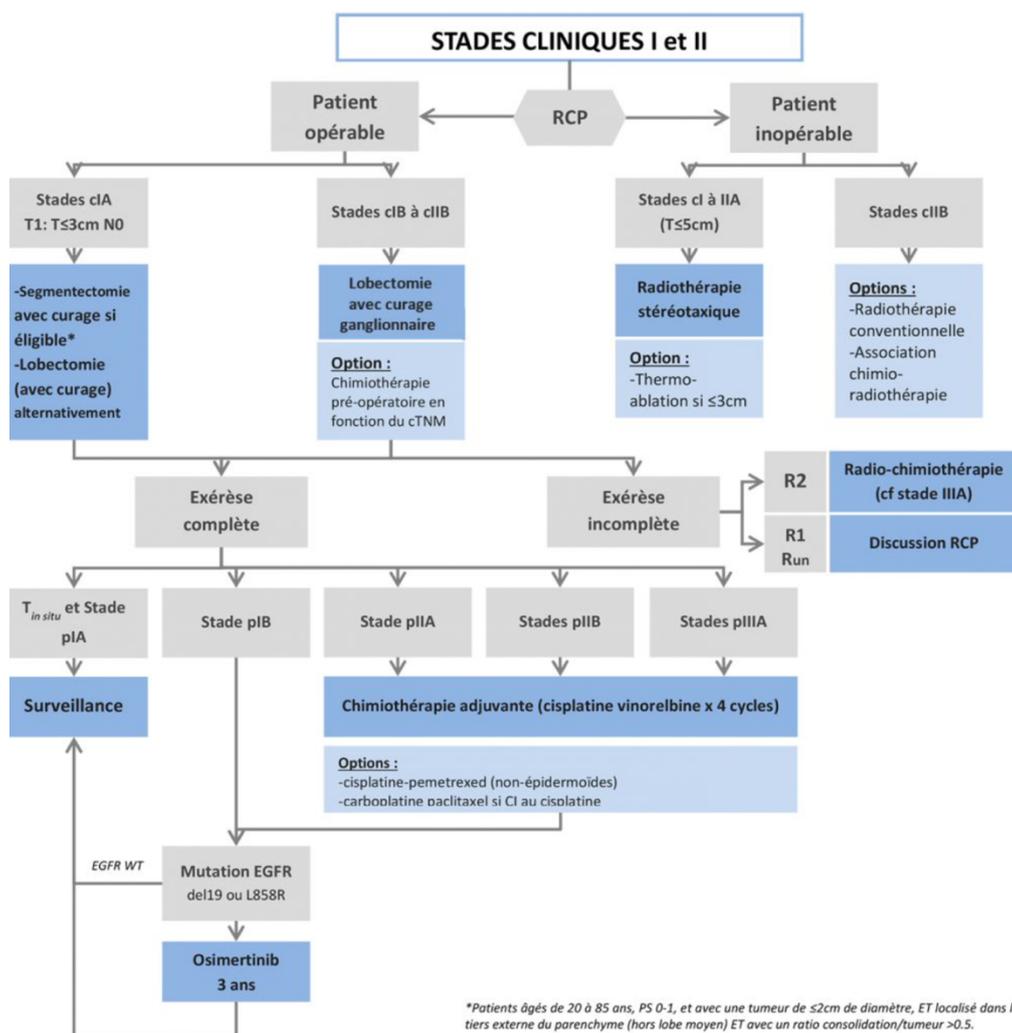


Figure 2 : Stratégie de prise en charge des CBNPC de stade I et II (7).

b) Stade III = localement avancé (13)

⇒ Stade IIIa

La prise en charge repose sur :

- la chirurgie : exérèse anatomique + curage ganglionnaire hilair et médiastinal
- associé de manière systématique à une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.

⇒ Stade IIIb et IIIc

Ils sont considérés comme non opérables et la prise en charge repose sur :

- une chimiothérapie : doublet à base de platine
- associé à une radiothérapie de manière concomitante ou séquentielle en fonction de l'état général du patient.

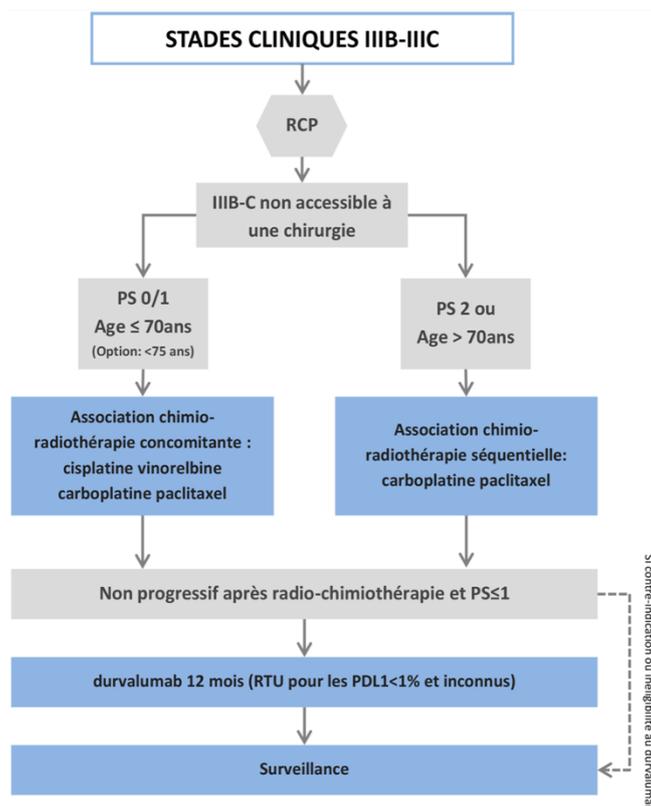


Figure 3 : Stratégie de prise en charge des CBNPC de stade III (7).

c) Stade IV

i) Première ligne de traitement

Le choix du traitement tient compte en particulier de l'âge du patient, de ses comorbidités et de son PS et des caractéristiques histologiques et moléculaires de la tumeur.

Les patients classés PS 3 ou 4 ne sont pas éligibles à un traitement systémique et doivent bénéficier de soins de support.

⇒ En l'absence d'addiction oncogénique (14)

- En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie

Le choix du traitement dépend du taux d'expression de PDL1. Il peut être utilisé quel que soit l'âge.

- Quel que soit le taux d'expression de PDL1 : le traitement repose sur l'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie pour la majorité des patients.
 - Pour les carcinomes non épidermoïdes : pembrolizumab + pemetrexed + cisplatine ou carboplatine suivi par pembrolizumab + pemetrexed en maintenance (15)
 - Pour les carcinomes épidermoïdes : pembrolizumab + carboplatine + (nab)-paclitaxel suivi par pembrolizumab en maintenance (16)

- PDL1 > 50 % : il est possible de combiner une chimiothérapie à une immunothérapie comme vu précédemment ou d'utiliser une monothérapie composée de pembrolizumab (17) ou atezolizumab (18) ou cemiplimab (19). Aucune étude n'a, à ce jour, comparé ces deux stratégies thérapeutiques et le choix reste donc à l'appréciation de l'oncologue.

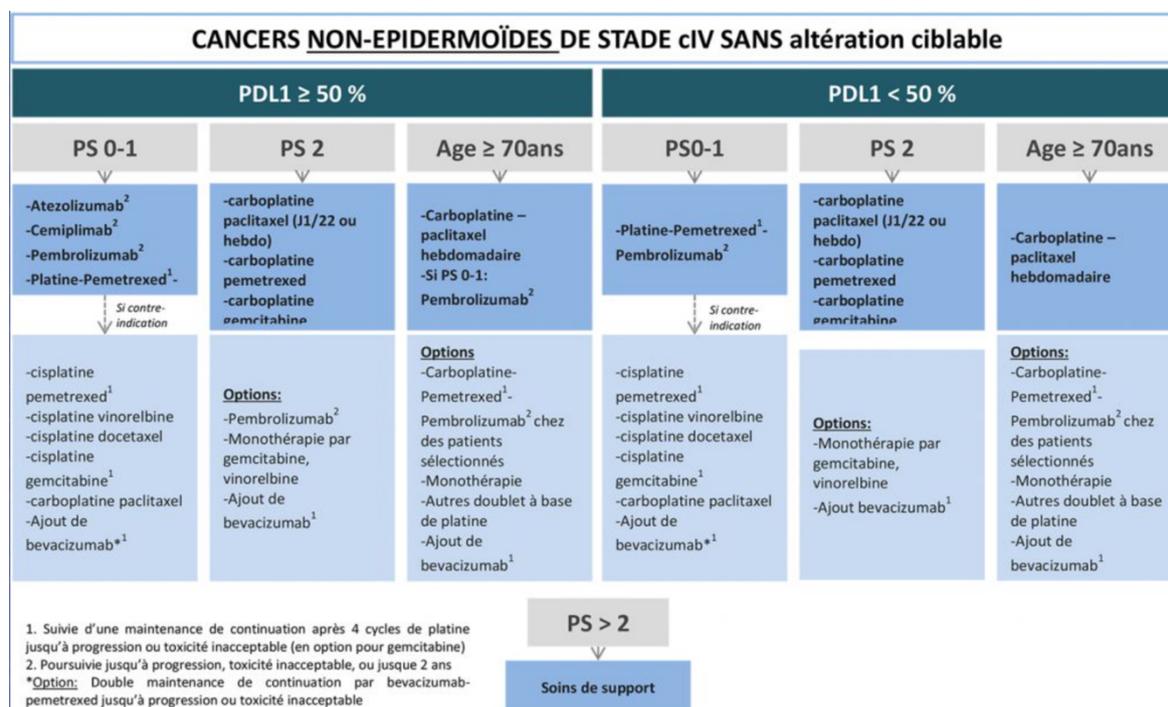


Figure 4 : Stratégie de prise en charge des CBNPC stade IV, non épidermoïde, sans addiction oncogénique (14)

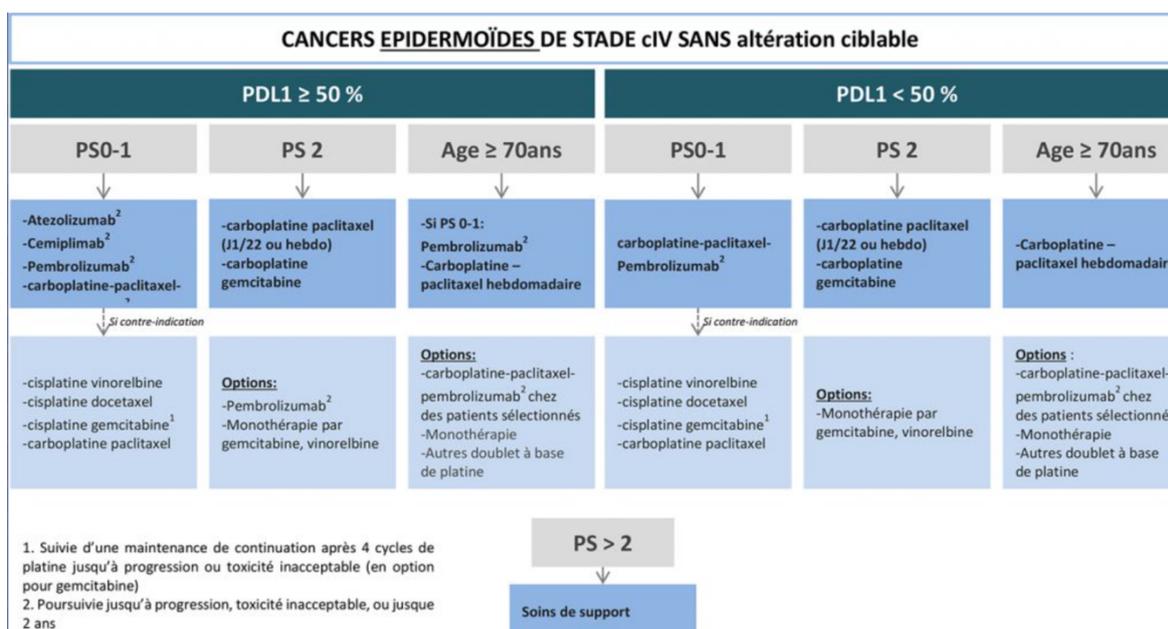


Figure 5 : Stratégie de prise en charge des CBNPC stade IV, épidermoïde, sans addiction oncogénique (14)

- En cas de contre-indication à l'immunothérapie (20)

Le traitement repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine durant 4 à 6 cures.

Patients de plus de 70 ans : carboplatine et paclitaxel hebdomadaire.

PS 0 ou 1 : chimiothérapie à base de sels de platine associée à un agent cytotoxique de 3^{ème} génération

- Cisplatine + vinorelbine ou gemcitabine ou docetaxel ou paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier)
- Carboplatine + paclitaxel

Dans les CBNPC non épidermoïdes, en l'absence de contre-indication, le bévacizumab peut être associé à la bithérapie de chimiothérapie.

PS 2 : bichimiothérapie sans cisplatine, ou monochimiothérapie :

- carboplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou paclitaxel
- vinorelbine ou gemcitabine ou pemetrexed ou docetaxel

⇒ En cas d'addiction oncogénique (21)

En cas de tests moléculaires positifs (EGFR/ALK/ROS1/BRAF/RET/HER2/KRAS), le traitement repose sur une thérapie ciblée en première intention jusqu'à progression ou toxicité.

ii) Seconde ligne de traitement

En cas de progression de la maladie à la suite du traitement de première ligne, un traitement de seconde ligne peut être proposé.

Si le traitement de première ligne était constitué d'immunothérapie seule, le traitement de seconde ligne doit consister en un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, plus ou moins associé à du bevacizumab (non épidermoïde), en suivant les protocoles proposés pour les traitements de première ligne en cas de contre-indication à l'immunothérapie.

Si le traitement de première ligne n'était pas composé d'immunothérapie, le traitement de seconde ligne de choix est l'immunothérapie en raison d'une survie globale et d'une tolérance accrue en comparaison aux autres traitements. Trois molécules disposent actuellement de l'AMM dans cette indication : le nivolumab et l'atezolizumab peu importe le taux d'expression de PDL1 et le pembrolizumab si le taux d'expression de PDL1 est supérieur à 1%.

Dans tous les autres cas, une monochimiothérapie à base de docetaxel ou pemetrexed (non épidermoïde) peut être proposée ou un traitement à base d'erlotinib (non épidermoïde) en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

Un rechallenge de l'immunothérapie peut également être proposé, surtout si l'immunothérapie a été stoppée précocement pour une autre cause que la progression.

II) IMMUNOTHÉRAPIE

Jusqu'à récemment, le traitement des CBNPC de stade IV reposait sur un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, parfois associé à des anticorps anti-VEGF. Cependant, l'efficacité de ces traitements restait relative avec une survie globale médiane de 12 à 18 mois.

Depuis 2015, de nouveaux traitements appelés « immunothérapie » ont été développés, améliorant considérablement le pronostic de ces patients (22). En effet, la croissance des tumeurs n'est pas seulement liée aux propriétés intrinsèques des cellules tumorales mais aussi à leur capacité à déjouer la réponse immunitaire.

L'objectif de l'immunothérapie est de stimuler le système immunitaire du patient à se défendre lui-même contre les cellules tumorales. Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la défense antitumorale.

1) L'immunosurveillance antitumorale (23,24)

L'immunosurveillance antitumorale met en jeu au moins deux grands mécanismes distincts l'un de l'autre bien que fortement intriqués :

- La voie des cellules NK (immunité innée) qui reconnaît les signaux de dangers émis par les cellules tumorales et qui active la cytotoxicité des macrophages infiltrant la tumeur.
- La voie des lymphocytes T (immunité adaptative) qui reconnaît spécifiquement les antigènes (Ag) tumoraux et active les LT cytotoxiques.

Dans la suite de l'exposé, nous nous concentrerons sur le rôle de l'immunité adaptative dans l'immunosurveillance antitumorale.

Les lymphocytes T jouent un rôle central dans la réponse immunitaire adaptative qui aide, notamment, à lutter contre le développement tumoral. Leur activation est régulée par de nombreux paramètres qui régissent les interactions entre le TCR (récepteur des lymphocytes T) et le CMH à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

a) Genèse et activation des lymphocytes T

Le développement des lymphocytes T a lieu dans le thymus, à partir de progéniteurs originaires de la moelle osseuse. Ces lymphocytes sont caractérisés par l'expression à leur surface de CD3, des corécepteurs CD4 ou CD8 en fonction de leur rôle et de leur récepteur spécifique appelé TCR. Ce récepteur permet au lymphocyte de reconnaître un Ag du « soi » ou du « non-soi » présenté par les molécules du CMH. Les lymphocytes T capables reconnaître un Ag du soi sont éliminés lors de la phase de sélection négative.

Les LT CD4+ et CD8+ matures, naïfs ainsi obtenus vont ensuite migrer du thymus vers la périphérie, dans l'attente d'une activation par les CPA dans les organes lymphoïdes secondaires.

En présence d'un Ag du « non-soi », les CPA vont migrer de l'organe atteint vers le ganglion drainant cet organe pour induire une réponse immunitaire adaptative.

Trois signaux sont nécessaires à l'activation de cette réponse immunitaire mettant en jeu les lymphocytes T CD4+ et T CD8+ :

- Signal 1 : signal de stimulation : interaction prolongée et de forte intensité entre le peptide antigénique présenté par les CMH et le TCR spécifique de ce peptide à la surface des LT.
Ce signal entraîne l'activation d'une cascade de signalisation intracellulaire qui est responsable notamment de la production de la cytokine IL-2, facteur de croissance majeur des LT.
- Signal 2 : signal de costimulation : interaction entre les molécules de costimulation de la famille B7 (CD80/CD83/CD86) exprimées par les CPA et le CD28 exprimé de manière constitutive à la surface des LT naïfs. L'absence de signal de costimulation entraîne une anergie ou une apoptose précoce des LT.

A l'état de base, les cellules dendritiques n'expriment que très peu les molécules de costimulation de la famille B7 et le CD40. Ces molécules sont reconnues par le CD28 des LT ce qui induit une expression de CD154 (ligand de CD40) à la surface des LT. La liaison CD40/CD154 entraîne une augmentation de l'expression de CD80/CD86 qui renforce lui-même le signal émis par le CD28. Cela est à l'origine d'une boucle d'activation positive qui induit une forte prolifération des LT spécifiques de l'Ag. Néanmoins, un rétrocontrôle de cette activation est nécessaire afin d'éviter une prolifération incontrôlée des LT. Ce rétrocontrôle met en jeu l'expression de CTLA4 par les LT, qui se lie aux molécules CD80/CD86 avec une plus forte affinité que le CD28 et entraîne une inhibition de cette boucle d'activation positive.

- **Signal 3** : polarisation des lymphocytes T par les cytokines de polarisation sécrétées par les CPA. Les CPA vont sécréter des cytokines de polarisation (IL-6, IL-12, IL-23,...) qui vont permettre l'expansion clonale des lymphocytes T et l'acquisition de leurs fonctions effectrices (sécrétion de cytokines, fonctions cytotoxiques). Ils seront dès lors appelés lymphocytes T « effecteurs ».

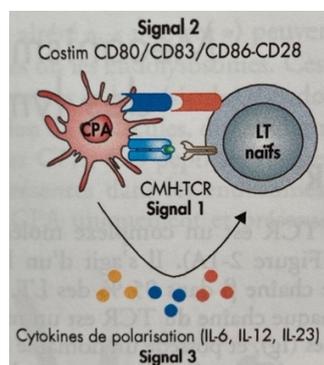


Figure 6 : Les trois signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes T (24).

b) Régulation de la réponse T

La régulation de la réponse immunitaire adaptative médiée par les LT est primordiale pour maintenir l'intégrité de l'organisme, tout d'abord pour maintenir la tolérance du soi et éviter les réactions auto-immunes mais également pour contenir l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Cette fonction est principalement médiée par les LT régulateurs (LTreg).

