



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude des performances et de la valeur pronostique de la TEP TDM au
18F-FDG dans l'évaluation précoce de la réponse au NIVOLUMAB chez
83 patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules**

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2019 à 16 heures
au Pôle Recherche

par Pauline DEBRUYNE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur D. HUGLO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur F. SEMAH

Monsieur le Professeur A. CORTOT

Monsieur le Docteur G. PETYT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur D. BELLEVRE

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ADK : adénocarcinome

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CE : carcinome épidermoïde

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

FDG : Fluorodesoxyglucose

HAS : Haute autorité de santé

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITK : Inhibiteur de la tyrosine kinase

HR : Hazard Ratio

MIP : maximum intensity projection

MTV : Metabolic Tumoral Volume

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD1 : programmed death 1

PDL1 : programmed death-ligand 1

PERCIST : PET Evaluation Response Criteria in Solid Tumors

PS : performans status

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

SUV : Standard Uptake Value

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TLG : Total Lesion Glycolysis

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	9
INTRODUCTION.....	11
I. CANCER DU POUMON.....	11
1) EPIDEMIOLOGIE.....	11
2) FACTEURS DE RISQUE.....	12
3) ANATOMOPATHOLOGIE.....	13
4) PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE.....	15
a. <i>Circonstances de découverte.....</i>	<i>15</i>
b. <i>Diagnostic positif.....</i>	<i>16</i>
c. <i>Bilan d'extension.....</i>	<i>18</i>
5) STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE NON A PETITES CELLULES (CBNPC) 25	
a. <i>Stades I et II cliniques, opérables et résécables.....</i>	<i>26</i>
b. <i>Stades I et II cliniques inopérables et ou non résécables.....</i>	<i>28</i>
c. <i>Formes cliniques localement avancées (stades cliniques IIIA, IIIB, IIIC).....</i>	<i>28</i>
d. <i>Formes métastatiques - stade IV.....</i>	<i>29</i>
e. <i>Patients oligométastatiques.....</i>	<i>35</i>
6) LES DERNIERES EVOLUTIONS DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CBNPC.....	35
II. PD-1, PD-L1 ET ANTI PD-1.....	38
1) SYSTEME IMMUNITAIRE ET « CHECKPOINTS IMMUNOLOGIQUES ».....	38
2) FONCTIONS ET EXPRESSION DE LA PROTEINE PROGRAMMED DEATH-1 : PD-1.....	39
3) LE PDL-1 , LIGAND DE PD-1.....	41
4) BLOCAGE DE LA VOIE PD-1 / PDL-1.....	42
III. LA TEP TDM AU 18 FDG.....	44
1) EMISSION DU POSITON ET PHENOMENE D'ANNIHILATION.....	45
2) LA DETECTION DES PHOTONS.....	47
3) LIMITES.....	48
a. <i>Phénomène d'atténuation.....</i>	<i>48</i>
b. <i>Diffusion Compton.....</i>	<i>50</i>
c. <i>Effet de volume partiel.....</i>	<i>51</i>
d. <i>Facteurs physiologiques.....</i>	<i>52</i>
4) LES PARAMETRES METABOLIQUES MESURES.....	53
a. <i>Standard Uptake Value (SUV).....</i>	<i>53</i>
b. <i>Volume tumoral métabolique (MTV).....</i>	<i>55</i>
c. <i>Glycolyse lésionnelle totale (TLG).....</i>	<i>55</i>
IV. INDICATIONS DE LA TEP 18-FDG DANS LE CANCER DU POUMON.....	56
1) NODULE PULMONAIRE SOLITAIRE.....	57
2) TEP TDM AU 18FDG ET BILAN D'EXTENSION INITIAL DU CBNPC.....	58
a. <i>Bilan d'extension initial régional. N staging.....</i>	<i>58</i>
b. <i>Bilan d'extension initial à distance. M staging.....</i>	<i>60</i>
3) TEP TDM AU 18 FDG ET EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE.....	62
4) TEP TDM AU 18 FDG ET RECHERCHE DE RECIDIVES.....	63
5) TEP TDM AU 18 FDG ET RADIOTHERAPIE : RT PLANNING.....	65