▪ Les différents mécanismes d'immunosuppression des LTreg

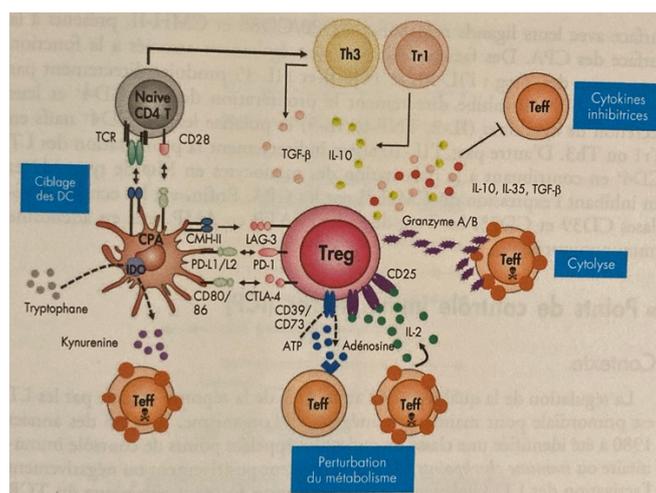


Figure 7 : Différents mécanismes d'immunosuppression des LTreg (24).

Perturbation du métabolisme : les LTreg expriment fortement le CD25 qui est un récepteur de l'IL2. Cela entraîne une privation du milieu en IL2 et empêche la prolifération des autres populations de LT.

Cytolyse : les LTreg peuvent agir sur les LT effecteurs par cytotoxicité directe par l'intermédiaire de la voie perforine/granzyme ou Fas/FasL.

Sécrétion de cytokines immunosuppressives : les LTreg peuvent sécréter des cytokines à la fonction immunosuppressive telles que IL-10, TGF- β ou IL-35.

Ciblage des CPA : les LTreg peuvent induire le dysfonctionnement des CPA par l'intermédiaire de molécules inhibitrices exprimées à leur surface telles que CTLA-4, PD-1 ou LAG-3.

- Les points de contrôle immunitaire

Une activation forte ou chronique du TCR favorise l'expression de points de contrôle inhibiteurs, tels que le CTLA-4 ou le PD-1.

⇒ Le CTLA-4

Cette molécule est uniquement exprimée sur les LT (LT CD4+ helpers, LT CD8+ effecteurs et LTreg) et son expression est induite après stimulation du TCR au niveau des organes lymphoïdes lors du signal 1 de stimulation. Sa structure est proche de celle de CD28 mais elle présente une affinité vingt fois supérieure à CD28 pour les molécules de costimulation de la famille B7.

L'interaction de CTLA-4 avec les molécules de costimulation de la famille B7 empêche la costimulation des LT par les CPA en entrant en compétition avec CD28 et entraîne donc une anergie du LT effecteur. Cette interaction induit également un rétro-signal dans les CPA, qui induit la phosphorylation de STAT-3 qui entraîne une réduction de l'expression de NF- κ B, à l'origine d'une diminution de l'expression des molécules CD80 et CD86 à la surface des CPA.

Enfin, l'interaction de CTLA-4 avec les molécules de costimulation entraîne le recrutement de 2 phosphatases qui vont déphosphoryler des protéines impliquées lors de l'activation du complexe TCR/CD28, perturber la voie de signalisation en aval de la voie TCR/CD28 et générer un signal inhibiteur dans les LT activés et activateur dans les LTreg.

⇒ Le PD-1 (programmed cell death protein 1)

Son expression est induite à la surface des LT après activation du TCR, il agit donc plus tardivement que le CTLA-4, lors de l'activation du LT dans sa phase effectrice dans les tissus périphériques. L'interaction avec ses ligands (PD-L1 ou PD-L2) entraîne l'activation d'une voie de signalisation intracellulaire inhibitrice sur les LT activés.

L'action de CTLA-4 et PD-1 est donc complémentaire.

c) En situation tumorale.

La présence permanente des Ag tumoraux entraîne une forte expression des points de contrôle inhibiteurs sur les LT.

La cellule tumorale détourne ces points de contrôle inhibiteurs à son profit afin d'inhiber la réponse immunitaire dirigée contre elle. Pour cela, elle surexprime à sa surface des ligands des points de contrôle inhibiteurs selon 2 mécanismes :

- La résistance immunitaire innée : par l'activation constitutive d'une voie de signalisation oncogénique qui induit une surexpression de PD-L1.
- La résistance immunitaire adaptative :
 - En situation physiologique, afin protéger les tissus d'une réponse immunitaire excessive en cas d'infection, les CPA surexpriment à leur surface les ligands des points de contrôle inhibiteurs en réponse à un environnement inflammatoire.
 - Ce mécanisme d'inhibition de la réponse immunitaire est utilisé par la cellule tumorale qui, en réponse au microenvironnement inflammatoire induit par la réponse immunitaire antitumorale (IFN γ), surexprime à sa surface les ligands des points de contrôle inhibiteurs.

Cette surexpression des ligands des points de contrôle inhibiteurs entraîne une perte progressive des fonctions effectrices des LT CD8+, qui permet aux cellules tumorales d'échapper à la surveillance du système immunitaire.

Cet échappement tumoral est l'aboutissement d'une interaction entre la tumeur et le système immunitaire selon 3 phases décrites selon la théorie de l'immunoediting (25) :

- Phase 1 : élimination. Destruction des cellules tumorales par le système immunitaire. Cela peut conduire à l'éradication complète de la tumeur naissante en cas d'élimination complète des cellules tumorales.
- Phase 2 : équilibre. Le système immunitaire contrôle l'expansion de la tumeur mais ne parvient pas à obtenir une destruction complète. Cet équilibre peut se prolonger durant toute la vie du patient chez lequel le cancer restera méconnu. Néanmoins, cet équilibre peut se rompre et entraîner une élimination des cellules cancéreuses les plus immunogènes et une sélection des clones de cellules cancéreuses résistantes à l'action du système immunitaire.
- Phase 3 : échappement. Développement incontrôlé de la tumeur constituée préférentiellement de cellules peu immunogènes. C'est en général à cette étape que les cancers deviennent cliniquement détectables.

En l'absence de cette immunosurveillance, l'incidence des cancers serait donc beaucoup plus élevée.

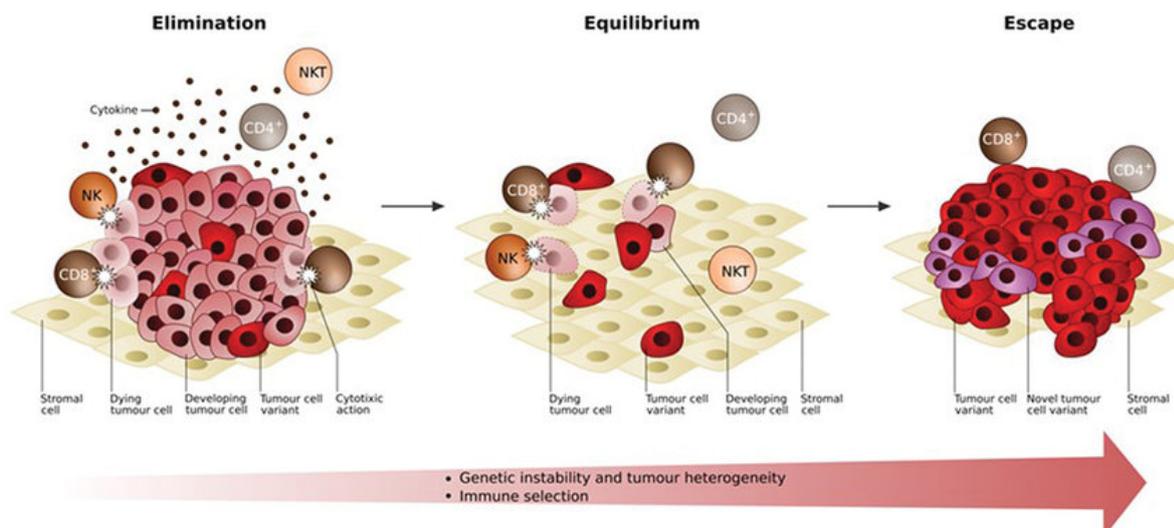


Figure 8 : Théorie de l'immunoediting (26)

2) L'immunothérapie des cancers

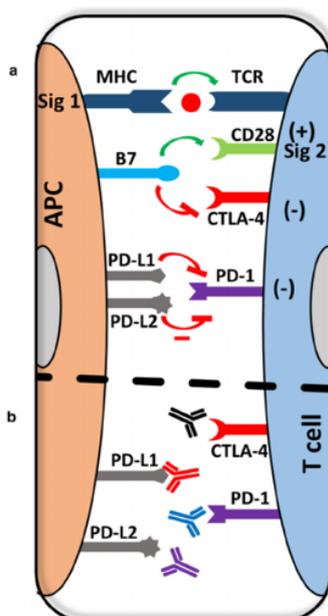


Figure 9 : Mode d'action des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (27).

Au cours du processus de cancérogénèse, les cellules tumorales acquièrent donc des facultés d'échappement immunitaire et de multiples mécanismes permettent aux cellules tumorales d'échapper au système immunitaire. Un des mécanismes est l'expression de molécules « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » à leur surface.

En effet, les cellules immunitaires possèdent à leur surface les protéines CTLA-4 et PD-1, appelées « points de contrôle immunitaire », qui bloquent leur activation lorsqu'elles sont couplées à leur

ligand. Ce ligand est exprimé de manière physiologique à la surface des cellules normales afin d'empêcher le système immunitaire de s'y attaquer. Il est également exprimé à la surface des cellules tumorales afin d'empêcher l'action des cellules immunitaires sur les cellules tumorales.

L'objectif de l'immunothérapie est donc d'utiliser des anticorps bloqueurs de points de contrôle immunitaire inhibiteurs afin de relancer la réponse immunitaire antitumorale du patient contre son propre cancer.

Le premier anticorps ciblant les points de contrôle immunitaire est l'ipilimumab qui cible le CTLA-4 et a été approuvé par l'EMA en 2011 dans le mélanome métastatique suite à la mise en évidence d'un bénéfice en survie de 3.5 mois chez les patients recevant l'ipilimumab.

Ce premier succès a lancé le développement des immunothérapies ciblant les points de contrôle inhibiteurs et les anticorps monoclonaux ciblant le récepteur PD-1 ou son ligand, le PD-L1, se sont développés dans un second temps et se sont montrés très efficaces sur le cancer pulmonaire jusqu'alors présumé comme étant particulièrement immuno-résistant.

PD-L1 est un ligand qui est surexprimé dans les cancers du poumon, on estime qu'environ 50% des CBNPC l'expriment.

3) Les différentes molécules inhibitrices de checkpoints immunitaires et leurs indications dans le CBNPC.

Pembrolizumab : il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-1, qui est exprimée sur les cellules T activées. En bloquant PD-1, le pembrolizumab permet aux cellules T de reconnaître et d'attaquer les cellules cancéreuses.

Il dispose actuellement d'une AMM dans le CBNPC dans les indications suivantes :

- En association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel) en 1^{ère} ligne de traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde (16),
- En association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de 1^{ère} ligne des adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutation d'EGFR ou d'ALK (15),
- En monothérapie en première ligne de traitement si le patient n'est pas éligible à la thérapie ciblée et que le taux d'expression de PD-L1 est supérieur à 50% (17),
- En monothérapie après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie par sels de platine (et d'une thérapie ciblée en cas d'addiction oncogénique), si l'expression de PD-L1 est supérieure à 1% (28).

Nivolumab : c'est également un anticorps monoclonal qui cible la protéine PD-1.

Il dispose actuellement d'une AMM dans le CBNPC dans les indications suivantes :

- en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, peu importe le niveau d'expression de PD-L1 (29),
- en association à l'ipilimumab et à deux cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK (30).

Cemiplimab : c'est également un anticorps monoclonal qui cible la protéine PD-1.

Il dispose actuellement d'une AMM dans le CBNPC dans l'indication suivante :

- en monothérapie pour le traitement de 1^{ère} ligne de patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 50 % des cellules tumorales, et sans addiction oncogénique.

Atézolizumab : il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-L1, qui est exprimée sur les cellules cancéreuses. En bloquant PD-L1, l'atézolizumab empêche les cellules cancéreuses de se protéger contre les cellules T.

Il dispose actuellement d'une AMM dans le CBNPC dans les indications suivantes :

- en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1^{ère} ligne de traitement des adultes atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique (ou après échec des thérapies ciblées appropriées pour les tumeurs avec addiction oncogénique)
- en monothérapie, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec une expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50 % sur les cellules tumorales ou supérieure ou égale à 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur et sans addiction oncogénique connue (31),
- en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure (et d'une thérapie ciblée en cas d'addiction oncogénique), peu importe le niveau d'expression de PD-L1 (32).

Durvalumab : c'est également un anticorps dirigé contre PD-L1.

Il dispose actuellement d'une AMM dans le CBNPC dans l'indication suivante :

- en monothérapie dans le CBNPC localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie concomitante chez des patients en bon état général et dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1%.

Actuellement, il est donc recommandé de rechercher de manière systématique pour tous les CBNPC, le taux d'expression de PD-L1 par la tumeur par immunohistochimie sur les cellules tumorales.

4) Effets indésirables

Le traitement par immunothérapie présente un profil de toxicité spécifique. Si la plupart des toxicités sont peu sévères et réversibles, leur reconnaissance précoce est nécessaire pour limiter les toxicités les plus graves.

Ces effets indésirables liés à l'immunothérapie sont liés à une infiltration de CD4 et CD8 et au relargage cytokinique induit par ces LT activés. Cette réactivation du système immunitaire va cibler des cellules saines et entraîner des manifestations auto-immunes.

Les effets indésirables décrits sont les suivants :

- Généraux : asthénie, céphalées, syndrome grippal, hypotension.
- Cutanés : rash, prurit,...
- Digestifs : diarrhées, douleurs abdominales, iléus, jusqu'à la colite et la perforation digestive.
- Endocriniens : insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper ou hypothyroïdie.
- Respiratoires : pneumopathie (plus fréquente sous anti PD1- ou anti PD-L1).
- Hématologiques : anémie hémolytique.
- Hépatiques : élévation des transaminases ou de la bilirubine.
- Musculo-articulaires : arthrite, pseudo-polyarthrite-rhizomélique.
- Neurologiques : neuropathie sensitive ou motrice, Guillain-Barré, myasthénie, méningite.
- Rénaux : néphrite.

Les effets indésirables sont le plus souvent de grade 1 ou 2 (90%) et sont un peu moins fréquents sous anti PD-1 ou anti PD-L1 que sous anti CTLA-4. Leur prise en charge est le plus souvent symptomatique. Néanmoins, en cas de mise en jeu du pronostic vital, ils peuvent conduire à l'interruption temporaire ou définitive du traitement et l'introduction d'un traitement immunomodulateur (corticothérapie ou anti-TNF).

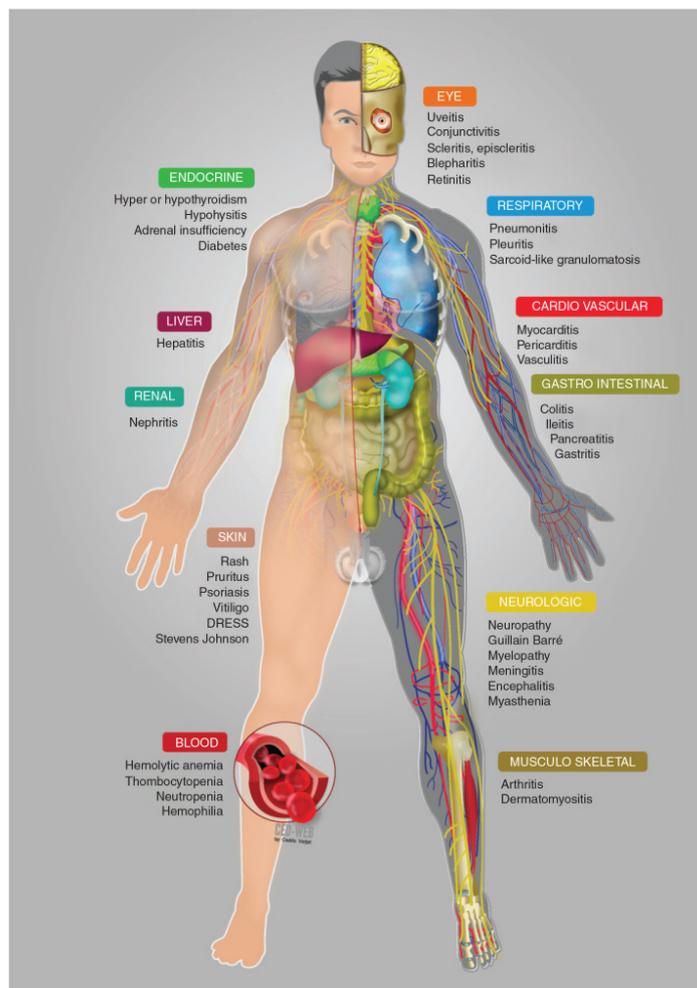


Figure 10 : Effets indésirables des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (33).

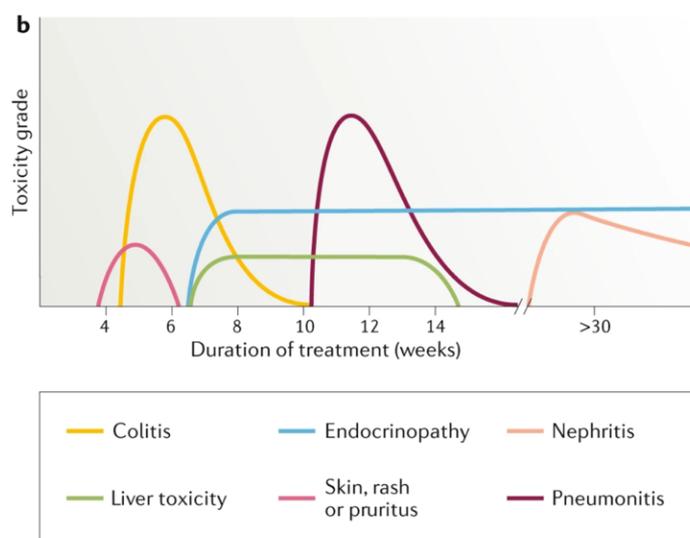


Figure 11 : Cinétique des effets indésirables observés sous antiPD-1 / antiPD-L1 (34).

5) Les défis de l'immunothérapie

En dépit de ses résultats parfois exceptionnels, certains patients ne répondront pas à l'immunothérapie. Il est ainsi indispensable d'identifier des biomarqueurs qui peuvent nous permettre de prédire la réponse à l'immunothérapie ou de différencier de manière précoce les patients « répondeurs » des « non-répondeurs ». De plus, comme vu précédemment, ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables et même s'ils sont rares, certains peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Enfin, ces traitements innovants présentent un coût non négligeable (environ 5200 euros la dose), et dans une démarche de coût-efficacité, il est nécessaire de sélectionner au mieux les patients « répondeurs ».

Pour cela il est nécessaire d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement ou permettant d'évaluer précocement l'efficacité du traitement.

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable qui peut être utilisée pour indiquer ou prédire un état physiologique ou pathologique particulier.

a) Identifier des facteurs prédictifs de réponse

On distingue trois types de biomarqueurs qui pourraient prédire l'efficacité du traitement (35):

- Les biomarqueurs intrinsèques à la tumeur
- Les biomarqueurs du microenvironnement tumoral
- Les biomarqueurs systémiques

⇒ Biomarqueurs intrinsèques à la tumeur

Expression de PD-L1 par les cellules tumorales : il est possible de mesurer l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales par immunohistochimie. Cette étude est recommandée pour tous les CBNPC métastatiques. Il a été montré qu'au plus l'expression de PD-L1 par la tumeur est importante, au plus l'immunothérapie aura de probabilité d'être efficace (36). Néanmoins, on sait aujourd'hui que certaines tumeurs n'exprimant pas le PD-L1 répondent néanmoins à l'immunothérapie car elles ont acquis une immunorésistance dite « adaptative » (37).

Ainsi, ce marqueur présente de nombreuses limitations :

- Son dosage varie en fonction des laboratoires.
- Son expression est hétérogène au sein d'une même tumeur (38) et entre les localisations primitives et secondaires (39).
- Son expression est dynamique et varie en fonction de l'état inflammatoire et des traitements en cours et antérieurs (40).

Charge mutationnelle tumorale : les cellules tumorales perdent la capacité de réparer certaines lésions de l'ADN entraînant une charge mutationnelle tumorale élevée. De nombreuses études rapportent un haut taux de réponse à l'immunothérapie des tumeurs présentant une forte charge mutationnelle (41). Ce biomarqueur semble être plus robuste que la mesure de l'expression de PD-L1. Néanmoins, le cut-off est encore mal défini et la mesure de la charge mutationnelle sur tout le génome tumoral est difficilement réalisable en routine clinique.

⇒ Les biomarqueurs du microenvironnement tumoral

Le micro-environnement tumoral est un ensemble complexe et dynamique composé de cellules et de molécules qui interagissent de manière étroite avec les cellules tumorales et il est démontré aujourd'hui qu'il a un rôle majeur dans la réponse au traitement.

De nombreuses études suggèrent que les caractéristiques des lymphocytes présents dans le microenvironnement sont un biomarqueur pertinent pour anticiper l'efficacité de l'immunothérapie : leur densité, leur localisation mais également la composition de leur sous-population seraient prédictifs de l'efficacité de l'immunothérapie.

⇒ Les biomarqueurs systémiques

De nombreux biomarqueurs sanguins sont actuellement à l'étude :

- Le ratio neutrophiles/lymphocytes supérieur à 5 serait associé à un mauvais pronostic (42),
- Le nombre total de monocytes circulants, de lymphocytes T régulateurs, le taux de cytokines, le taux de LDH.

L'utilisation de tous ces biomarqueurs est d'efficacité relative pour prédire l'efficacité de l'immunothérapie, notamment car l'oncogénèse tumorale est un processus dynamique et les caractéristiques des cellules tumorales varient au cours du temps et en fonction de leur localisation. À ce jour aucun de ces biomarqueurs n'est donc validé pour l'adaptation de la stratégie thérapeutique (à l'exception de PD-L1).

Dans cette indication, la TEP au ^{18}F FDG peut avoir un rôle en déterminant des caractéristiques métaboliques pré-thérapeutiques tumorales et extra-tumorales corrélées avec la réponse au traitement. Quelques auteurs se sont intéressés à cette question, notamment Chardin et al. (43) qui a prouvé sur 75 patients qu'un haut MTV (metabolic tumor volume) et un haut TLG (total lesion glycolysis) en préthérapeutique sont associés à une survie globale plus courte ($p < 0.001$). Ces résultats sont en corrélation avec ceux trouvés par de nombreuses études depuis, notamment Polverari et al. (44) qui ont démontré que le MTV (124.4 vs 57.4, $p=0.028$) et le TLG (536.1 vs 205.8, $p=0.035$) sur la TEP réalisée en préthérapeutique étaient associés au statut progresser ou non progresser ou Seban et al. (45) qui ont démontré que le MTV en préthérapeutique était corrélé de manière négative à la survie globale (HR 2.5, 95%CI 1.3-4.7) et au bénéfice clinique (OR = 0.3, 95%CI 0.1-0.9). Des études prospectives menées sur de plus grandes populations de patients sont nécessaires afin de confirmer ou infirmer ces résultats.

b) Évaluer de manière précoce la réponse au traitement.

Si l'état clinique du patient est un bon indicateur d'efficacité ou non du traitement, il est parfois d'apparition tardive et l'imagerie semble avoir de bonnes performances dans ce domaine pour différencier de manière précoce les répondeurs à l'immunothérapie des non-répondeurs. Le scanner avec les critères RECIST 1.1 (46) est le moyen le plus utilisé à l'heure actuelle pour évaluer la réponse thérapeutique : une diminution de la taille des cibles au cours du temps est assimilée à une réponse thérapeutique et inversement. Néanmoins, ces critères ont des limites, par exemple en cas de fibrose cicatricielle, en cas de nécrose tumorale ou lorsque les limites de la lésion sont difficilement individualisables, l'utilisation de ces critères morphologiques peut conclure à une maladie stable ou progressive alors même que l'activité tumorale diminue (47). La TEP-TDM au ^{18}F FDG quant à elle, en évaluant l'activité métabolique de la tumeur, permet d'attester une réponse thérapeutique même en l'absence de modification morphologique. Les critères utilisés à l'heure actuelle afin d'évaluer la réponse tumorale au traitement sont les critères PERCIST 1.0 (48) et ont une excellente valeur prédictive d'efficacité pour les traitements conventionnels (49). Néanmoins, sous immunothérapie, de nouveaux schémas de réponse au traitement sont décrits et leur valeur pronostique n'est pas encore clairement établie (cf IV).

III) PLACE DE LA TEP AU ^{18}F FDG DANS LA PRISE EN CHARGE DES CBNPC.

1) La TEP-TDM

La TEP (tomographie par émission de positons) est un examen d'imagerie fonctionnelle qui permet d'obtenir des informations sur les processus métaboliques in vivo. L'objectif est d'étudier la biodistribution d'une molécule couplée à un émetteur de positons permettant sa détection.

La TEP-TDM est une technique d'imagerie hybride qui permet de coupler les données fonctionnelles aux données morphologiques.

a) Principes physiques

⇒ Les émetteurs de positons

Lorsqu'un noyau possède un excès de protons, il est instable et se désintègre :

- Soit par désintégration β^+ : on assiste à la transformation d'un proton en neutron associée à l'émission d'un positon et d'un neutrino



- Soit par conversion électrique : il capture un électron du cortège électronique.

Exemple du Fluor 18 : il se désintègre majoritairement par désintégration β^+

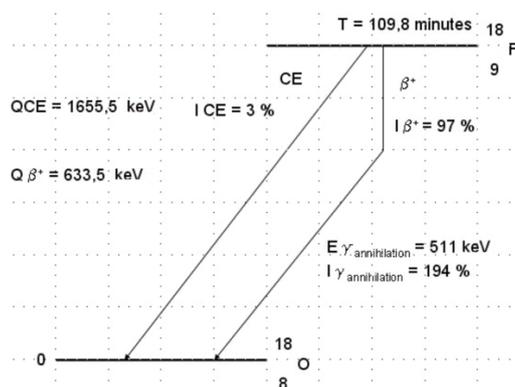


Figure 12 : Réaction de désintégration du Fluor 18

Dans le cas de la désintégration β^+ , le positon émis va perdre toute son énergie cinétique lors d'un court parcours dans la matière puis s'annihiler avec un électron. Ce phénomène entraîne l'émission de 2 photons gamma coïncidents de 511 keV, émis à 180° l'un de l'autre. Le principe de la TEP repose sur la détection concomitante de ces deux photons coïncidents.

Rmq : le point d'annihilation ne correspond pas parfaitement au point d'émission du positon en raison du libre parcours moyen des positons (0,6 mm pour le F18) ce qui est une des limites de résolution spatiale de la TEP.

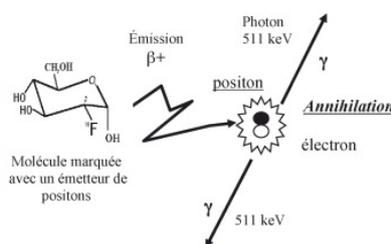


Figure 13 : Annihilation d'un positon et d'un électron (50).

⇒ Détection en coïncidence

Les photons émis à l'intérieur du patient sont détectés par l'anneau de dispositif situé autour du patient.

Les photons de 511keV détectés en coïncidence par la couronne de détecteurs sont considérés comme étant originaires de la même annihilation et permettent de créer une LOR, ligne sur laquelle a eu lieu l'annihilation. Par recueil des multiples LOR, il est ainsi possible de détecter le point d'annihilation.

Afin de ne détecter que les photons de 511keV et que les photons arrivant en même temps sur le détecteur, on utilise une collimation électrique et on définit :

- Une fenêtre en énergie
- Une fenêtre temporelle.

Autres coïncidences détectées :

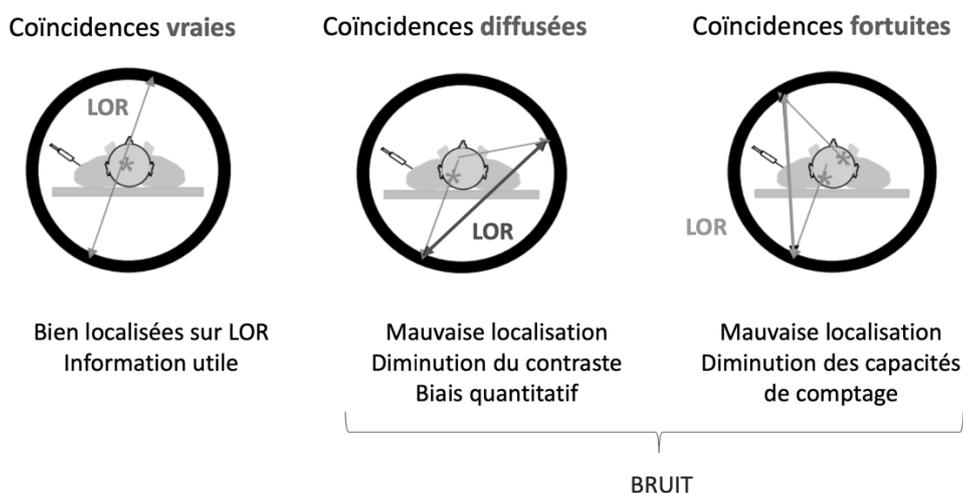


Figure 14 : Les différentes coïncidences détectées par la TEP (51).

En dehors des coïncidences vraies permettant de localiser le lieu de l'annihilation, d'autres photons peuvent être détectés en coïncidence sur les détecteurs et être à l'origine d'un bruit dans l'image, c'est le cas :

- Des coïncidences diffusées : le photon gamma issu de l'annihilation a interagit à l'intérieur du patient ce qui a modifié sa trajectoire et crée donc une LOR erronée.
- Des coïncidences fortuites : deux photons gammas sont détectés en coïncidence alors qu'ils ne proviennent pas du même lieu d'annihilation.

b) Le ^{18}F -FDG

Le Fluor 18 est un émetteur β^+ , dont la demi-vie est de 110 minutes. Il est produit par cyclotron à partir de l'oxygène 18. Ce traceur isotopique est couplé à un vecteur dont l'on veut suivre la distribution dans l'organisme.

Ce vecteur est le FDG, analogue du glucose, il s'accumule dans les cellules qui utilisent le glucose comme source d'énergie principale. En condition physiologique, le glucose pénètre à l'intérieur des cellules grâce aux transporteurs GLUT. La principale voie métabolique du glucose est la glycolyse aboutissant, à la suite d'une succession de réactions enzymatiques, à la formation de pyruvate.

Au sein des cellules tumorales, le métabolisme du glucose est perturbé avec une augmentation de la glycolyse anaérobie en raison, notamment, d'une augmentation de la synthèse des transporteurs GLUT1 et la modification quantitative et qualitative des réactions enzymatiques de la glycolyse. Cela entraîne ainsi une augmentation de la captation cellulaire et de la consommation de glucose et donc de FDG.

Le ^{18}F -FDG pénètre donc dans la cellule grâce aux transporteurs GLUT, de la même façon que le glucose mais il ne subit que la première étape de la glycolyse aboutissant à la formation de fluorodésoxyglucose-6-phosphate. Ce dernier n'est ni métabolisé ni déphosphorylé, il reste donc piégé à l'intérieur de la cellule et s'y accumule jusqu'à la désintégration du ^{18}F en ^{18}O .

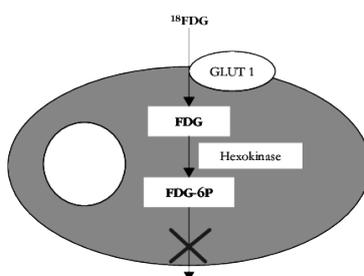


Figure 15 : Métabolisme du ^{18}F -FDG (52).

L'élimination du FDG est ensuite principalement rénale, 20% de l'activité étant excrétée dans les urines dans les 2 heures qui suivent l'injection.

c) La quantification

Les images produites par la TEP représentent la distribution tridimensionnelle de la concentration du radiopharmaceutique au sein du volume exploré. Cette concentration s'exprime en activité (Bq) par unité de volume (mL) et dépend de l'activité injectée (Bq). Afin d'avoir une valeur de concentration normalisée, comparable d'un sujet à un autre et d'un examen à l'autre, on utilise le SUV (standardized uptake value) dont la formule est la suivante :

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / "poids du patient (g)" de l'examen}}$$

Plusieurs paramètres sont dérivés du SUV, notamment :

- Le SUVmax, le plus utilisé en routine clinique, qui correspond au SUV du voxel le plus intense dans une région donnée. Sa définition et sa mesure sont simples et facilement reproductibles, néanmoins, il est très dépendant du protocole d'acquisition et décrit le métabolisme tumoral à partir d'un unique voxel.
- Le SUVpeak, recommandé pour l'utilisation des critères PERCIST, il correspond au SUV moyen des voxels contenus dans un région standardisée de 1cm³ dessinée autour du voxel le plus intense.

2) Les indications de la TEP-TDM au ¹⁸FDG dans le CBNPC selon les recommandations de la société française de médecine nucléaire (53).

⇒ Bilan initial

La TEP au FDG est recommandée :

- pour caractériser un nodule pulmonaire solide de taille supérieure ou égale à 8mm.
- pour le bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) en l'absence de localisation à distance avérée.

Elle peut également être proposée dans le cas particulier des patients oligométastatiques potentiellement éligibles à un traitement.

⇒ Évaluation pronostique

L'utilisation de paramètres quantitatifs de fixation du FDG par la tumeur n'est pas actuellement recommandée pour une évaluation pronostique dans le but de modifier les traitements ultérieurs.

⇒ Planification de la radiothérapie

La TEP au FDG peut être proposée pour mieux caractériser le volume tumoral à irradier (notamment en présence d'atélectasie).

⇒ Evaluation de la réponse au traitement

La TEP au FDG peut être proposée pour évaluer la réponse tumorale aux traitements systémiques.

⇒ Évaluation de la maladie résiduelle et suspicion de récurrence

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récurrence des cancers bronchopulmonaires.

La TEP au FDG peut être proposée pour le diagnostic différentiel entre récurrence ou maladie résiduelle et fibrose post-radique.

3) Critères d'évaluation de la réponse au traitement en oncologie.

L'indication qui nous intéresse pour cette étude est la place de la TEP au ¹⁸FDG dans l'évaluation de la réponse au traitement.

Les chimiothérapies cytotoxiques induisent un effet rapide et mesurable. Ainsi, une régression rapide du volume tumoral sous chimiothérapie est prédictif d'efficacité. Sur ces observations, des critères d'évaluation en imagerie ont été développés, dont les plus fréquemment utilisés sont les critères RECIST 1.1 (46) en radiologie et les critères PERCIST 1.0 (48) en médecine nucléaire.

a) Critères morphologiques

Les critères utilisés en radiologie sont les critères RECIST 1.1 (46), datant de 2009. Ils étudient cinq lésions cibles tumorales (avec un maximum de deux lésions par organe) qui doivent respecter les conditions suivantes :

- Pour les lésions viscérales : grand axe > 1cm
- Pour les lésions ganglionnaires : petit axe > 1.5 cm
- Pour les lésions osseuses : elles doivent être lytiques et ne pas avoir bénéficié de radiothérapie.

La réponse au traitement sera évaluée par la variation de la masse tumorale (somme des grands diamètres = SGD) au cours du traitement. Toutes les autres lésions sont retenues comme non cibles.

Critères RECIST 1.1	
Progression	Apparition de nouvelles lésions non équivoques. Augmentation SGD > 20% et 5mm.
Maladie stable	Ni progression, ni réponse partielle ou complète.
Réponse partielle	Diminution SGD > 30%.
Réponse complète	Disparition de l'ensemble des lésions.

b) Critères métaboliques

Les premiers critères proposés pour l'évaluation de la réponse métabolique sont les critères EORTC, parus en 1999. Ils étudient la variation du SUV_{max} sur l'ensemble du volume tumoral (54).

Les seconds critères, publiés en 2009, sont les critères PERCIST (48) et sont ceux qui sont actuellement utilisés dans le domaine de la recherche et de la pratique clinique. Ils étudient la variation du SUL_{peak} de la lésion la plus hypermétabolique sur l'ensemble de l'examen, celle-ci pouvant varier d'un examen à l'autre. Les auteurs proposent également d'étudier la somme des SUL_{peak} des cinq lésions les plus hypermétaboliques sur l'examen (en respectant un maximum de deux lésions par organe).

Afin de définir une lésion comme lésion cible, celle-ci doit remplir le critère suivant :

$$\text{SUL}_{\text{peak}} > (1,5 \times \text{SUL}_{\text{mean(foie)}} + 2 \text{ DS}) \text{ (ou } > (2 \times \text{SUL}_{\text{mean(blood)}}) \text{ si le foie est pathologique)}$$

	EORTC	PERCIST
Outil	SUV _{max}	SUL _{peak}
Progression métabolique	Augmentation du SUV _{max} d'au moins 25%. Augmentation visible de la taille du foyer hypermétabolique (augmentation > 20% du grand axe de fixation). Apparition de nouvelles lésions.	Augmentation du SUL _{peak} > 30% et de 0.8 unité. Apparition de nouvelles lésions. Augmentation visible de l'étendue de la fixation du FDG (majoration TLG > 75%) sans chute du SUL.
Maladie stable	Ni progression, ni réponse partielle ou complète.	
Réponse partielle	Diminution du SUV _{max} d'au moins 25 % après au moins deux cures de chimiothérapie (ou d'au moins 15 % après un cycle de chimiothérapie).	Diminution du SUL _{peak} > 30% et de 0.8 unité.

Réponse complète	Disparition de la fixation du FDG, qui devient indiscernable au bruit de fond environnant.	Disparition de la fixation du FDG, qui devient indiscernable au bruit de fond environnant et $SUL_{peak} < BDF_{(foie)}$.
------------------	--	--

De nombreuses études ont montré que ces critères avaient des performances similaires et étaient concordants dans la majorité des cas (47,55).

IV) EVALUATION DE LA RÉPONSE À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR LA TEP AU ¹⁸F DG.

1) Profils de réponse métabolique à l'immunothérapie.

Les réponses observées sous immunothérapie diffèrent des réponses habituelles observées sous traitement conventionnel et il n'est pas rare d'observer, par exemple, une progression initiale, suivie d'une réponse, en faveur d'un bon pronostic.

Différents profils de réponses ont été décrits (56):

- Une régression progressive de l'ensemble des lésions (A)
- Une stabilité globale de toutes les lésions, parfois suivie d'une régression lente (B)
- L'obtention d'une réponse après un aspect de progression initiale (C)
- La régression de certaines lésions et la progression d'autres (D).