MATERIEL ET METHODE	67
I. LES PATIENTS	67
II. TEP TDM AU 18F-FDG	68
III. RCP	70
IV. ANALYSE STATISTIQUE	72
RESULTATS	73
I. LES PATIENTS	73
II. TEP TDM AU 18FDG	75
1) CARACTERISTIQUES DES EXAMENS TEP	75
2) ANALYSES DES RESULTATS DE LA RCP A 4 INJECTIONS	76
a. <i>en fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation</i>	76
b. <i>en fonction des résultats quantitatifs (Δ TLG et Δ MTV) de la TEP de réévaluation</i>	77
3) ANALYSES DES RESULTATS DE LA RCP FINALE	80
a. <i>En fonction des paramètres épidémiologiques</i>	81
b. <i>en fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation</i>	82
c. <i>En fonction des résultats quantitatifs (ΔTLG et Δ MTV) de la TEP de réévaluation</i>	83
4) ANALYSES DE LA SURVIE SANS PROGRESSION	85
a. <i>En fonction des paramètres épidémiologiques des patients</i>	85
b. <i>En fonction des résultats de la RCP 4 injections</i>	85
c. <i>En fonction des résultats de la RCP finale (à 4 ou 6 injections)</i>	86
d. <i>En fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation</i>	87
e. <i>En fonction des résultats quantitatifs (MTV et TLG burden) de la TEP initiale</i>	89
f. <i>En fonction des résultats quantitatifs (ΔTLG et ΔMTV) de la TEP de réévaluation</i>	89
5) ANALYSES SUR LA SURVIE GLOBALE (SG)	92
a. <i>En fonction des paramètres épidémiologiques des patients</i>	92
b. <i>En fonction des résultats de la RCP 4 injections</i>	92
c. <i>En fonction des résultats de la RCP finale (à 4 ou 6 injections)</i>	94
d. <i>En fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation</i>	97
e. <i>En fonction des résultats quantitatifs (MTV et TLG burden) de la TEP initiale</i>	99
f. <i>En fonction des résultats quantitatifs (ΔTLG et ΔMTV) de la TEP de réévaluation</i>	99
6) ANALYSES SUR LE SOUS-GROUPE DES PSEUDO-PROGRESSEURS.....	102
DISCUSSION	105
I. LES DONNEES DE LA LITTERATURE	105
II. CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES	107
III. DISCUSSION SUR LES RESULTATS DE L'ETUDE	108
1) VALEUR PRONOSTIQUE DE LA TEP INITIALE ET DE REEVALUATION	108
2) CHEZ LES PATIENTS REPONDEURS	109
3) CHEZ LES PATIENTS NON REPONDEURS.....	110
4) CHEZ LES PSEUDOPROGRESSEURS.....	112
CONCLUSION	115
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	116
ANNEXES	121

INTRODUCTION

I. Cancer du poumon

1) Epidémiologie

Les cancers du poumon et du sein chez la femme, sont les principaux cancers dans le monde en terme de nombre de nouveaux cas. On estime à environ 2,1 millions le nombre de diagnostics de chacun de ces cancers en 2018, ce qui représente environ 11,6% du fardeau total de l'incidence du cancer (1).

En 2017 en France, le cancer du poumon occupe selon les données de l'institut national du cancer (INCA) le 2^{ème} rang chez l'homme et le 3^{ème} rang chez la femme des tumeurs les plus fréquentes avec respectivement environ 32 260 et 16 849 nouveaux cas par an.

Entre 2005 et 2012 alors que l'incidence du cancer du poumon est globalement stable chez l'homme (- 0,3% par an en moyenne) et que la mortalité est en diminution (-2,2% par an en moyenne), l'évolution de l'incidence chez la femme est toute autre. En effet, chez la femme les taux d'incidence comme de mortalité sont en nette progression avec respectivement + 5,4 % et + 4,6 % par an en moyenne.

L'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme (2).

Le cancer du poumon est aussi responsable du plus grand nombre de décès dans le monde (1,8 million de décès, soit 18,4% du total), en raison de son mauvais pronostic (1).

Avec 30 991 décès estimés en 2017 (20 815 hommes et 10 176 femmes) le cancer du poumon en France se situe au premier rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme.

Le pronostic du cancer du poumon reste sombre avec une survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge de 17%. L'âge médian au moment du décès est de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme (3).