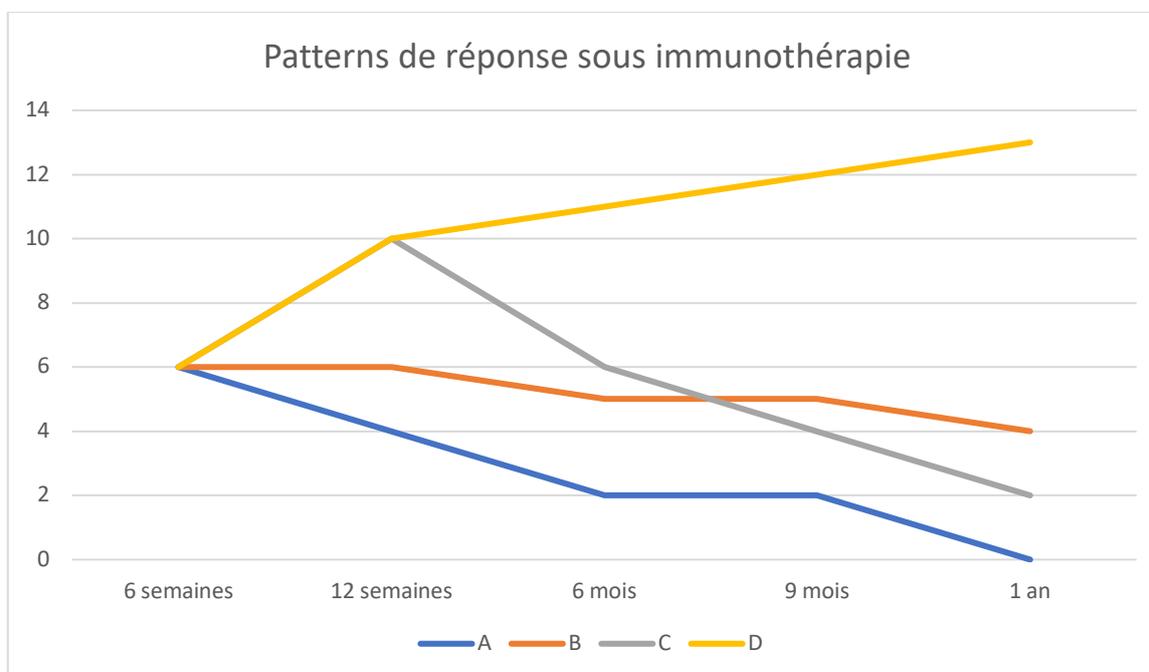


Figure 16 : Différents patterns de réponse observés sous immunothérapie.

Ces phénomènes sont liés au mode de fonctionnement de l'immunothérapie : la réactivation du système immunitaire contre les cellules tumorales entraîne une infiltration des cellules tumorales par les cellules immunitaires créant un œdème local dû au processus inflammatoire et pouvant mimer une progression morphologique (57). De plus, les cellules immunitaires possèdent, au même titre que les cellules tumorales, une grande quantité de récepteurs GLUT1 de forte affinité à leur surface, entraînant une captation intense du ^{18}F -FDG. Cela pose de réels problèmes d'interprétation car une majoration de l'activité métabolique après l'introduction du traitement peut refléter aussi bien un recrutement et l'activation des cellules immunitaires en faveur d'une réponse au traitement qu'une progression tumorale, signe d'échec thérapeutique.

Ainsi de nouveaux patterns de réponse ont été décrits afin de prendre en compte ce phénomène :

- La pseudoprogession :
 - Elle est définie par l'apparition initiale de nouvelles lésions et/ou la progression des lésions existantes, suivie d'une réponse plus tardive.
 - Elle survient le plus souvent dans les 4 à 6 semaines après l'introduction du traitement mais peut également être observée des mois après.
 - Son incidence en imagerie TDM est d'environ 7% (58) et d'environ 10% en imagerie TEP au ^{18}F FDG (59). Elle est associée à un bon pronostic (60).

- L'hyperprogression :
 - Elle peut être définie comme une accélération anormale de la progression tumorale suivie d'un décès prématuré précocement après l'introduction de l'immunothérapie. S'il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant sa définition, elle correspond communément à la multiplication par deux du volume tumoral dans les deux mois qui suivent l'introduction de l'immunothérapie associée à une dégradation de l'état clinique (60).
 - Son incidence varie de 4 à 29% en fonction des études (61,62)

- La réponse dissociée :
 - Elle est définie comme la progression de certaines lésions concomitante à la réponse ou la stabilité d'autres lésions.
 - Son incidence est d'environ 5 à 10% (59,63,64) en fonction des études et des méthodes d'imagerie (TEP ou TDM).
 - Elle semble associée à un meilleur pronostic que la progression homogène (59,65).

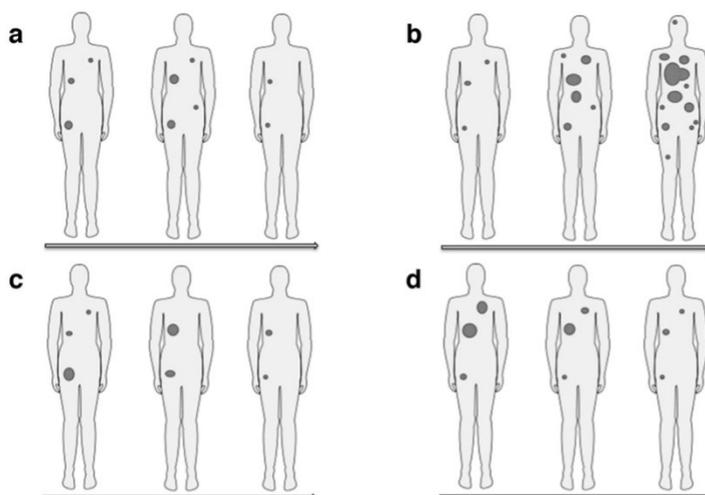


Figure 17 : Les différents patterns de réponse atypique sous immunothérapie : (a) pseudoprogression, (b) hyperprogression, (c) réponse dissociée et (d) réponse durable (57).

2) Nouveaux critères d'évaluation de la réponse thérapeutique sous immunothérapie en imagerie TEP au ^{18}F FDG

Afin de prendre en compte ces profils de réponse atypique et de ne pas classer un patient en progression métabolique à tort, de nombreux critères ont été proposés dans la littérature mais aucun n'est actuellement recommandé pour la routine clinique en raison de l'absence de validation de ces différents critères sur des études prospectives portant sur de larges cohortes de patients. La stratégie actuellement recommandée par les recommandations européennes (57) est de réévaluer, si l'état clinique du patient le permet, tout doute entre une progression ou une pseudoprogression avec une nouvelle TEP réalisée 4 à 8 semaines après la première.

Les premiers critères qui ont été publiés en 2017 sont les critères PECRIT (PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune checkpoint inhibitor Therapy) (66). L'étude a été menée sur 20 patients atteints de mélanome à un stade avancé traités par ICI. Elle a permis de développer des critères combinant les critères morphologiques RECIST 1.1 et les critères métaboliques PERCIST 1.0. La progression, la réponse partielle et la réponse complète sont décrites selon les critères RECIST. En cas de maladie stable, ce sont les paramètres métaboliques (SULpeak) qui permettent de distinguer les patients présentant un bénéfice clinique ou non (Se : 100%, Sp 93%, Acc 95%).

Par la suite les critères PERCIMT (PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy) ont été publiés en 2018 (67) à partir d'une étude portant sur 41 patients traités par ipilimumab pour un mélanome métastatique. Selon eux, le nombre de nouvelles lésions ainsi que leur taille (diamètre

fonctionnel sur les données TEP) est plus prédictif de l'échappement thérapeutique que les variations des paramètres métaboliques. Ainsi, selon ces critères, ni l'apparition de nouvelles lésions, ni l'augmentation du SUV ne suffit à définir la progression.

Selon ces critères, une progression de la maladie est définie comme :

- l'apparition d'au moins 4 nouvelles lésions de moins de 1 cm
- ou l'apparition d'au moins 3 nouvelles lésions de plus de 1 cm
- ou l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions de plus de 1.5 cm.

Criteria	PECRIT	PERCIMT	iPERCIST	imPERCIST5
Year	2017	2018	2019	2019
Tumor	Melanoma	Melanoma	NSCLC	Melanoma
Treatment	Immune checkpoints inhibitors (anti-PD-1, anti-CTLA-4)	Immune checkpoints inhibitors (anti-CTLA-4)	Immune checkpoints inhibitors (anti-PD-1)	Immune checkpoints inhibitors (anti-PD-1)
Modality	CT and FDG PET	CT and FDG PET	FDG PET	FDG PET
Delay for confirmation of PMD	3–4 weeks	3 months	2 months	3 months
Target lesions	RECIST 1.1 PERCIST 1.0	Size (metabolically active lesion) > 1.0 or 1.5 cm, ≤ 5 target lesions/patient	Minimum tumor SUL 1.5 × mean SUL liver, ≤ 5 target lesions/patient	Minimum tumor SUL 1.5 × mean SUL liver, ≤ 5 target lesions/patient
New lesions	Progression	Metabolic progressive disease (PMD)	Immune unconfirmed metabolic progressive disease (iuPMD)	Need to be included in the sum of SUL _{peak} , PMD if > 30% increase in sum of SUL _{peak}
Complete metabolic response (CMR)	Disappearance of all lesions	Disappearance of all metabolically active lesions	Disappearance of any uptake in target lesion	Disappearance of all metabolically active lesions
Partial metabolic response (PMR)	≥ 30% decrease from baseline	Disappearance of some metabolically active lesions without any new lesion	Reduction in SUL _{peak} in target lesions ≥ 30%	Reduction in sum of SUL _{peak} in target lesions ≥ 30% and absolute drop in SUL by ≥ 0.8 SUL units
Stable metabolic disease (SMD)	Neither PD, PR or CR, evaluation of change in SUL peak of the hottest lesion: > 15.5% (clinical benefit), ≤ 15.5% (no clinical benefit)	Neither PMD, PMR, nor CMR	Neither PMD, PMR, nor CMR	Neither PMD, PMR, nor CMR
Progressive metabolic disease (PMD)	≥ 20% increase in the nadir of the sum of target lesions (> 5 mm)	≥ 4 new lesions of < 1 cm or ≥ 3 new lesions of > 1 cm or ≥ 2 new lesions of > 1,5 cm	≥ 30% increase in SUL _{peak} or new metabolically active lesions: immune unconfirmed PMD (iuPMD)	> 30% increase in SUL _{peak} , with > 0.8 SUL unit increase in tumor SUL _{peak}
Confirmed PMD (cPMD)	na	na	PET at 4–8 weeks: confirmed PMD	na

Figure 18 : Critères d'évaluation de la réponse à l'immunothérapie en TEP au ¹⁸F-FDG (57)

Les critères imPERCIST quant à eux (68), dérivent des critères PERCIST, à la différence près que l'apparition de nouvelles lésions ne suffit plus pour définir une progression métabolique. La progression métabolique est définie comme une augmentation de plus de 30% de la somme des SUL_{peak} des cinq lésions les plus hypermétaboliques (incluant les nouvelles lésions).

Enfin, les critères iPERCIST (69), publiés en 2019, sur la base des critères iRECIST utilisés en radiologie, introduisent la notion de progression métabolique non confirmée (uPMD). Ainsi, les patients avec une progression métabolique selon les critères PERCIST sont classés dans la catégorie uPMD et cette progression doit être confirmée sur une imagerie réalisée 4 à 8 semaines après la précédente afin de confirmer ou non la progression. C'est actuellement cette stratégie qui est recommandée par l'EANM en cas de doute entre progression ou réponse atypique : on parle de stratégie « wait and see » (57).

3) La réponse dissociée (70)

a) Définition

La réponse dissociée a été définie pour la première fois en 2010 dans une étude portant sur l'évaluation par TEP au ^{18}F FDG de la réponse des cancers du sein métastatiques aux traitements systémiques (chimiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie) (71). Une réponse dissociée était observée chez 48% des patients, principalement sur les lésions osseuses, et cette réponse tendait à être associée à un meilleur pronostic que la non-réponse homogène ($p = 0,07$). Dans le cadre du CBNPC, Lee et al. (72) ont décrit pour la première fois une réponse dissociée en 2014 en scanner chez des patients atteints de CBNPC traités par antiEGFR en seconde ligne de traitement. Elle était retrouvée chez 32% des patients. Bien que certaines études aient suggéré un pronostic spécifique pour ce type de réponse, cette dernière a toujours été considérée comme un schéma de pronostic défavorable et donc incluse dans la catégorie « maladie progressive » de RECIST ou PERCIST. Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires ont cependant changé ce paradigme et la réponse dissociée sous immunothérapie semble être associée à l'efficacité du traitement, avec un bénéfice clinique et un pronostic favorable observés chez ce sous-groupe de patients (59,64,65,73,74).

La définition de la réponse dissociée varie selon les études mais toutes s'accordent sur le fait qu'elle est définie par la concomitance de lésions en réponse et de lésions en progression mais les critères pour définir les lésions en réponse et les lésions en progression varient selon les études et les modalités d'imagerie : CT (63–65,73,75,76) vs TEP-TDM (59).

Actuellement, la définition la plus communément admise repose sur les critères de progression et de réponse partielle proposés par RECIST (46) et PERCIST (48) à savoir :

- En TDM : association de lésions dont la taille diminue de plus de 30% et de lésions dont la taille augmente de plus de 20% (ou apparition de nouvelles lésions).
- En TEP-TDM : association de lésion dont la fixation diminue de plus de 30% et de lésions dont la fixation augmente de plus de 30% (ou apparition de nouvelles lésions).

b) Physiopathologie

Le mécanisme précis de la réponse dissociée est encore inconnu. Il est suggéré qu'elle pourrait être en lien avec l'hétérogénéité tumorale. Tout d'abord, il existe une hétérogénéité tumorale entre la lésion primitive et les lésions secondaires. Sato et al (73) ont mis en évidence une hétérogénéité sur la nature histologique entre les lésions primitives et secondaires avec une lésion rénale secondaire de nature adénocarcinomeuse alors que la lésion primitive était de nature adénosquameuse. Cette hétérogénéité est également retrouvée sur le plan immunohistochimique puisque que l'on sait qu'il existe une hétérogénéité de l'expression de PD-L1 entre la lésion primitive et les lésions secondaires. A titre d'exemple, Wang et al retrouve une discordance d'expression de PD-L1 entre les différentes lésions chez 20% des patients présentant des localisations multiples (77). De plus, on sait qu'il existe également une hétérogénéité au sein du micro-environnement tumoral des différentes lésions qui pourrait être à l'origine de l'hétérogénéité de la réponse (78). Enfin, d'autres auteurs suggèrent que cette hétérogénéité de réponse pourrait être liée à une pénétration variable du traitement entre les différents organes (65).

Néanmoins, si l'hétérogénéité tumorale était la seule responsable de la réponse dissociée sous immunothérapie, le pronostic serait proche de celui de la progression, comme c'est le cas pour tous les autres traitements systémiques où le clone tumoral immunorésistant guide le mauvais pronostic. Ainsi, l'hypothèse peut être émise qu'un autre type de réponse dissociée est observé sous immunothérapie, où les lésions en réponse correspondent à des lésions sensibles au traitement et les lésions en progression sont en réalité des lésions en pseudoprogession qui répondront par la suite. Ce type de réponse serait donc associé au même pronostic que celui de la pseudoprogession.

c) Impact pronostic de la réponse dissociée : état actuel des connaissances.

A notre connaissance, cinq études se sont intéressées à la réponse dissociée sous immunothérapie chez les patients traités pour un CBNPC métastatique. La fréquence de la réponse dissociée varie entre 5 et 20% selon les études et toutes s'accordent à dire qu'elle serait associée à une meilleure survie globale en comparaison à la progression homogène.

Quatre de ces études étaient rétrospectives et ont été menées sur des images scanographiques, utilisant ainsi les critères RECIST pour définir la progression métabolique et par suite la réponse dissociée. Sato et al (73) ont analysé 107 patients traités par Nivolumab : le taux de réponse dissociée était de 5% et la réponse dissociée était associée à une meilleure survie globale que la progression homogène (46.9 vs 8.2 mois, $p = 0.038$). Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés par :

- Tazdait et al (64) qui ont analysé 160 patients, dont 7.5% présentaient une réponse dissociée. Les patients avec réponse atypique (pseudoprogression ou réponse dissociée) avaient une meilleure survie globale que les patients en progression (9.8 mois vs 6.1 mois, $p < 0.0001$).
- Tozuka et al (65) qui ont analysé 120 patients dont 9.2% en réponse dissociée avec une meilleure survie globale que les patients en progression homogène (14.0 vs 6.5 mois, $p = 0.022$). Le traitement a été poursuivi pendant au moins 6 mois chez 60% des patients en réponse dissociée et 20% des patients en progression homogène.
- Zhou et al (74) qui ont analysé 235 patients dont 22% en réponse dissociée (définie de manière très large par une réduction initiale ou une augmentation $< 20\%$ des lésions cibles par rapport au nadir associée à de nouvelles lésions). Les patients avec une réponse dissociée avaient une meilleure survie globale que les patients avec une progression homogène (11.7 vs 5.25 mois, $p = 0.019$). De plus, ils rapportent également une meilleure survie globale en cas de poursuite du traitement après mise en évidence d'une réponse dissociée qu'en cas d'arrêt (10.6 vs 4.3 mois, $p = 0.016$).

Seule une étude a décrit la réponse dissociée en TEP-TDM, il s'agit d'une étude prospective menée par Humbert et al (59). Elle retrouvait une réponse dissociée chez 10% des patients atteints de CBNPC métastatique et était associée, pour l'ensemble d'entre eux, à un bénéfice clinique à 6 mois.

Ainsi, les patients présentant une réponse dissociée auraient un meilleur pronostic que les patients présentant une progression homogène. Il est donc important de ne pas sous-estimer ce profil de patient chez lesquels il semble y avoir un bénéfice à poursuivre le traitement à la différence des patients en progression homogène.

De nombreuses interrogations persistent à ce sujet notamment :

- De plus en plus d'études supportent le fait que la réponse dissociée à un meilleur pronostic que la progression homogène. Néanmoins aucune étude ne s'est intéressée au pronostic propre de la réponse dissociée, en comparaison à l'ensemble des profils de réponses observés sous immunothérapie : le pronostic des patients en réponse dissociée est-il équivalent à celui des patients avec réponse homogène ou s'agit-il d'un pronostic intermédiaire ?
- Une réponse dissociée survenant sur la première évaluation thérapeutique a-t-elle le même pronostic que celle observée sur la TEP de contrôle réalisée après une première progression (dissociée ou homogène) ?

Aucune étude n'a été publiée à ce jour sur ce sujet. L'objectif du travail présenté par la suite est, notamment, de répondre à ces questions.

Ce travail utilise les données de deux études prospectives menées au Centre Antoine Lacassagne de Nice, ayant inclus au total 124 patients entre février 2017 et juin 2022 (FDG ECMI n°ID-RCB : 2018-A02116-49 et FDG IMMUN, n°ID-RCB:2018-A00915-50). L'objectif principal de ces études est l'identification précoce de l'échappement tumoral à l'immunothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique.

A ce jour, cette cohorte de patients a permis de publier 3 études.

- **¹⁸FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. EJNMMI, 2019, Humbert et al. (59).** C'est une analyse intermédiaire, menée sur 50 patients ayant permis de mettre en lumière deux profils de réponse atypique après première progression selon les critères PERCIST : la réponse dissociée et la pseudoprogession. La pseudoprogession était définie comme une réponse métabolique survenue à la suite d'une première progression et la réponse dissociée était définie comme une progression hétérogène après première progression. Ces deux profils de réponse étaient associés à un bénéfice clinique à 6 mois de l'introduction du traitement.
- **Baseline metabolic tumor volume as a strong predictive and prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer treated with PD1 inhibitors: a prospective study. J Immunother Cancer, 2020, Chardin et al. (43).** Cette étude a été menée sur les 79 patients inclus dans la cohorte FDG ECMI, avec un suivi médian de 12.3 mois. Elle nous a permis de prouver que le MTV pré-thérapeutique est un facteur pronostique et prédictif d'efficacité chez les patients traités pour un CBNPC par ICI.

- **Prognostic value of immunotherapy-induced organ inflammation assessed on ¹⁸FDG PET in patients with metastatic non-small cell lung cancer, EJNMMI, 2022, Humbert et al. (79).** C'est la dernière étude publiée par notre équipe, menée sur les deux cohortes de patients. Elle a permis de mettre en évidence que la présence d'une gastrite immuno-induite sur les TEP d'évaluation à 6 semaines ou à 3 mois est un biomarqueur reproductible de survie globale.

Abréviations :

Ag : antigène	LT : lymphocytes T
ALK : anaplastic lymphoma kinase	LTreg : lymphocytes T régulateurs
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	MR : metabolic responders
BDF : bruit de fond	MTV : Metabolic Tumor Volume
BRAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B	NK : Natural Killer
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CBPC : cancer bronchique à petites cellules	PD1 : programmed cell death protein 1
CD : Cluster de Différenciation	PDL1 : programmed death-ligand 1
cDR : confirmed dissociated response	PERCIST : Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors
CMR : Complete Metabolic Response	PMD : Progressive Metabolic Disease
CPA : cellules présentatrices d'antigène	PMDh : homogeneous PMD
CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	PMR : Partial Metabolic Response
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité	PS : Performance Status
DR : dissociated response	PsPD : Pseudoprogressive disease
EANM : European Association of Nuclear Medicine	RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
EGFR : epidermal growth factor receptor	RET : rearranged during transfection
EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer	ROS1 : c-ros oncogene 1
FDG : Fluoro-Désoxy-Glucose	SMD : Stable Metabolic Disease
HER2 : human epidermal growth factor receptor 2	STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription
ICI : Immune Checkpoint Inhibitor	SUL : SUV normalisé sur la masse maigre
IL : interleukine	SUV : Standardized Uptake Value
ITIM : Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif	TCR : T cell receptor
ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase	TDM : Tomodensitométrie
KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene	TEP : Tomographie par émission de positons
	TGFβ : Transforming Growth Factor-bêta
	TLG : Total Lesion Glycolysis
	VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

PARTIE 2 : ARTICLE

PERCIST and Beyond : revisiting ^{18}F FDG PET/CT response patterns to immunotherapy for non-small cell lung cancer, considering atypical responses and their long-term prognostic value.

ABSTRACT

Aim: To assess the long-term prognosis of PERCIST criteria in the context of immunotherapy and to investigate the prognostic significance of atypical response patterns, namely pseudo-progression (PsPD) and dissociated response (DR).

Materials and methods: We analyzed data of 109 patients from two prospective trials involving patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICPIs). Each patient underwent ^{18}F FDG PET/CT at baseline ($\text{PET}_{\text{baseline}}$), after 7 weeks ($\text{PET}_{\text{interim1}}$) and, if clinically possible, after 3 months of treatment ($\text{PET}_{\text{interim2}}$). The study was designed to continue ICPI even in the event of first tumor progression on $\text{PET}_{\text{interim1}}$. Tumor response was assessed using PERCIST criteria and expanded upon them by including two new atypical response profiles: PsPD defined by a PERCIST response or stability on $\text{PET}_{\text{interim2}}$ after initial progression and DR characterized by the concomitance of both responding and non-responding lesions. Long-term prognosis of each pattern was compared through overall survival (OS) and progression free survival (PFS) confirmed by a multi-disciplinary tumor board.

Results: Median OS was 21 months [range 1-66] and median PFS was 9 months [range 1-66]. Using PERCIST criteria on $\text{PET}_{\text{interim1}}$, 39.5% of patients had a complete/partial metabolic response or stable disease, while 60.5% had progressive metabolic disease (PMD) (median OS unreached vs 15 months, median PFS unreached vs 5 months). Among patients with PMD on $\text{PET}_{\text{interim1}}$, nearly half of them reached atypical evolutive patterns on $\text{PET}_{\text{interim2}}$: 23% (N=15) subsequently showed a complete, partial, or stable metabolic response, indicated retrospectively an initial PsPD and 18.5% (N=12) showed a DR. The remaining 58.5% of patients (N=38) showed a second homogeneous progression, termed “confirmed PMD” (cPMD). There was no statistically significant prognostic difference between PsPD and DR response patterns (OS: 27 vs 29 months, $p=1$; PFS: 17 vs 12 months, $p=0.2$, respectively). Patients with PsPD or DR on $\text{PET}_{\text{interim2}}$ had a much better outcome to ICPIs than those with cPMD (OS: 29 vs 9 months, $p<0.02$; PFS: 16 vs 2 months, $p<0.001$, respectively), but worse than those with a maintained metabolic response on the two successive PET exams ($p<0.001$). Based on these three different response prognostic profiles, we proposed the new wsPERCIST criteria.

Conclusion: ^{18}F FDG PET/CT can provide early assessment of response to ICPIs. Considering atypical response profiles after a first PERCIST progression, three highly distinct prognostic response patterns can be identified on $\text{PET}_{\text{interim2}}$: maintained metabolic response, atypical response (PsPD or DR), and confirmed progression. The proposed “wait and see” wsPERCIST criteria refine the prognostic stratification of the usual PERCIST criteria and avoid overestimation of ICPIs failure.

INTRODUCTION :

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the leading causes of cancer mortality worldwide (80). In the metastatic setting of NSCLC, significant progress has been made in recent years with the development of immune checkpoint inhibitors (ICPIs), allowing the reactivation of anti-tumor immunity. ICPIs have revolutionized the management of metastatic lung cancer with a significant gain in overall and progression-free survivals compared to conventional chemotherapies (28,29,32,81,82), even achieving durable responses in some cases (83,84). However, only 20% of the patients will benefit from this treatment (28,32,85,86), and it is of great importance to identify biomarkers that can predict response to treatment or to assess treatment efficacy early. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) positron emission tomography (PET) / computed tomography (CT) is an imaging modality commonly used to monitor treatment response in patients with metastatic NSCLC and appears to have promising performance in early differentiation of immunotherapy responders and non-responders (87,88). However, the PERCIST criteria (48) used to assess metabolic response to conventional treatments are not suitable for assessing response to immunotherapy due to its biological mechanism of action. By stimulating the patient's immune system to defend itself against tumor cells, ICPIs induce infiltration of tumor cells by immune cells, sometimes leading to a local inflammatory process and a transient increase of lesion size and/or ¹⁸FDG uptake, or even the appearance of new lesions. This initial growth of lesions is followed by a delayed response and is termed "pseudoprogression" (89,90). The use of PERCIST criteria in this situation leads to an overestimation of ICPIs failure and the discontinuation of treatment in patients for whom ICPIs were actually effective. To take this into account, new criteria have been proposed in the literature (67–69) but none of them is currently recommended in clinical practice because of the lack of prospective validation (57,91). Currently, the guidelines suggest, in case of doubt between progression or pseudoprogression and of clinical stability, to perform a confirmatory follow-up ¹⁸FDG PET/CT study 4–8 weeks later. This allows for atypical response patterns that have been described under immunotherapy such as pseudoprogression and for which the prognosis appears to be different from that of classical progression (60,92).

Dissociated response, is another atypical pattern describes under ICPIs, defined as the coexistence of responding and non-responding lesions within the same patient (93). In the face of such a response profile, the question arises whether to continue or stop treatment. To date, there is no large scale prospective trial on the incidence of dissociated response, the criteria for its definition, and its long-term prognostic impact (70).

The aims of this study were first to prospectively describe the long term prognosis of standard PET response criteria (i.e., PERCIST (48)) in the setting of immunotherapy, but also to examine the prognostic value of atypical response patterns not accounted for in PERCIST criteria, such as pseudoprogression and dissociated response.

METHODS :

Patients inclusion criteria :

In this study, we collected data from two prospective observational studies conducted within our center (Centre Antoine Lacassagne, Nice) on patients suffering from metastatic NSCLC treated with ICPIs alone, regardless of the previous lines of treatment. The patients received one of the following three ICPIs drugs : pembrolizumab 2mg/kg every three weeks, nivolumab 240mg every two weeks, or atezolizumab 1200mg every three weeks. The first study prospectively included 99 patients from February 2017 to June 2022 (FDG ECMI n°ID-RCB : 2018-A02116-49) . The second study prospectively included 43 patients from April 2019 to June 2022 (FDG IMMUN, n°ID-RCB:2018-A00915-50).

For both studies, inclusion criteria were the following : (1) pathologically proven stage IIIB or IV NSCLC; (2) an indication to start ICPI in monotherapy and in first or later line; (3) ECOG performance status of 0 to 2; (4) age of at least 18 years. Exclusion criteria were the following : (1) clinical or biological contraindication for ICPIs; (2) histological subtype other than adenocarcinoma, squamous cell carcinoma or undifferentiated carcinoma; (3) delay higher than three months between PET_{baseline} and introduction of treatment; (4) prior treatment with ICPIs in the metastatic setting; (5) evidence of evolutive concurrent cancer; (6) vulnerable patients as defined in Article L1121-5 to -8 of the French Public Health Code; (7) refusal of written consent; (8) high glycemia at baseline ¹⁸FDG-PET/CT (> 9 mmol/l); (9) no measurable lesion by PERCIST V1.0.

These studies were approved by the ethics committees and all patients gave signed and informed consent to participate.

PET protocol :

In each of the two studies, all patients underwent a ¹⁸FDG-PET/CT within 12 weeks prior to the initiation of treatment (PET_{baseline}), then 7 weeks after the start of treatment (PET_{interim1}), and one last 3 months after the start of treatment (PET_{interim2}).

¹⁸FDG-PET/CT were performed using two different PET/CT imaging systems: Biograph mCT PET/CT from February 2017 to September 2019 and Biograph Vision 600 PET/CT from September 2019 to June 2022 (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Both had the EARL accreditation for FDG PET/CT tumor imaging. The patients were asked to fast for at least 6 hours before the intravenous injection of 3 MBq/kg (Biograph mCT PET/CT) or 2.5 MBq/kg (Biograph Vision 600 PET/CT) of ¹⁸FDG. A low-dose attenuation CT acquisition (80 kV, 50 mA, 5 mm slice thickness) was performed 60 ± 5 min after the administration of ¹⁸FDG, followed by an inspiratory chest-restricted diagnostic CT (auto-kV, auto-mA, 1-mm-slice thickness). Lastly, a diagnostic CT acquisition was done from the vertex of skull to mid-thigh (auto-kV, auto-mA, 1-mm-slice thickness) after a venous injection of iodinated contrast agent in the

absence of allergy or renal impairment. Baseline and follow-up exams were performed using the same imaging system and acquisition parameters. The patient weight-normalized SUVpeak was calculated on a region of 10mm diameter centered on the most avid focus. The target lesions were defined as the 5 most avid lesions on each PET exams, being able to differ between the different exams. Hyper-avid foci due to inflammation induced by immunotherapy were excluded from the analysis (94).

PET_{interim1} : early assessment after 7 weeks of treatment.

- **PERCIST criteria**

After 7 weeks of treatment, the metabolic response was assessed according to the PERCIST criteria (48). Briefly, a complete metabolic response (CMR) was defined as the disappearance of target lesions uptake and the absence of new lesion, a partial metabolic response (PMR) was defined as a decrease in the sum of the SUVpeak of the target lesions (up to 5) by more than 30% in the absence of new lesion, a stable metabolic disease (SMD) was defined as the absence of criteria to define progression, partial or complete metabolic response. All of these responses define a group of patients termed “metabolic responders” (MR). Finally, in the case of new lesions appearance or progression of target lesions with an increase in the sum of SUVpeak by more than 30%, metabolic progression of the disease (PMD) was defined.

- **Atypical evolutive patterns**

Beyond the standard PERCIST criteria, PMD was further divided in two categories, to consider the atypical dissociated response profile :

- *Homogeneous PMD (PMDh)* : in case of homogeneous metabolic progression of all lesions (no responsive lesions).
- *Dissociated response (DR)* : in case of appearance of new lesions or metabolic progression of some lesions according to PERCIST criteria (increase of SUVpeak > 30%) while others shows a partial or complete response according to PERCIST criteria (decreased of SUVpeak > 30%).

Because of the investigational nature of PET_{interim1} and the knowledge of the specific immune-related response pattern with CT and PET, the result from this scan was not directly used to guide patient management. The treatment was continued even in case of PMD. Nonetheless, for patient security, the patient’s clinical status was assessed at each course of treatment and it could be stopped at any time in case of clinical worsening or toxicity.

PET_{interim2} : late assessment after 3 months of treatment.

- **PERCIST criteria**

For patients without severe clinical worsening, the metabolic response at 3 months was again evaluated according to the PERCIST criteria (comparing PET_{interim2} to PET_{interim1}).

- **Atypical evolutive patterns**

Beyond PERCIST and only for the specific group of patients with a first PMD at 7 weeks (either homogeneous PMD or DR), the 3-month metabolic response was also defined adding 3 new atypical patterns :

- *Pseudoprogession (PsPD)* : in case of CMR, PMR, or SMD at 3 months.
- *Confirmed PMD (cPMD)* : in case of homogeneous metabolic progression of all lesions.
- *Confirmed dissociated response (cDR)* : in case of heterogeneous metabolic evolution of all lesions, namely metabolic progression of some lesions and partial or complete metabolic response of others.

The decision to stop or continue immunotherapy was then decided during a multi-disciplinary tumor board, confronting the patient's clinical status and the PET results. Thus, the treatment could be continued in all of the evolutive patterns on PET_{interim2}.

Follow-up and outcomes

Data collection was conducted from the date of inclusion until January 2023. Patients were followed up with regular clinical examinations and recommended imaging tests for a minimum duration of 1 year. For all patients, we collected the date of cessation of immunotherapy and death, as well as the reason.

The primary outcome measure is overall survival (OS), which is the time between the initiation of immunotherapy and death from any cause.

The secondary outcome measure is progression-free survival (PFS), defined as the time from the initiation of ICPIs to confirmed tumor progression or death. Tumor progression needed to be confirmed by a multi-disciplinary tumor board, confronting the patient's clinical status, ¹⁸FDG-PET/CT results and, possibly, brain MRI results. It necessarily implied to stop the treatment permanently. For PFS, we did not take the time of first evidence of tumor progression on PET/CT due pseudoprogession or dissociated response patterns.

Statistical analyses

Data management were performed using the Ennov Clinical Software Suite. Quantitative variable are indicated by their mean (standard deviation) and were analyzed using the Wilcoxon U test. Qualitative values are designated by their absolute value followed by the percentage and were analyzed using the Chi² test or the Fisher's exact test as recommended. We used Kaplan-Meier's method to estimate survival outcomes, which were compared using the log-rank test between the groups. Patients were censored at 50 months of follow-up or the date of the latest news. A p-value < 0,05 was used to attest statistical significance. Statistical analyses were performed using R (version 2022.12.0+353).

RESULTS

Patients' characteristics

Of the 142 eligible patients, 124 were finally included. Others were excluded from the study because they had a non-eligible histological type (N=3), they were lost to follow-up before one year (N=3), they had a concurrent evolutive cancer (N=1), immunotherapy was finally non initiated after patient's inclusion (N=4), one or more of target lesions received radiotherapy (N=2), poor image quality (N=1), economical reason (N=1), delay between PET_{baseline} and introduction of ICPIs was higher than 3 months or delay between introduction of ICPIs and PET_{interim1} was higher than 10 weeks (N=3). Fifteen of the 124 included patients did not undergo the PET_{interim1} exam because of early discontinuation of ICPI, either for early clinical progression (N=12) or for treatment toxicity (N=3) (Fig. 1). The final analysis was therefore limited to 109 patients.

The mean patient's age was 64.5 years, most patients were men (64 %), were current or former smokers (85 %), had an adenocarcinoma histology (82%) and received pembrolizumab (56%) or nivolumab (40 %) (Table 1). There was no statistically significant difference between the characteristics of patients with atypical response on PET_{interim2} and those without an atypical response (Supplemental Table S1). Mean time between PET_{baseline} and initiation of immunotherapy was 14.7 days [range 0-74]. Median duration of immunotherapy is 8 months [range 1-60] and median patient follow-up time was 21 months [range 1-66]. Median OS was 21 months [range 1-66] and median PFS was 9 months [range 1-66].

		All (N = 109)	
		n	%
Age in years, mean (SD)		64.5 (9.5)	
Gender	Male	70	64
	Female	39	36
Smoking status	Never	17	16
	Former smokers	50	46
	Current smokers	42	39
Immunotherapy	Pembrolizumab	61	56
	Nivolumab	44	40
	Atezolizumab	4	4
Histology	Adenocarcinoma	89	82
	Squamous cell carcinoma	18	17
	Undifferentiated	2	2
Stage	IIIA	8	7
	IIIB	9	8
	IV	39	36
	Unknown	53	49
PDL1 status	< 50%	42	39
	> 50%	47	43
	Unknown	20	18
Anterior surgery	Yes	24	22
	No	85	78
Anterior radiotherapy	Yes	43	39
	No	66	61
Anterior chemotherapy	Yes	79	72
	No	30	28
Number of prior lines of chemotherapy	0	30	28
	1	42	39
	2	24	22
	3	13	12

Table 1. Patient characteristics

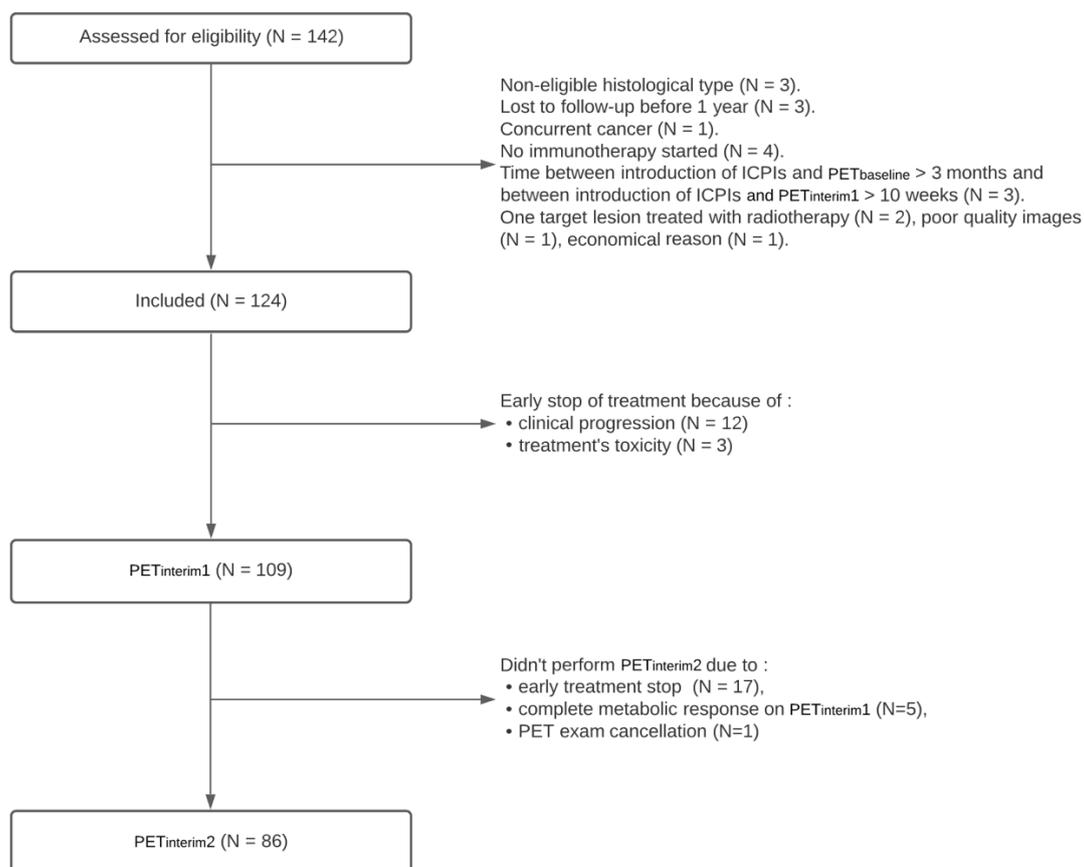


Fig. 1 : Study flow-chart

PET_{interim1} : early assessment after 7 weeks of treatment.