Le paradoxe de ce cancer est qu'il représente un problème majeur de santé public par sa fréquence et son pronostic sombre alors qu'il est accessible à la prévention primaire, puisque son principal facteur de risque, le tabac, est clairement identifié et évitable.

Il n'y a pas de recommandation pour le dépistage du cancer pulmonaire actuellement en France.

2) Facteurs de risque

Le tabac constitue de loin la première cause de cancer du poumon.

En effet 90% des cancers pulmonaires sont dus au tabagisme actif et 25% des cancers pulmonaires chez les non-fumeurs sont dus au tabagisme passif. (4)

Les facteurs de risque les plus importants en termes de carcinogénèse sont l'âge de début du tabagisme (précocité) et sa durée (5).

La notion de paquet année n'est cependant pas un bon évaluateur du risque puisque la quantité de tabac augmente le risque de développer un cancer avec un facteur à la puissance 2, alors que la durée d'exposition le multiplie avec un facteur à la puissance 4.

Il n'est donc pas équivalent de fumer 10 cigarettes par jour pendant 20 ans (10 PA) que 20 cigarettes par jour pendant 10 ans (10 PA).

Après l'arrêt du tabac, le risque décroît mais ne revient jamais au niveau du non-fumeur.

Par ailleurs, les carcinogènes professionnels ont un rôle souvent sous-estimé en raison du facteur confondant que représente le tabagisme. Dans près de 15% des cancers pulmonaires, une exposition professionnelle/environnementale peut être retrouvée. Sont notamment clairement établis à ce jour comme des facteurs de risque du cancer pulmonaire: l'amiante, les radiations ionisantes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, certains composés métalliques, les microparticules de gaz d'échappement des moteurs diesel.

Les professions concernées sont nombreuses, justifiant une enquête professionnelle systématique lors de tout diagnostic de cancer pulmonaire (6).

Des prédispositions génétiques jouent vraisemblablement un rôle car seuls 10 à 20 % des fumeurs développent un cancer au niveau pulmonaire (7).

En revanche le sexe n'est plus considéré comme étant un facteur de risque.

3) Anatomopathologie

La répartition des différents types histologiques se modifie avec le temps. On notera par exemple que le type épidermoïde est devenu moins important que les adénocarcinomes notamment dans les pays occidentaux. Cette évolution se remarque surtout vers la fin des années 1990, du fait de la modification des habitudes de consommation du tabac et de la composition des cigarettes (les femmes et les jeunes se sont davantage tournés vers les

cigarettes avec filtres estampillées « light » et « ultra-light » apparues dans les années 1980) (8).

Par ailleurs, le concept de médecine personnalisée, où les décisions thérapeutiques reposent sur les caractéristiques histologiques et génétiques spécifiques de la tumeur du patient, constitue l'un des progrès les plus marquants de la dernière décennie en matière de diagnostic et de traitement du cancer du poumon. Cela a donné une nouvelle importance aux pathologistes de classer davantage le CBNPC dans des sous-types pathologiques spécifiques.

Ainsi, la classification 2015 des tumeurs du poumon, de la plèvre, du thymus et du cœur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis en vigueur de nombreux et importants changements par rapport à la classification de l'OMS de 2004. Les changements les plus significatifs de cette édition concernent l'utilisation de l'immunohistochimie tout au long de la classification et un nouvel accent mis sur les études génétiques, en particulier l'intégration de tests moléculaires permettant de personnaliser les stratégies de traitement des patients atteints d'un cancer du poumon (9).

En raison de nombreuses différences notamment pronostiques et thérapeutiques on distingue schématiquement selon cette classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2015, deux grandes catégories de cancers pulmonaires :

- les carcinomes dits « non-à petites cellules » (CBNPC) qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire des voies respiratoires larges, moyennes et des alvéoles pulmonaires. Ces CBNPC représentent près de 85% des cancers pulmonaires. Les formes les plus fréquentes sont : les

adénocarcinomes au premier plan suivis des épidermoïdes (kératinisants, non kératinisants et basaloïdes), les tumeurs neuroendocrines et les carcinomes à grandes cellules restreints aux tumeurs dépourvues de signes de différenciation claire morphologique ou immuno-histochimique (phénotypique) (9)

- les carcinomes dits « à petites cellules » (non traités dans ce travail) représentent environ 15% des cancers pulmonaires et regroupent plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultra-structurales communes, dont en particulier la présence de granules neurosécréteurs et une importante activité mitotique.

Les autres types histologiques, non carcinomateux (tumeurs mésoenchymateuses, tumeurs lymphohistiocytaires, tumeurs d'origine ectopique) représentent moins de 1 % des cas.

4) Prise en charge diagnostique

a. Circonstances de découverte

A un stade précoce, les patients sont fréquemment asymptomatiques ou présentent des symptômes peu évocateurs, en particulier chez un fumeur ou ancien fumeur, tel que la toux, la dyspnée, l'hémoptysie, l'altération de l'état général ce qui explique l'important retard diagnostique.

En effet, plus des $\frac{3}{4}$ des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique.

Une vigilance accrue doit être portée sur des signes cliniques témoignant d'un envahissement locorégional assez avancé : le syndrome cave supérieur, la dysphonie, la

douleur thoracique, le syndrome de Pancoast Tobias, les infections respiratoires basses récidivantes (10).

Environ 20% des patients présentent des syndromes paranéoplasiques au moment du diagnostic dont l'hippocratisme digital (le plus fréquent), l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie, l'hyponatrémie, la fièvre au long cours, et les neuropathies périphériques (11).

L'examen clinique est orienté en fonction des plaintes du patient ainsi que de l'évolution tumorale connue du cancer broncho-pulmonaire sur le plan loco-régional et plus à distance : examen des aires ganglionnaires (notamment sus-claviculaires), examen neurologique, osseux et abdominal.

La présence d'adénopathie(s) sus-claviculaire(s) lors de l'examen des aires ganglionnaires fait directement passer la maladie au stade N3 de la classification TNM, rendant le patient inopérable. La biopsie à l'aiguille fine d'adénopathies peut être un moyen simple d'obtenir un diagnostic histologique rapide.

L'index d'activité chiffré à l'aide d'échelles spécifiques (telles que celle de l'OMS ou de Karnofsky) est un facteur pronostique clinique intéressant, retrouvé dans de nombreuses études.

b. Diagnostic positif

- Bilan biologique

Le dosage de marqueurs tumoraux sériques n'est pas recommandé. En effet, aucun marqueur spécifique biologique n'existe à ce jour pour le cancer broncho-pulmonaire.

- Bilan morphologique

Devant tout signe d'appel, notamment chez un fumeur, une radiographie thoracique de face et de profil doit être réalisée en première intention.

Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire.

Ainsi, en cas de radiographie anormale ou en cas de forte suspicion clinique malgré une radiographie négative, une tomodensitométrie thoracique doit être réalisée en urgence.

La tomodensitométrie thoracique est un outil de base pour le diagnostic et la stadification TNM du cancer pulmonaire.

Idéalement réalisée avec injection de produit de contraste iodé (en l'absence de contre-indication), avec des coupes abdominales hautes (bilan hépatique et surrénalien) et avant la bronchoscopie (orientation topographique des prélèvements) (12), elle apporte des précisions sur la lésion tumorale primitive : sa topographie ; sa localisation centrale ou périphérique ; son aspect systématisé, rétractile ou non rétractile ; ses rapports avec les structures avoisinantes.

- Confirmation diagnostique : bilan histologique

Le choix de la technique diagnostique est directement fonction de la localisation de la lésion. Les lésions centrales (1^{er} tiers du thorax autour de la carène) sont habituellement accessibles en fibroscopie bronchique, tandis que les lésions périphériques (tiers périphérique) sont en général accessibles en ponction trans-pariétale à l'aiguille fine ou, à défaut, en vidéo-thoracotomie exploratrice. Pour les lésions intermédiaires (tiers central), la technique d'abord est à discuter au cas par cas.

En cas d'adénopathie(s) au contact de la trachée, un abord ganglionnaire à l'aiguille fine sous fibroscopie, écho-endoscopie ou médiastinoscopie peut être réalisé.

Avec l'émergence des thérapies ciblées et de l'immunothérapie pour la prise en charge des cancers non à petites cellules, des examens complémentaires sur la tumeur tels que la recherche de l'expression de PD-L1 sont également réalisés.