Mean time between introduction of immunotherapy and PET_{interim1} was 49 days [range 20-64].

- **PERCIST criteria**

The percentage of metabolic responders (MR) according to PERCIST was 39,5% (43/109) :

- 10,1% (11/109) patients had a complete metabolic response (CMR), and 100% of them were alive at the end of follow-up or at the time of censorship. Only one of them progressed 18 months after the introduction of treatment.
- 20,2% (22/109) patients had a partial metabolic response (PMR) and the median OS and PFS were not reached.
- 9,2% (10/109) patients had stable metabolic disease (SMD), the median OS was 21.5 months [95%CI 8-unreached], and the median PFS was 13 months [95%CI 6-unreached].

Finally, 60.5% (66/109) of the patients had a progressive metabolic disease (PMD), the median OS was 15 months [95%CI 11-23], and the median PFS was 5 months [95%CI 3-8].

There was a significant difference in overall and progression-free survival curves between the different PERCIST sub-groups on PET_{interim1} ($p < 0.001$)(Supplemental Figure S1).

- **Atypical evolutive patterns**

Among patient with PMD according to PERCIST criteria, 55% (36/66) had a homogeneous progression and 45% (30/66) had a dissociated response (DR).

Statistical comparison of patients' survival by metabolic response category (Fig 2a and 2b) showed that patients with a first DR at 7 weeks had :

- significantly better median OS and median PFS than patients with homogeneous PMD (21 vs 9.5 months, $p = 0.004$; 8.5 vs 3.0 months, $p = 0.001$, respectively).
- significantly worst median OS and median PFS than metabolic responders (CMR + PMR + SMD) (21 months vs unreached, $p < 0.001$ and 8.5 months vs unreached , $p < 0.001$, respectively)
- a survival profile similar to that of patients with SMD ($p = 0.4$, $p = 0.2$).

Fig. 2a OS

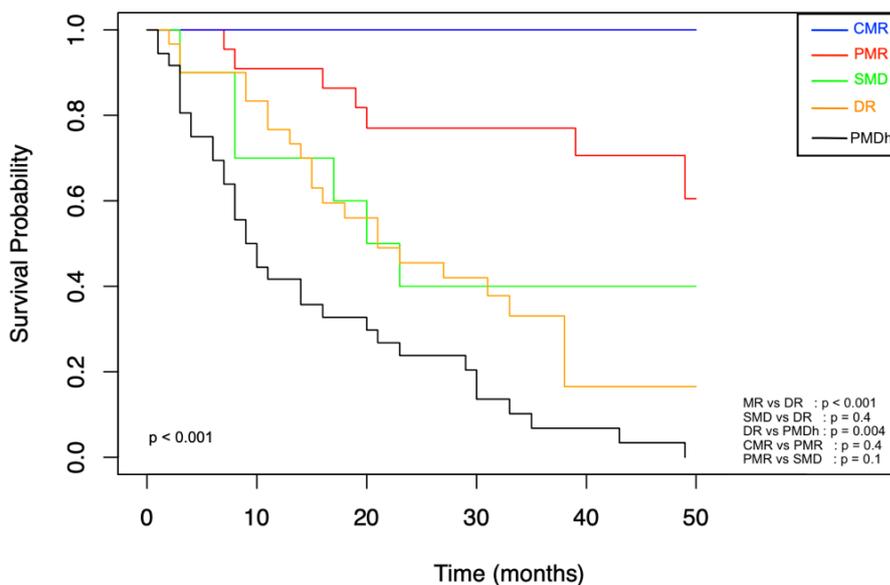


Fig. 2b PFS

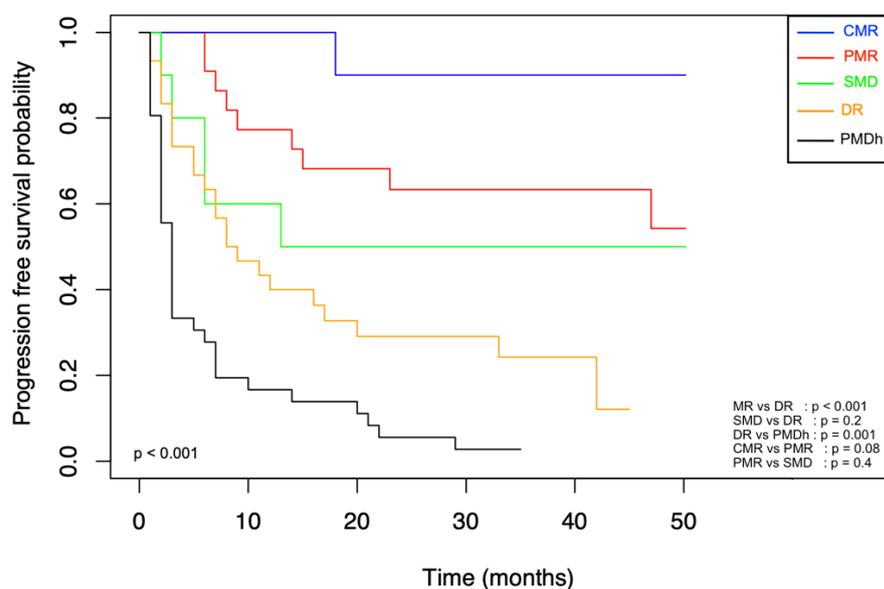


Fig. 2a and 2b : Kaplan-Meier survival curves showing the overall survival (Fig. 2a) and the progression free survival (Fig. 2b) according to tumor response on PET_{interim1} including atypical response.

Among the 30 patients with dissociated response at 7 weeks :

- 12 patients (41%) had a subsequent partial or stable response on PET_{interim2}, with a median OS of 30 months [95%IC 21-unreached] and median PFS of 17 months [95%IC 8-unreached],
- 8 patients (27%) maintained a dissociated response profile on PET_{interim2} with a median OS of 31 months [95%IC 18-unreached] and median PFS of 10 months [95%IC 7-unreached],
- 9 patients (31%) had a homogeneous tumor progression on PET_{interim2} with a median OS of 11 months [95%IC 3-unreached] and median PFS of 2 months [95%IC 2-unreached].

PET_{interim2}: late assessment after 3 months of treatment.

Mean time between introduction of immunotherapy and PET_{interim2} was 13.8 weeks [range 10.6-18.8].

Among the 109 patients that benefited of the PET_{interim1} scan, 23 did not benefited of the PET_{interim2} scan because of:

- Associated clinical worsening that led to confirmed tumor progression by the multi-disciplinary tumor board just after PET_{interim1} (which implied to stop the treatment permanently) or death before PET_{interim2} (N=17). These patients were kept for the analysis and were considered to be equivalent to patients who had PMD on PET_{interim2}.
- Complete metabolic response on PET_{interim1} and a subsequent PET_{interim2} still showing a CMR but performed more than 3 months after treatment initiation (N=5): they were kept for the analysis and considered to be equivalent to patients with a CMR on PET_{interim2}.
- PET exam cancellation with no reason (N=1): this patient was excluded from the analysis.

- **PERCIST criteria**

108 patients were therefore analyzed according to the PERCIST criteria:

- 15 patients (14%) had a CMR: the median OS and PFS were not reached.
- 21 patients (19%) had a PMR: the median OS and PFS were not reached.
- 9 patients (8%) had SMD: the median OS was 49 months [95%CI 23-unreached] while the median PFS was 47 months [95%CI 29-unreached].
- 63 patients (58%) had PMD: the median OS was 15 months [95%CI 10-20] while the median PFS was 3 months [95%CI 3-6].

There was a significant difference in overall and progression-free survival between the different groups ($p < 0.001$) (Supplemental Figure S2).

- **Atypical evolutive patterns**

Among the 66 patients with a first PERCIST progression on PET_{interim1}, 65 were analyzed on PET_{interim2} :

- 15/65 (23%) subsequently showed a complete, partial, or stable metabolic response, indicating retrospectively, an initial pseudoprogression (PsPD) with a median OS of 27 months [95%CI 13-unreached] and median PFS of 17 months [95%CI 8-unreached].
- 12/65 (18.5%) showed a confirmed dissociated response (cDR) with a median OS of 29 months [95%CI 19-unreached] and a median PFS of 12 months [95%CI 9-unreached].
- 38/65 (58.5%) showed a confirmed and homogeneous progression of lesions (cPMD) with a median OS of 9 months [95%CI 6-15] and median PFS of 2 months [95%CI 2-3].

OS and PFS were not statistically different between patients with pseudoprogression and those with dissociated response ($p = 1$, $p = 0.2$, respectively). They were therefore grouped together for the following statistical analyses.

Statistical comparison of patients' survival by metabolic response category showed (Fig. 3a and 3b) that patients with a PsPD or cDR at 3 months had:

- significantly better median OS and median PFS than patients with cPMD (29 vs 9 months, $p < 0.02$ and 16 vs 2 months, $p < 0.001$, respectively).
- significantly worst median OS and median PFS than those who maintained metabolic response (CMR + PMR + SMD) on the 2 successive PET exams (29 months vs unreached, $p < 0.001$ and 16 months versus unreached, $p < 0.001$, respectively).

Fig. 3a OS

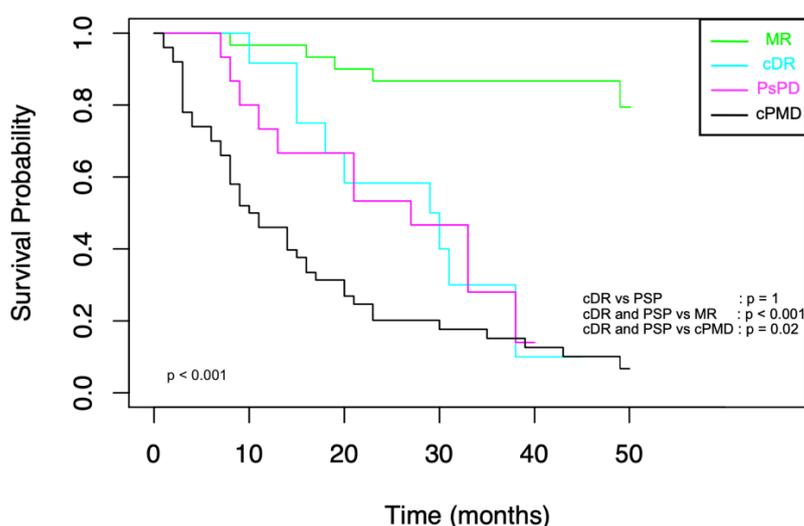


Fig. 3b PFS

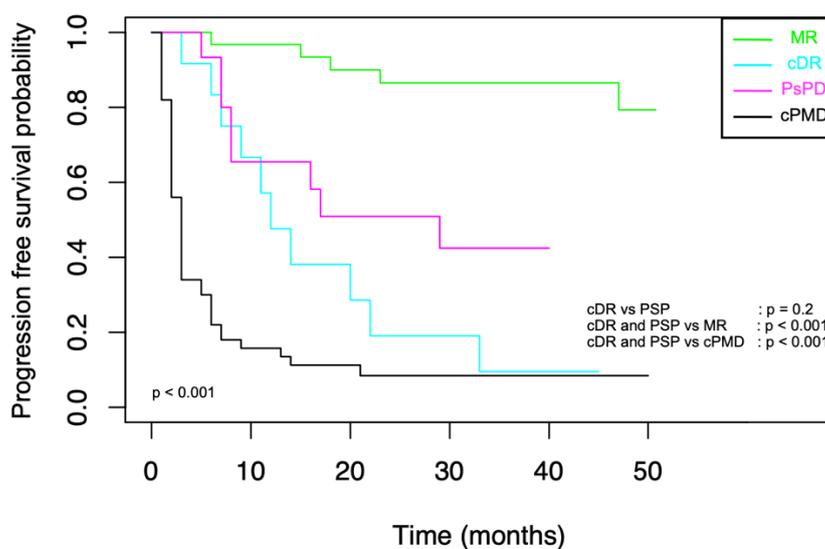


Fig. 3a and 3b : Kaplan-Meier survival curves showing the overall survival (Fig. 3a) and the progression free survival (Fig. 3b) according to tumor response on PET_{interim2} including atypical response.

DISCUSSION

Standard and new criteria of response in the setting of ICPIs

Early and accurate assessment of treatment efficacy is critical for patients undergoing cancer treatment. Imaging-based evaluation appears to be a promising biomarker for assessing the efficacy of immunotherapy (66,95). However, the current imaging criteria used for evaluating treatment efficacy, either RECIST for CT (46) or PERCIST for PET/CT (48), have been primarily established for chemotherapy and targeted therapies, and are not perfectly suitable for immunotherapy. Indeed, the mechanism of action of immunotherapy differs from that of chemotherapy and targeted therapies, as it involves the activation of the immune system to fight cancer cells and may induce inflammatory process (96). This leads to distinct responses patterns that are not captured by the current conventional imaging criteria and often referred to as progression as it increases tumor size or tumor burden. As well described by Hodi and all. (97), in a study conducted on patients with metastatic melanoma undergoing pembrolizumab treatment, conventional criteria led to a misclassification of 15% of patients as progressing. In our study, the use of PERCIST criteria, 7 weeks after treatment initiation, classified 60.5% of patients as having metabolic progression, while only 35% had confirmed metabolic progression on the control PET scan performed 6 weeks later, indicating that almost 25% of the patients were misclassified using PERCIST criteria on the first PET scan. These patients actually exhibited an atypical response profile under immunotherapy (Fig. 4 and 5). Conventional criteria thus can lead to overdiagnosis of progression in some patients, resulting in premature discontinuation of treatment in patients who could have potentially benefited from it (59,98).

The most common atypical response profile described under immunotherapy is pseudoprogession (Fig. 4). It was first described in patients treated with anti-CTLA4 therapy for metastatic melanoma (56,99). Pseudoprogession is defined as initial progression of both target and non-target lesions and/or appearance of new lesions, followed by a response (57). Previous studies has demonstrated that PsPD occurs in around 7% of patients monitored using CT scan (58,100) and around 10% of patients monitored using ¹⁸F-FDG PET/CT imaging (59). In our prospective and observational study, the prevalence of pseudoprogession was higher, observed in 14% of patients.

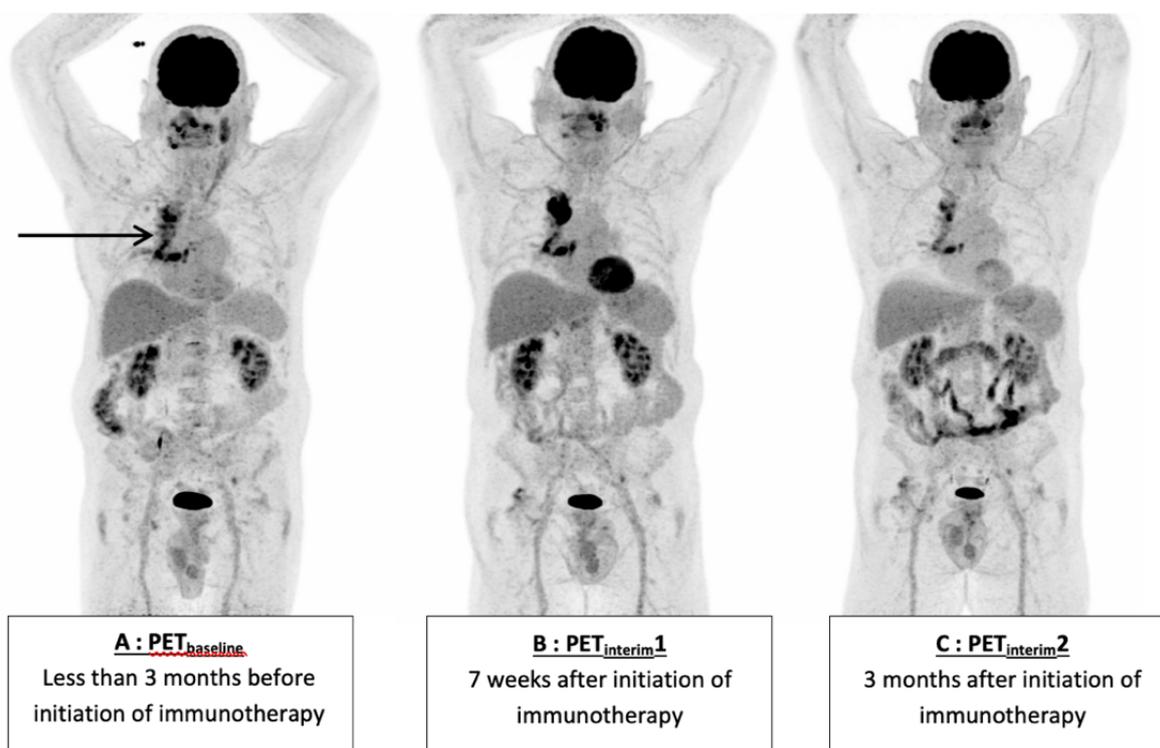


Figure 4 : Metabolic progression 7 weeks after the introduction of immunotherapy (B) manifested by progression of the right upper lobar pulmonary lesion (continuous arrow) and stability of mediastinal-hilar nodal lesions. Then, at 3 months, partial response of all lesions indicating an initial pseudoprogression (C). This response was maintained 17 months with an OS of 33 months.

The second atypical response profile is dissociated response (Fig. 5). It is defined as the progression of some lesions concomitant with the shrinking or stability of others. This profile was first defined in 2010 in a study evaluating the response of metastatic breast cancer to systemic treatments (chemotherapy, targeted therapies, hormonotherapy) using ^{18}F FDG PET/CT imaging (71). Although first studies have suggested a specific prognosis for this type of response, it has consistently been considered an unfavorable prognostic pattern and therefore included in the "progressive disease" category of RECIST or PERCIST (101). On CT scan, its incidence under ICPIs is around 5-10% of patients, depending on the studies (58,63,65,102). In our prospective and observational study using ^{18}F FDG PET/CT, the prevalence of dissociated response is much more common, occurring in 27 % of patient after 7 weeks of treatment, and 11% after 3 months. The incidence of atypical response patterns is thus significantly higher on ^{18}F FDG PET/CT than on CT. This is due to the higher sensitivity of PET/CT and its ability to provide a better lesion-by-lesion analysis, making it easier to detect these patterns compared to CT.