L'Institut National du Cancer en collaboration avec la Société française de pathologie mentionne que l'examen anatomopathologique doit renseigner des données minimales (15), notamment :

- le type histologique de la tumeur :
 - cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC),
 - cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ;
- le sous-type histologique pour les CBNPC chaque fois que possible : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, tumeurs neuroendocrines, (cf chapitre antérieur)
- en cas de CNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique, l'examen anatomopathologique doit également rechercher une mutation du gène EGFR12 (dont la présence est une indication à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR)
- des analyses complémentaires à la recherche de bio marqueurs peuvent être effectuées dans le cadre du programme INCa 2011 (expression de PD-L1, translocation ou inversion du gène codant pour l'EML4-ALK ou encore recherche de mutations KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA) (cf chapitre sur les traitements systémiques).

c. Bilan d'extension

Il permet d'évaluer l'extension de la tumeur sur le plan local, régional et plus à distance.

Il regroupe des données résultant de l'examen clinique et des bilans biologiques, morphologiques et histologiques avec principalement :

- le scanner thoracique associé à des coupes abdominales hautes renseigne sur le statut « T » de la classification TNM des cancers broncho-pulmonaires en précisant la taille de la tumeur, l'extension par contiguïté aux organes de voisinage (plèvre, médiastin, bronches, péricarde, diaphragme, gros vaisseaux, trachée, œsophage, corps vertébral,...).

Il apporte également des précisions sur le staging ganglionnaire « N » en mesurant le petit axe des ganglions (valeur de positivité $\geq 10\text{mm}$) avec une sensibilité d'environ 57% et une spécificité de 75% (13).

Le scanner permet par ailleurs de renseigner sur le statut « M » avec la recherche de métastases à distance notamment pleurales, pulmonaires, surrenaliennes, hépatiques, costales et vertébrales.

- L'imagerie par résonance magnétique a peu d'indications pour le diagnostic à l'étage thoracique hormis de préciser certains envahissements pariétaux complexes chez des patients opérables (tumeurs de l'apex, tumeurs aux confins du diaphragme) (14).

Ensuite, en cas de tumeur jugée accessible à un traitement loco-régional, d'autres examens morphologiques sont recommandés :

- le scanner cérébral injecté ou l'IRM à la recherche de lésion(s) cérébrale(s), est recommandé.

- Le TEP-TDM au 18 FDG est recommandée dans le bilan d'extension initial des cancers broncho-pulmonaires, notamment pour le staging ganglionnaire « N » et la recherche de lésions viscérales extra-cérébrales.

En cas de tumeur métastatique d'emblée au scanner thoracique ou cérébral, la TEP-TDM n'est pas indiquée. Le détail de ses performances sera développé dans le chapitre suivant.

- Les indications de l'IRM autre que thoracique et cérébrale seront à discuter au cas par cas en fonction des points d'appel clinico-morphologiques.
- L'échographie transoesophagienne et les explorations chirurgicales (médiastinoscopie, thoracotomie exploratrice) peuvent parfois contribuer à l'évaluation TNM du cancer broncho-pulmonaire. Leurs indications sont là encore à discuter au cas par cas en fonction du reste du bilan clinico-morphologique.
- Sur le plan biologique, un bilan standard et aspécifique est réalisé afin de rechercher des arguments pour un syndrome paranéoplasique et des localisations secondaires (bilan hématologique, bilan hépatique, calcémie, natrémie, kaliémie, ...).

Résumé des principales recommandations de prise en charge diagnostique du CBNPC	
-	en cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoracique doit être réalisé
-	en cas d'adénomégalies médiastinales au scanner (> 1,5 cm petit axe), des explorations complémentaires sont utiles
-	pour les patients opérables avec tumeur résécable, une TEP est recommandée
-	pour les patients relevant d'une radiothérapie curative une TEP est recommandée
-	en cas de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP, une confirmation histocytologique est recommandée
-	une IRM thoracique est recommandée pour préciser une atteinte vasculaire ou pariétale suspectée au scanner
-	en cas de suspicion de maladie oligo-métastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histocytologique. Le dossier devra être systématiquement présenté en RCP
-	plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, en cas d'adénomégalies au scanner thoracique et/ou fixant à la TEP et en l'absence de diffusion métastatique : <ul style="list-style-type: none"> ▪ la médiastinoscopie (ou autre exploration chirurgicale du médiastin), qui est la méthode de référence pour explorer les chaînes ganglionnaires, ▪ les ponctions trans-bronchiques et/ou œsophagiennes sous échographie
-	les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic, suivi et pronostic des cancers bronchiques
-	l'utilisation de score gériatrique est recommandée pour les patients de plus de 70 ans (aucun score validé en oncologie thoracique), avec si besoin une évaluation gériatrique complémentaire

Tableau 1 : recommandations de prise en charge diagnostique du CBNPC

Au terme de ces bilans, il est possible de préciser la taille et l'envahissement locorégional de la tumeur (T), le staging ganglionnaire (N), et la présence ou non de métastases thoraciques et extra-thoraciques.