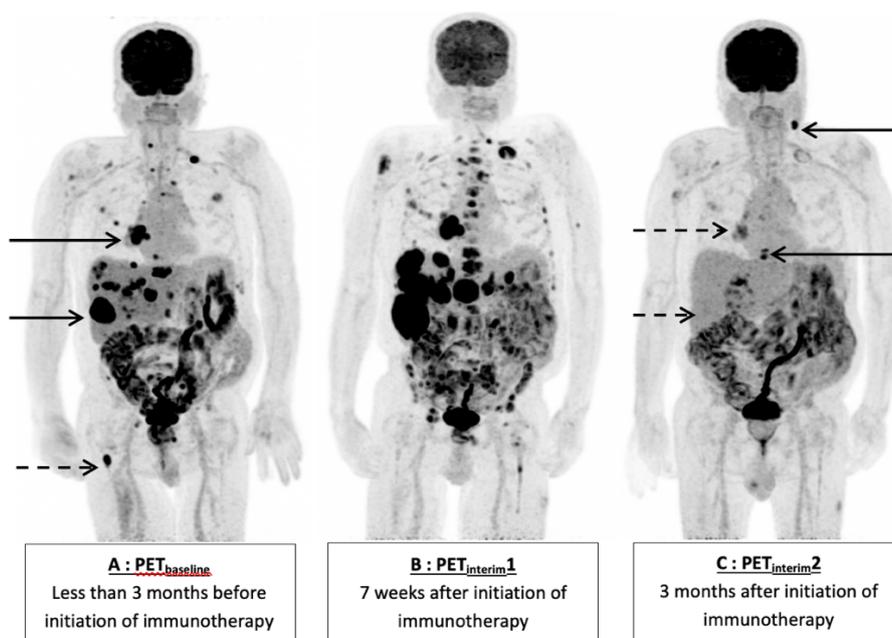


Figure 5 : Dissociated response 7 weeks after initiation of immunotherapy with progression of hepatic, pulmonary, lymph node and bone lesions (continuous arrow) and partial response of right femur lesion (dotted arrow)(B). 3 months after initiation of immunotherapy, continued non-uniform dissociated response with complete/partial response of hepatic, pulmonary, bone and some mediastinal nodal lesions (dotted arrow) while others mediastinal and cervical nodes progress (continuous arrow) (C). Throughout the course of treatment, there was a persistent non-uniform response observed in various locations, with immunotherapy being continued for 22 months and OS reaching 30 months.

If several studies have shown that patients with pseudoprogression (69,97,98,103) or dissociated response (59,65,73,74,102) have a better prognosis than patients with progression, no study has examined the long-term and specific prognosis of these atypical response patterns. Our long-term prospective study demonstrates that the prognosis of patients with pseudoprogression is similar to that of patients with confirmed dissociated response (occurring after an initial PERCIST progression). This prognosis is intermediate, much better than that of patients with confirmed progression but worse than that of patients with persistent metabolic response during the first 3 months of treatment. In order to account for these atypical response profiles and avoid misclassifying a patient as having metabolic progression, several criteria have been proposed in the literature such as PERCIMT (67) or imPERCIST (68). The most recent ones are the iPERCIST criteria (69), published in 2019, based on the iRECIST criteria used in radiology (104), introducing the concept of unconfirmed metabolic progression (uPMD). Thus, patients with metabolic progression according to the PERCIST criteria are classified in the uPMD category and progression must be confirmed on an imaging performed 4 to 8

weeks after the previous one. None of these criteria are currently recommended by the guidelines for routine clinical use, due to the lack of validation in prospective studies involving large cohorts of patients. The current recommendation according to the EANM guidelines (57) is that in cases where there is any doubt between progression and pseudoprogression, clinicians should proceed with ongoing treatment and reassess using a follow-up PET scan conducted 4 to 8 weeks after the initial scan, provided the patient's clinical condition permits. It is referred to as a "wait and see" strategy. Based on these recommendations, we have established new criteria, named « wsPERCIST criteria » (Table 2). They build upon the existing PERCIST criteria, but introduce two atypical response patterns, namely dissociated response and pseudoprogression. They suggest to maintain the treatment following an initial PERCIST progression on PET_{interim1}, and to perform a second ¹⁸F₂FDG PET/CT scan 4-8 weeks afterwards. At time of PET_{interim2}, three new patterns can then be identified : 1) PsPD in cases of subsequent CMR, PMR or SMD 2) cDR in cases of concomitant responding and non-responding lesions 3) cPMD in case of homogeneous progression of all lesions (Table 2). In cases of cPMD, immunotherapy is considered ineffective and treatment stop should be considered by the multi-disciplinary tumor board. However, in the case of an atypical response (PsPD and cDR), immunotherapy should be continued, but imaging follow-up should be more frequent, every 6 to 8 weeks, due to its intermediate prognosis. Finally, in metabolic responders with a favorable prognosis, imaging follow-up can be conducted every 3 months, as usual (Fig. 6).

Focus on dissociated response

The dissociated response, in contrast to pseudoprogression, can also be described on early evaluation PET, 7 weeks after treatment initiation. Although we have shown dissociated response at 7 weeks is of better prognosis than homogeneous progression, this type of response does not allow prediction of subsequent evolution. Indeed, in our study, after initial dissociated response, approximately one-third of patients will have confirmed progression, one-third will have a second dissociated response (cDR), and one-third will have a metabolic response on subsequent PET performed 6 weeks later. Therefore, as for PsPD, the best time for considering the prognosis value of dissociated response is on PET_{interim2}, when it occurs after an initial PERCIST progression (either homogeneous or dissociated).

Of the 12 patients with a dissociated response on PET_{interim2}, two types of dissociated responses appear to be distinguishable.

- Firstly, “uniform DR” corresponds to the continuation of the same type of response for each lesion over time, i.e., continuation of progression for initially progressive lesions and vice versa. This would reflect resistance to treatment of lesions that are progressing on successive exams (immuno-resistant) while sensitive lesions regress (immuno-sensitive). This dissociated response profile, also observed under conventional treatment, may be related to tumor heterogeneity and/or variation of the local micro-environment, concepts now well-described (78,105–107). Because of the rather favorable prognosis of DR, a specific therapeutic strategy could be evaluated, such as continuation of ICPIs combined with stereotactic radiotherapy in case of oligo-progressive lesions (108–110).
- The second pattern of DR to ICPIs occurs more frequently (9/12 patients) in our study and corresponds to the presence of lesions in progression and partial response that differ between successive evaluations : we called it “non-uniform dissociated response”. We believe that this reflects a succession of pseudoprogression involving different lesions and therefore is related to therapeutic efficacy.

Strengths and limits of the study

Our study is a prospective study conducted on a large cohort of patients with a follow-up period of over 2 years. In contrast with other studies, it was specifically designed for the evaluation of tumor response, based on PET/CT, and being aware of atypical evolutive patterns. To our knowledge, no other study has evaluated the prognostic value of PET/CT imaging for immunotherapy monitoring with such a long-term follow-up. Furthermore, the prospective study design encouraged the continuation of treatment in patients who showed progression on PET_{interim1} if their clinical condition allowed it, which enabled the assessment of the benefit of continuing treatment in patients with an atypical response after initial progression. This is crucial to properly observe the actual rate of occurrence and prognosis significance of atypical evolutive patterns to ICPIs. However, our study has certain limitations. First, it is a monocentric study with a limited number of patients exhibiting atypical responses (N=27), therefore, it appears important to confirm the relevance of the proposed wsPERCIST (“wait and see”) criteria in other prospective studies. Additionally, we only included patients receiving immunotherapy alone. However, new approaches are currently being developed to increase response rates to these treatments, including the combination of therapies with the same mechanism of action (dual immunotherapy) or different mechanism of action (immunotherapy and chemotherapy) (16,81,111). It will be important to study whether these response patterns apply in cases of systemic treatment combinations.

In conclusion, long-term prognosis is associated with early response observed in PET/CT imaging and described according to PERCIST. However, these conventional criteria leads to overestimate progression for almost 25% of patients, leading to potential discontinuation of ICPIs in patients who may exhibit clinical benefit from it. This large-scale, prospective and observational study enables us to propose novel criteria that align with the currently recommended "wait and see" strategy, encompassing the definition of atypical responses (pseudoprogression and dissociated response). These atypical responses have an intermediate prognosis and should not be conflated with disease progression. However, further confirmation of these findings is required through additional prospective multicenter studies.

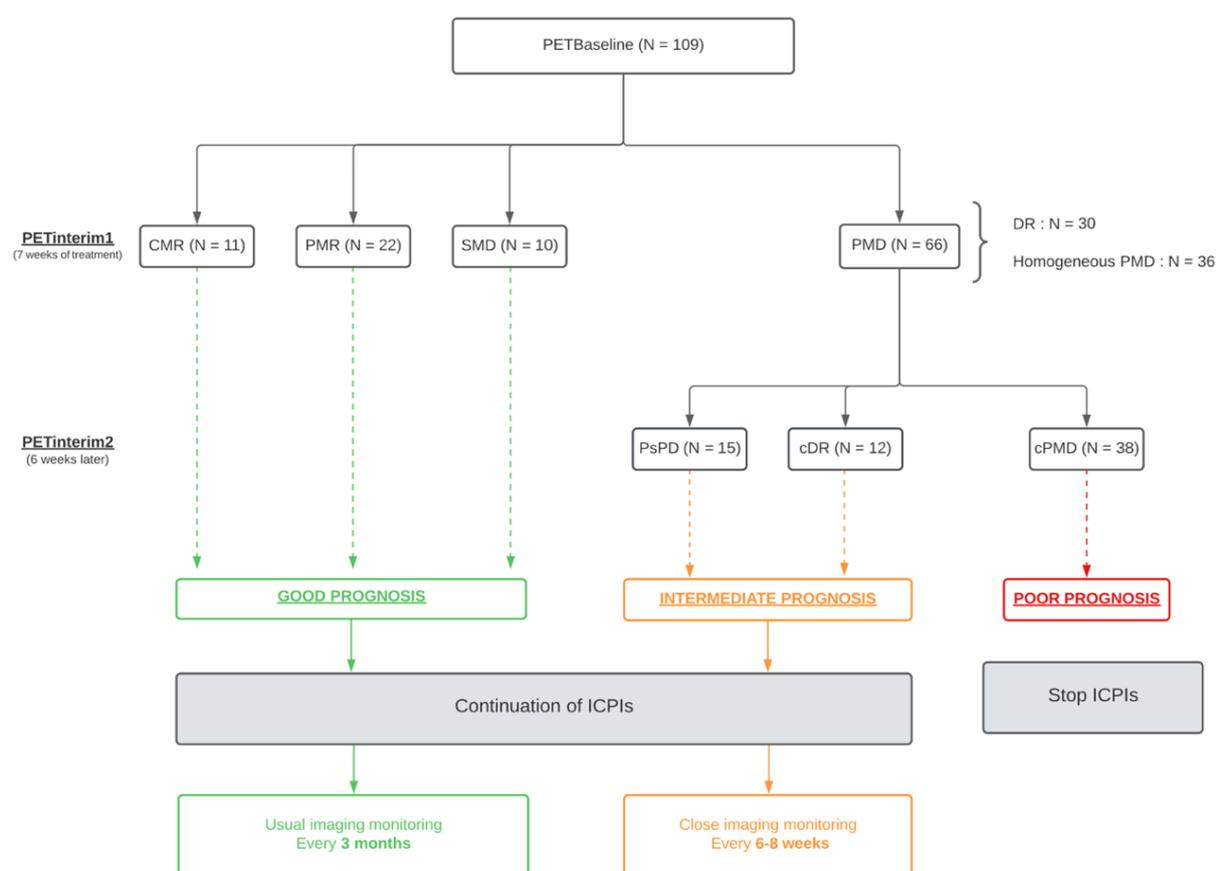


Figure 6 : Decision-making algorithm to monitor response to ICPIs with ¹⁸F-FDG PET/CT, using the wsPERCIST criteria.

	<u>PERCIST</u>	<u>wsPERCIST</u>
Target lesions	Tumor SUL > 1.5 x SUL _{mean(liver)} + 2DS Maximum of 5 hottest lesions, being the 5 hottest lesions, not necessarily the same on different follow-up exams.	
Complete metabolic response (CMR)	Complete resolution of ¹⁸ F-FDG uptake within target and nontarget lesions, indistinguishable from surrounding background blood-pool levels.	
Partial metabolic response (PMR)	Reduction of minimum of 30% of the sum of the SUL _{peak} of target lesion(s) (minimum reduction of 0.8 units of SUL) No increase > 30% of SUL _{peak} of target or nontarget lesion(s) No new lesion	
Stable disease (SD)	Neither CMR, PMR or PMD	
Progressive metabolic disease (PMD)	>30% increase of the sum of the SUL _{peak} of at target lesions or new ¹⁸ F-FDG-avid lesion(s) that are typical of cancer and not related to the treatment effect or infection	In case of PMD, a second PET (PET _{interim2}), 4-8 weeks after the previous one is needed* Pseudoprogression (PsPD) Dissociated response (DR) Confirmed PMD (cPMD)
		CMR, PMR or SMD according to PERCIST on PET _{interim2} PMD according to PERCIST on PET _{interim2} and on lesion by lesion analysis : <ul style="list-style-type: none"> > 30% increase of SUL_{peak} of at least one target lesion or new ¹⁸F-FDG-avid lesion(s) WITH decrease > 30% of SUL_{peak} of at least one target or nontarget lesion(s)
		PMD according to PERCIST on PET _{interim2} and on lesion by lesion analysis : <ul style="list-style-type: none"> > 30% increase of SUL_{peak} of at least one target lesion or new(s) ¹⁸F-FDG-avid lesions WITHOUT decrease > 30% of SUL_{peak} of at least one target or nontarget lesion(s)

Table 2 : Comparison of the definitions of PERCIST and wsPERCIST criteria for immunotherapy evaluation

*By comparing PET_{interim2} to PET_{interim1}

REFERENCES

1. Cancer today [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014 Apr 1;84(1):13–22.
3. Swanton C, Hill W, Lim E, Lee C, Weeden CE, Augustine M, et al. LBA1 Mechanism of action and an actionable inflammatory axis for air pollution induced non-small cell lung cancer: Towards molecular cancer prevention. *Annals of Oncology*. 2022 Sep;33:S1413.
4. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP - Ref : RECOKBRNONPETCEL15 [Internet]. [cited 2022 Jun 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP>
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192–237.
6. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2014 Sep;25(9):1681–90.
7. Couraud S, Toffard AC, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Swalduz A, et al. Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer : 2023 Update. ARISTOT 2023;
8. Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011.
9. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non–Small Cell Lung Cancer. *RadioGraphics*. 2018 Nov;38(7):2134–49.
10. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39–51.
11. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Correction to: “Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.” *Annals of Oncology*. 2019 May;30(5):863–70.
12. Recommandations Cancer du poumon [Internet]. VIDAL. [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-poumon-4025.html>
13. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1–21.
14. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2023 Jan;S0923753422047858.
15. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
16. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040–51.
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.

18. Jassem J, Marinis F de, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Nov 1;16(11):1872–82.
19. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):592–604.
20. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD007309.
21. Hendriks LE, Kerr K, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023 Jan;S0923753422047810.
22. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L’immunothérapie, une révolution en oncologie: Revue de l’efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *Med Sci (Paris)*. 2019 Dec;35(12):937–45.
23. Zitvogel L, Hannani D, Martin F. Immunothérapie des cancers au troisième millénaire. 2014.
24. Leroy K, Damotte D. Immunité anti-tumorale - Bases biologiques de la cancérologie. 2019.
25. Pradeu T. Philosophy of Immunology. *Elements in the Philosophy of Biology*. 2019.
26. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002 Nov;3(11):991–8.
27. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016;21(5):821–33.
28. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
30. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198–211.
31. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288–301.
32. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255–65.
33. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer*. 2016 Feb 1;54:139–48.
34. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Sep;16(9):563–80.
35. Langouo Fontsa M, Padonou F, Willard-Gallo K. Biomarkers and immunotherapy: where are we? *Current Opinion in Oncology*. 2022 Sep;34(5):579.
36. Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):563–7.

37. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):568–71.
38. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelakanou V, Rehman J, et al. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *JAMA Oncol*. 2016 Jan;2(1):46–54.
39. Zou Y, Hu X, Zheng S, Yang A, Li X, Tang H, et al. Discordance of immunotherapy response predictive biomarkers between primary lesions and paired metastases in tumours: A multidimensional analysis. *EBioMedicine*. 2020 Dec 11;63:103137.
40. Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, Kakavand H, Madore J, Guminski A, et al. Dynamic Changes in PD-L1 Expression and Immune Infiltrates Early During Treatment Predict Response to PD-1 Blockade in Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2017 Aug 31;23(17):5024–33.
41. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409–13.
42. Jiang T, Qiao M, Zhao C, Li X, Gao G, Su C, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 May 1;67(5):713–27.
43. Chardin D, Paquet M, Schiappa R, Darcourt J, Bailleux C, Poudenx M, et al. Baseline metabolic tumor volume as a strong predictive and prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer treated with PD1 inhibitors: a prospective study. *J Immunother Cancer*. 2020 Jul;8(2):e000645.
44. Polverari G, Ceci F, Bertaglia V, Reale ML, Rampado O, Gallio E, et al. 18F-FDG Pet Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced Nscl Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival. *Cancers (Basel)*. 2020 May 5;12(5):1163.
45. Seban RD, Assié JB, Giroux-Leprieur E, Massiani MA, Soussan M, Bonardel G, et al. Association of the Metabolic Score Using Baseline FDG-PET/CT and dNLR with Immunotherapy Outcomes in Advanced NSCLC Patients Treated with First-Line Pembrolizumab. *Cancers*. 2020 Aug;12(8):2234.
46. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 Jan 1;45(2):228–47.
47. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016 Mar 28;7(19):27848–54.
48. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
49. Shang J, Ling X, Zhang L, Tang Y, Xiao Z, Cheng Y, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Oct;43(11):1945–53.
50. de Beco V, Le Bars D, Scherrmann JM. Le fluor 18 en radiopharmacie. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2008 Jan 1;66(1):60–5.
51. Imbert L. Instrumentation - Tomographie par émission de positons.
52. Lamy PJ, Comte F, Eberlé MC. [Combined role of tumor markers and 18fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography (18FDG-PET) in follow-up of cancer patients]. *Bull Cancer*. 2005 Oct;92(10):858–64.
53. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *Bulletin du Cancer*. 2019 Mar 1;106(3):262–74.
54. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *European Journal of Cancer*. 1999 Dec 1;35(13):1773–82.

55. Kim HD, Kim BJ, Kim HS, Kim JH. Comparison of the morphologic criteria (RECIST) and metabolic criteria (EORTC and PERCIST) in tumor response assessments: a pooled analysis. *Korean J Intern Med.* 2019 May;34(3):608–17.
56. Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research.* 2009 Dec 1;15(23):7412–20.
57. Lopci E, Hicks RJ, Dimitrakopoulou-Strauss A, Dercle L, Iravani A, Seban RD, et al. Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jun;49(7):2323–41.
58. Park HJ, Kim KW, Pyo J, Suh CH, Yoon S, Hatabu H, et al. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2020 Oct;297(1):87–96.
59. Humbert O, Cadour N, Paquet M, Schiappa R, Poudenx M, Chardin D, et al. 18FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 May;47(5):1158–67.
60. Sheikhbahaei S, Marcus CV, Sadaghiani MS, Rowe SP, Pomper MG, Solnes LB. Imaging of Cancer Immunotherapy: Response Assessment Methods, Atypical Response Patterns, and Immune-Related Adverse Events, From the AJR Special Series on Imaging of Inflammation. *American Journal of Roentgenology.* 2022 Jun;218(6):940–52.
61. Saâda-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1605–11.
62. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyper-progressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 1;23(15):4242–50.
63. Bernard-Tessier A, Baldini C, Castanon E, Martin P, Champiat S, Hollebecque A, et al. Patterns of progression in patients treated for immuno-oncology antibodies combination. *Cancer Immunol Immunother.* 2021 Jan;70(1):221–32.
64. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, 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. *Eur J Cancer.* 2018 Jan;88:38–47.
65. Tozuka T, Kitazono S, Sakamoto H, Yoshida H, Amino Y, Uematsu S, et al. Dissociated responses at initial computed tomography evaluation is a good prognostic factor in non-small cell lung cancer patients treated with anti-programmed cell death-1/ligand 1 inhibitors. *BMC Cancer.* 2020 Mar 12;20:207.
66. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *J Nucl Med.* 2017 Sep;58(9):1421–8.
67. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Hassel JC, et al. Absolute number of new lesions on 18F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Mar;45(3):376–83.
68. Ito K, Teng R, Schöder H, Humm JL, Ni Lopci, Michaud L, et al. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J Nucl Med.* 2019 Mar;60(3):335–41.
69. Goldfarb L, Duchemann B, Chouahnia K, Zelek L, Soussan M. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST. *EJNMMI Res.* 2019 Jan 29;9(1):8.
70. Guan Y, Feng D, Yin B, Li K, Wang J. Immune-related dissociated response as a specific atypical response pattern in solid tumors with immune checkpoint blockade. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221096876.

71. Huyge V, Garcia C, Alexiou J, Ameye L, Vanderlinden B, Lemort M, et al. Heterogeneity of metabolic response to systemic therapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Dec;22(10):818–27.
72. Lee Y, Kim HY, Lee SH, Lim KY, Lee GK, Yun T, et al. Clinical significance of heterogeneity in response to retreatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with lung cancer acquiring secondary resistance to the drug. *Clin Lung Cancer*. 2014 Mar;15(2):145–51.
73. Sato Y, Morimoto T, Hara S, Nagata K, Hosoya K, Nakagawa A, et al. Dissociated response and clinical benefit in patients treated with nivolumab monotherapy. *Invest New Drugs*. 2021 Aug;39(4):1170–8.
74. Zhou H, Sun Y, Xiu W, Han J, Zhong L, Suo J, et al. Overall survival benefit of continuing immune checkpoint inhibitors treatment post dissociated response in patients with advanced lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Nov;146(11):2979–88.
75. Wong A, Vellayappan B, Cheng L, Zhao JJ, Muthu V, Asokumaran Y, et al. Atypical Response Patterns in Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors-Navigating the Radiologic Potpourri. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 2;13(7):1689.
76. Vaflard P, Paoletti X, Servois V, Tresca P, Pons-Tostivint E, Sablin MP, et al. Dissociated Responses in Patients with Metastatic Solid Tumors Treated with Immunotherapy. *Drugs R D*. 2021 Dec;21(4):399–406.
77. Wang H, Agulnik J, Kasymjanova G, Fiset PO, Camilleri-Broet S, Redpath M, et al. The metastatic site does not influence PD-L1 expression in advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2019 Jun 1;132:36–8.
78. Oliver AJ, Lau PKH, Unsworth AS, Loi S, Darcy PK, Kershaw MH, et al. Tissue-Dependent Tumor Microenvironments and Their Impact on Immunotherapy Responses. *Front Immunol*. 2018 Jan 31;9:70.
79. Humbert O, Bauckneht M, Gal J, Paquet M, Chardin D, Renner D, et al. Prognostic value of immunotherapy-induced organ inflammation assessed on 18FDG PET in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Sep;49(11):3878–91.
80. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424.
81. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
82. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019 Jul 1;20(7):924–37.
83. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, Ricci F, Loirat D, Hescot S, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precis Oncol*. 2019 Dec;3:1–10.
84. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924–33.
85. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
86. Ramos-Esquível A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open*. 2017 Aug 31;2(3):e000236.

87. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):238–50.
88. Sheikhabaei S, Verde F, Hales RK, Rowe SP, Solnes LB. Imaging in Therapy Response Assessment and Surveillance of Lung Cancer: Evidenced-based Review With Focus on the Utility of 18F-FDG PET/CT. *Clin Lung Cancer*. 2020 Nov;21(6):485–97.
89. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, Kopp-Schneider A, Larribere L, Haberkorn U, et al. The role of interim 18F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(8):1289–96.
90. Hughes DJ, Subesinghe M, Taylor B, Bille A, Spicer J, Papa S, et al. 18F FDG PET/CT and Novel Molecular Imaging for Directing Immunotherapy in Cancer. *Radiology*. 2022 Aug;304(2):246–64.
91. Lopci E, Aide N, Dimitrakopoulou-Strauss A, Derclé L, Iravani A, Seban RD, et al. Perspectives on joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards for [18F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors. *Cancer Imaging*. 2022 Dec 20;22:73.
92. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):385–96.
93. Humbert O, Chardin D. Dissociated Response in Metastatic Cancer: An Atypical Pattern Brought Into the Spotlight With Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1792.
94. Gandy N, Arshad MA, Wallitt KL, Dubash S, Khan S, Barwick TD. Immunotherapy-related adverse effects on 18F-FDG PET/CT imaging. *BJR*. 2020 Jul 1;93(1111):20190832.
95. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jan 1;45(1):56–66.
96. Soria F, Beleni AI, D'Andrea D, Resch I, Gust KM, Gontero P, et al. Pseudoprogression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer. *World J Urol*. 2018;36(11):1703–9.
97. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 May 5;34(13):1510.
98. Rossi G, Bauckneht M, Genova C, Rijavec E, Biello F, Mennella S, et al. Comparison Between 18F-FDG PET-Based and CT-Based Criteria in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Nucl Med*. 2020 Jul;61(7):990–8.
99. Queirolo P, Spagnolo F. 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*. 2017 Sep 1;59:71–8.
100. Chen MY, Zeng YC. Pseudoprogression in lung cancer patients treated with immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Jan;169:103531.
101. Brunsell TH, Cengija V, Sveen A, Bjørneth BA, Røsok BI, Brudvik KW, et al. Heterogeneous radiological response to neoadjuvant therapy is associated with poor prognosis after resection of colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019 Dec 1;45(12):2340–6.
102. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, 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*. 2018 Jan 1;88:38–47.
103. Martin-Romano P, Castanon E, Ammari S, Champiat S, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Evidence of pseudoprogression in patients treated with PD1/PDL1 antibodies across tumor types. *Cancer Med*. 2020 Apr;9(8):2643–52.
104. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143–52.
105. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*. 2013 Sep 19;501(7467):338–45.

106. Dong Z, Zhai H, Hou Q, Su J, Liu S, Yan H, et al. Mixed Responses to Systemic Therapy Revealed Potential Genetic Heterogeneity and Poor Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2017 Jan;22(1):61–9.
107. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013 Sep 19;501(7467):346–54.
108. Mahmood U, Huynh MA, Killoran JH, Qian JM, Bent EH, Aizer AA, et al. Retrospective Review of Outcomes After Radiation Therapy for Oligoprogressive Disease on Immune Checkpoint Blockade. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Nov 15;114(4):666–75.
109. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, Cooper A, Ramanujam S, Lo S, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*. 2016;5(9):e1214788.
110. Kroeze SGC, Schaule J, Fritz C, Kaul D, Blanck O, Kahl KH, et al. Metastasis directed stereotactic radiotherapy in NSCLC patients progressing under targeted- or immunotherapy: efficacy and safety reporting from the 'TOaSTT' database. *Radiat Oncol*. 2021 Jan 6;16:4.
111. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093–104.

SUPPLEMENTARY DATA

		Atypical response (N = 27)		Others (N = 81)		p-value
		n	%	n	%	
Age in years, mean (SD)		68.0 (9.9)		63.8 (9.8)		0.05
Gender	Male	20	74	49	60	0.3
	Female	7	26	32	40	
Smoking status	Never	3	11	14	17	0.16
	Former smokers	17	63	33	41	
	Current smokers	7	26	34	42	
Immunotherapy	Pembrolizumab	19	70	42	52	0.18
	Nivolumab	7	26	36	44	
	Atezolizumab	1	4	3	4	
Histology	Adenocarcinoma	21	78	67	83	0.48
	Squamous cell carcinoma	5	19	13	16	
	Undifferentiated	1	4	1	1	
Stage	IIIA	2	7	6	7	0.93
	IIIB	3	11	6	7	
	IV	9	33	29	36	
	Unknown	13	48	40	49	
PDL1 status	< 50%	9	33	32	40	0.33
	> 50%	15	56	32	40	
	Unknown	3	11	17	21	
Anterior surgery	Yes	3	11	21	26	0.18
	No	24	89	60	74	
Anterior radiotherapy	Yes	11	41	32	40	1
	No	16	59	49	60	
Anterior chemotherapy	Yes	17	63	61	75	0.32
	No	16	59	49	60	
Number of prior chemotherapy	0	10	37	20	25	
	1	9	33	32	40	
	2	5	19	19	23	
	3	3	11	10	12	

Table S1 : Patient characteristics according to response patterns on PET_{interim2} : atypical response vs others.

Fig. S1a OS

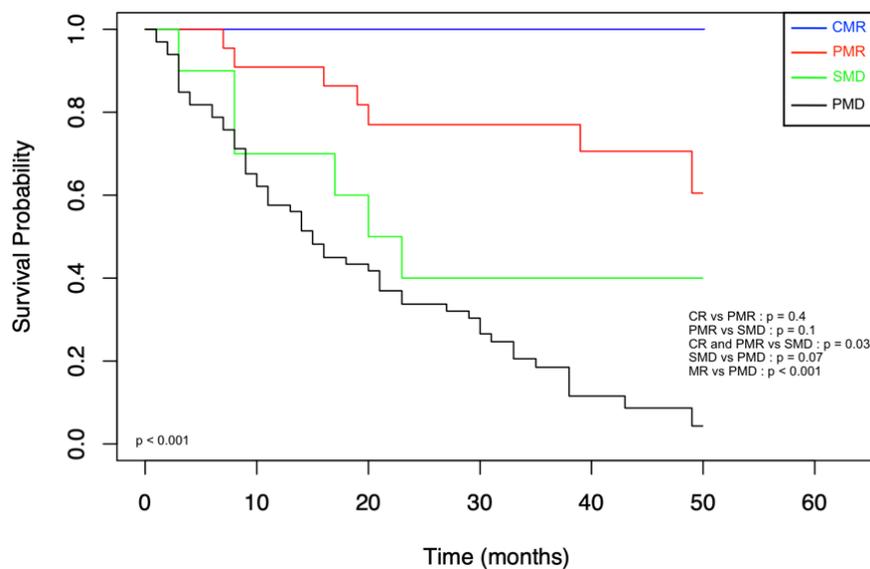


Fig. S1b PFS

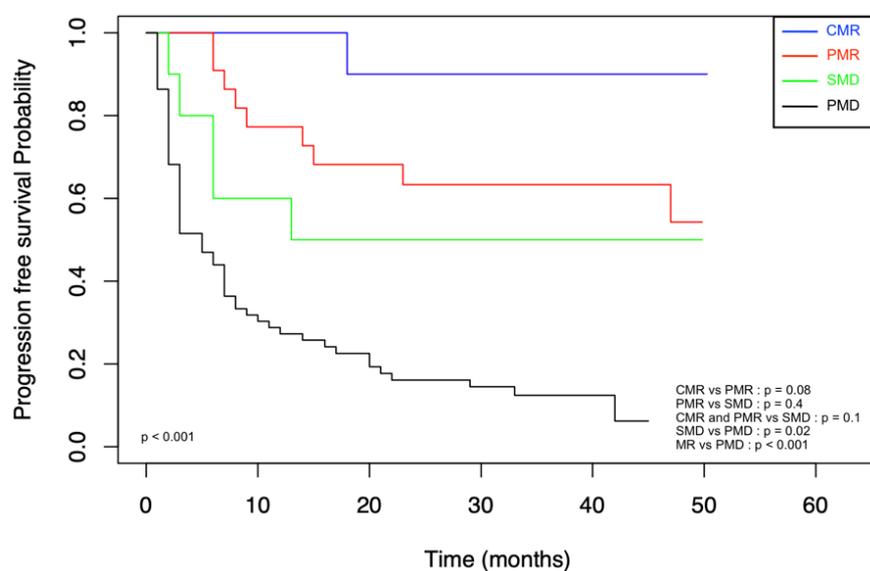


Figure S1a and S1b : Kaplan-Meier survival curves showing the overall survival (Fig. S1a) and the progression free survival (Fig. S1b) according to PERCIST tumor response on PET_{interim1}.

Fig. S2a OS

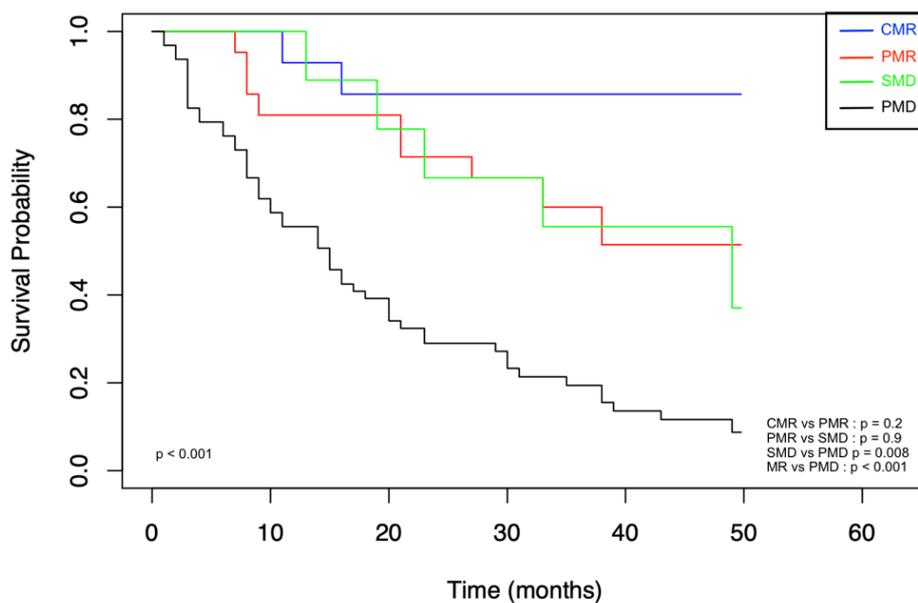


Fig. S2b PFS

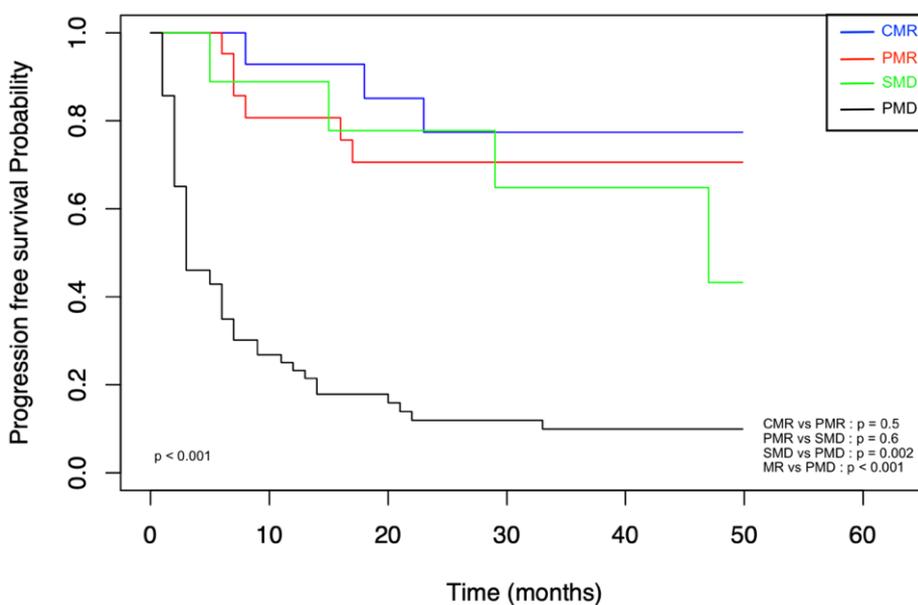


Figure S2a and S2b : Kaplan-Meier survival curves showing the overall survival (Fig. S2a) and the progression free survival (Fig. S2b) according to PERCIST tumor response on PET_{interim2}.

Objectif : Évaluer le pronostic à long terme des critères PERCIST dans le contexte de l'immunothérapie et étudier la valeur pronostique des schémas de réponse atypique, à savoir la pseudoprogression (PsPD) et la réponse dissociée (DR).

Matériels et méthodes : Nous avons analysé les données de 109 patients issus de deux essais prospectifs portant sur des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) métastatique traités par des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI). Chaque patient a bénéficié d'une TEP au ^{18}F FDG au début de l'étude (TEP_{référence}), après 7 semaines (TEP_{intermédiaire 1}) et, si la clinique le permettait, après 3 mois de traitement (TEP_{intermédiaire 2}). L'étude a été conçue afin de pouvoir poursuivre l'immunothérapie même en cas de progression tumorale sur la TEP_{intermédiaire 1}. La réponse tumorale a été évaluée en utilisant les critères PERCIST auxquels nous avons ajouté la définition de deux profils de réponses atypiques : la pseudo-progression (PsPD) définie par une réponse ou une stabilité selon les critères PERCIST après une progression initiale, et la réponse dissociée (DR) caractérisée par la coexistence de lésions en réponse et de lésions en progression. Le pronostic à long terme de chaque profil a été comparé en termes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS).

Résultats : La médiane de survie globale est de 21 mois [1-66] et la médiane de survie sans progression est de 9 mois [1-66]. Sur la TEP_{intermédiaire 1}, 39.5% des patients avaient une réponse complète/partielle ou une maladie stable alors que 60.5% (66/109) des patients avaient une progression métabolique selon les critères PERCIST (OS médiane NA vs 15 mois, PFS médiane NA vs 5 mois). Parmi les patients en progression sur la TEP_{intermédiaire 1}, environ la moitié d'entre eux ont ensuite présenté une réponse atypique : 23% (N=15) ont eu une réponse métabolique complète, partielle ou stable, traduisant à posteriori une pseudoprogression et 18.5% (N=12) ont présenté une réponse dissociée. Les 58.5% restants (N=38) ont de nouveau progressé, traduisant une progression confirmée. Il n'y avait pas de différence de pronostic statistiquement significative entre les patients en PsPD et ceux en DR (OS : 27 vs 29.5 mois, $p=1$; PFS : 17 vs 12 mois, $p=0.2$, respectivement). Les patients avec une réponse atypique sur la TEP_{intermédiaire 2} avaient un pronostic significativement meilleur que celui des patients en progression confirmée (OS : 29 vs 9 mois, $p<0.02$; PFS : 16 vs 2 mois, $p<0.001$, respectivement), mais pire que celui des patients en réponse métabolique maintenue sur 2 examens successifs ($p<0.001$). A partir de ces trois profils de réponse de pronostic différent, nous avons défini les critères wsPERCIST.

Conclusion : La TEP au ^{18}F FDG permet une évaluation précoce de la réponse à l'immunothérapie. En considérant les schémas de réponse atypique observés après une progression initiale, 3 sous-groupes de pronostics distincts peuvent être individualisés sur la TEP_{intermédiaire 2} : la réponse métabolique maintenue, la réponse atypique et la progression confirmée. Les critères wsPERCIST (« wait and see ») proposés permettent ainsi d'affiner la stratification pronostique des critères PERCIST habituels et d'éviter une surestimation des patients résistants à l'immunothérapie.