L'ensemble permettant de classer les tumeurs selon les critères de la 8^{ème} édition de la classification TNM du cancer pulmonaire (tableau 1), et selon la stadification de l'IASCL (8^{ème} édition de 2016) qui apporte un marqueur pronostic supplémentaire (tableau 2) (16).

	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Tableau 2 : classification TNM du cancer du poumon, 8ème édition de la IASLC

Remarques :

La classification TNM est une classification clinique.

En post-opératoire, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Tableau 3 : classification par stade du cancer pulmonaire, 8ème édition de l'IASLC

5) Stratégie thérapeutique dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC)

Le bilan d'extension décrit ci-dessus doit dater de moins de 6 semaines avant l'initiation du traitement.

Les différentes options thérapeutiques dépendent du stade de la maladie, des caractéristiques de la tumeur, du contexte (âge, comorbidités, état général du patient) mais aussi du projet thérapeutique du patient.

En effet, les patients doivent être informés sur les modalités, les bénéfices et effets indésirables de toutes les options thérapeutiques possibles et adaptées à leur situation.

La stratégie thérapeutique est ensuite définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

	Tnm	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie ou thérapie ciblée
Stade IA	T1 N0	☒		
Stade IB	T2 N0	☒		○
Stade II	T1,2 N1 T3 N0	☒	○	☒
Stade I ou II Non opérable			☒	○
Stade IIIA	T3 N1	☒	○	○
	T1,3 N2	○	○	○
	T4 N0,1		☒	☒
Stade IIIB	Tous T, N3		☒	☒
	T4, N2		☒	☒
Stade IV ⁵	Tous T, N, M1			☒

☒ Modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication) ;

○ Selon les situations : peut être parfois envisagée, en association au traitement de référence.

Tableau 4: modalités de traitement en fonction du stade du CBNPC

a. Stades I et II cliniques, opérables et résécables

Réalisée chez environ 25% des patients, la résection chirurgicale reste aujourd'hui le traitement curatif le plus cohérent et le plus efficace (17).

La technique chirurgicale sera discutée en fonction du volume de la tumeur, de sa topographie, de ses éventuelles extensions loco-régionales, ainsi qu'en fonction de l'état général du patient (co-morbidités, fonction cardiaque et respiratoire) (18).

L'exérèse anatomique peut être une pneumonectomie, une segmentectomie, mais le plus souvent, il s'agit d'une lobectomie associée à un curage ganglionnaire péri-bronchique et médiastinal (18).

L'étendue de la résection vise à obtenir une résection carcinologique (exérèse sans effraction tumorale et en marges saines) confirmée par l'analyse histologique de la pièce opératoire (R0).

Résection R	Définition
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines.
R1	Marges histologiquement non saines. Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place.

Tableau 5 : définition des différentes marges de résections chirurgicales

La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces.

Une chimiothérapie pré-opératoire peut être proposée chez certains patients après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- En cas d'exérèse incomplète avec résidu macroscopique (R2), l'association d'une chimio-radiothérapie est indiquée (comme pour un cancer localement avancé).

Si le résidu apparaît microscopique (R1) un traitement complémentaire est licite et sera à discuter en concertation multidisciplinaire : soit la reprise chirurgicale si elle est possible, soit la radiothérapie, suivant l'état clinique et fonctionnel du patient.

En revanche, si il s'agit d'un simple carcinome in situ aux alentours de la tranche de section ou si l'exérèse est limitée une simple surveillance est requise.

- En cas de staging ganglionnaire pN0- N1- N2

Pour les stades pI, la chimiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée en dehors d'essai thérapeutique.

En revanche, pour les stades pII et pIII, la chimiothérapie adjuvante chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée.

Un protocole contenant du cisplatine et de la vinorelbine est privilégié.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'une radiothérapie post-opératoire pour les patients de stades pN0 et pN1 (19).

Une radiothérapie médiastinale post-opératoire peut éventuellement être réalisée afin de diminuer le risque de rechute locale pour les stades IIIA N2 (20).

b. Stades I et II cliniques inopérables et ou non résécables

Environ 35% des patients présentent soit une maladie résécable (stade I, II et IIIA) mais sont jugés non opérables pour des raisons médicales soit une maladie de stade localement avancé et donc non résécable (stades IIIA, IIIB et IIIC) (70).

Si leur état général le permet, une radiothérapie à visée curative est recommandée.

Pour les stades IIIB, l'indication de chimiothérapie associée à la radiothérapie sera discutée en RCP.

Remarques :

- Si l'obtention d'un diagnostic histologique n'est pas réalisable, une radiothérapie peut être discutée en RCP en cas de lésion suspecte évolutive sur le scanner et hypermétabolique sur la TEP FDG.
- La réalisation d'une ablation thermique est une alternative possible pour les tumeurs de taille inférieure à 3 cm.

c. Formes cliniques localement avancées (stades cliniques IIIA, IIIB, IIIC)

L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.

Sauf quelques exceptions, les stades IIIB et IIIC sont jugés inopérables.

En revanche, pour les patients de stades IIIA la réalisation d'un traitement chirurgical peut être envisagée si les adénopathies sont en totalité jugées résécables.

Tous les dossiers doivent être discutés en RCP pour déterminer la stratégie optimale (séquence traitement systémique et traitement local).

❖ Stades III A résécables et opérables

Une chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire médiastinal complet associée à une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de cisplatine est recommandée.

En cas d'exérèse chirurgicale incomplète, une radiothérapie post-opératoire doit être systématiquement discutée en RCP. La radiothérapie préopératoire n'a quant à elle pas d'indication.

❖ Stades IIIB, IIIC et IIIA non résécables ou non opérables

L'association d'une radio-chimiothérapie est actuellement recommandée (concomitante ou séquentielle en fonction de l'état général du patient) (72). La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associée à une radiothérapie à une dose de 66 Gy.

L'utilisation du durvalumab pendant 12 mois et débutant dans les 1 à 6 semaines après la fin de la du traitement par chimio-radiothérapie concomitante est possible dans le cadre d'une ATU.

En effet, l'essai randomisé PACIFIC (73), a su démontré l'importante efficacité du durvalumab en terme de survie sans progression mais également en terme de réduction du risque métastatique dans cette indication.

Il est cependant intéressant de souligner le fait que ces résultats ne peuvent être transposés aux autres anti-PD1 disponibles et que ces derniers n'ont aucune place dans cette indication à l'heure actuelle.

d. Formes métastatiques - stade IV

Un traitement local ne pouvant être réalisé, ces patients relèvent ainsi d'un traitement systémique exclusif.

Il existe à ce jour trois types de traitements systémiques : la chimiothérapie, l'immunothérapie et la thérapie ciblée (70).

La chimiothérapie consiste en l'administration intraveineuse d'agents cytotoxiques et permet d'augmenter la durée et la qualité de vie des patients. Elle est à base de sels de platine pour les patients PS 0-1 et adaptée pour les patients PS 2 ou âgés de plus de 70 ans.

L'immunothérapie repose sur des molécules levant l'inhibition des lymphocytes T CD8 par les tumeurs et qui sont administrées par voie intraveineuse (cf infra).

La thérapie ciblée consiste en l'administration de molécules qui ciblent spécifiquement des protéines exclusivement (ou anormalement fortement) exprimées sur les cellules tumorales ou modifiées dans les cellules tumorales (en cas de mutation par exemple).

La plupart des thérapies ciblées sont administrées par voie orale, mais certaines se donnent par voie intraveineuse (cf infra).

Le choix de la thérapie systémique dépend de plusieurs facteurs dont notamment : l'indice de performance (PS), l'âge, le type histologique (CE versus non CE), la présence d'anomalie moléculaire actionnable et le degré d'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales.

Une recherche :

- de l'expression de PDL1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les carcinomes non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique, et donc sur toute biopsie (71).

Seuil de positivité (cellules tumorales)	Pourcentages de cas positifs
≥ 1%	50 à 70%
≥ 5%	30 à 40%
≥ 50%	20 à 30%

Tableau 6 : expression de PDL1 en immunohistochimie

-d'altérations moléculaires sur les prélèvements histo-cytologiques doit systématiquement être demandée en cas de cancer non épidermoïde de stade avancé et en cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs de stade avancé. Les altérations moléculaires actionnables habituellement recherchées sont : EGFR, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), et HER2 (mutations) et les translocations ALK et ROS 1 (21).

❖ En présence d'altération moléculaire

Dans ces cas de figure (mutation d'EGFR , réarrangement de ALK ou ROS1 , mutation de BRAF), une thérapie ciblée spécifique est alors recommandée.

Ces patients sont généralement traités par des ITK par voie orale. En fonction des anomalies et des traitements ciblés, on peut atteindre des taux de réponse jusqu'à 80 % chez ces malades. La médiane de survie globale est supérieure à deux ans.

Plus spécifiquement, pour les mutations activatrices d'EGFR, deux ITK de première génération (gefitinib et erlotinib), un ITK de deuxième génération (afatinib) et un ITK de troisième génération (osimertinib) ont l'AMM en première ligne (71).

Pour les réarrangements d'ALK , un ITK de 1re génération (le crizotinib), un ITK de 2e génération (le ceritinib) et un ITK de 3e génération (l'alectinib) ont l'AMM en première ligne (71).

En effet, l'ensemble des molécules citées ci-dessus ont su démontrer dans de nombreuses études une efficacité supérieure à la chimiothérapie de première ligne dans cette indication (74,75,76,77).

En cas de progression sous ITK avec mutation de l'EGFR ou réarrangements ALK, une nouvelle biopsie tumorale ou une analyse sanguine est conduite pour déterminer le mécanisme de résistance (78). En fonction de ce dernier, le traitement qui sera proposé reposera soit sur un autre ITK, soit sur une chimiothérapie.

Pour les tumeurs avec mutation BRAF V600E, un traitement par ITK associant dabrafenib et trametinib peut être proposé dès la première ligne ou alternativement en seconde ligne. Pour finir, le crizotinib a une AMM dès la première ligne en cas de tumeur avec réarrangement de ROS1.

❖ En l'absence d'altération moléculaire

- Pour les patients PS 0 ou 1
- en cas d'expression de PDL1 supérieure ou égale à 50 %, l'utilisation en première ligne d'une immunothérapie par pembrolizumab (200 mg en dose totale et unique), toutes les 3 semaines est recommandée suite aux résultats de l'essai KEYNOTE-024 (79).

- en cas d'expression de PDL1 inférieure à 50 % ou de contre-indication au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée.

Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (80,81).

Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3ème génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie (82).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en terme de survie globale avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (83); et de survie sans progression avec une chimiothérapie à base de cisplatine (84,85).

- Pour les patients PS 2 ou en cas de contre-indication au cisplatine

La chimiothérapie dans cette indication reste actuellement le standard.

Le pembrolizumab n'a pas encore été évalué chez les patients PS2 dans les essais cliniques, mais son AMM n'étant pas dépendante du PS, la décision de son utilisation en première ligne chez les patients PS2 avec une expression de PDL1 \geq 50% est une option à discuter en RCP.

- Chez les sujets âgés de plus de 70 ans

Une chimiothérapie est indiquée chez les patients de PS 0 à 2.

L'association de carboplatine et paclitaxel suivant un schéma hebdomadaire a su démontrer sa supériorité en termes de réponse, de survie par rapport à une monothérapie et est ainsi recommandée en première intention (86).

Le pembrolizumab peut également être proposé en cas d'expression de PDL1 \geq 50% et PS0-1.

❖ Traitements de lignes ultérieures

Si le patient progresse sous traitement de première ligne et si son état général est toujours conservé, plusieurs traitements de seconde ligne peuvent être réalisés (71). Le choix dépend alors des traitements reçus préalablement et des caractéristiques de la lésion tumorale.

Les principaux traitements de seconde et de troisième lignes utilisés sont :

- l'immunothérapie par nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab ;
- la monochimiothérapie par pemetrexed, docetaxel ;
- les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR : erlotinib.

Remarque : après immunothérapie de première ligne, il est recommandé d'utiliser en seconde ligne les protocoles de chimiothérapies à base d'un doublet avec un sel de platine. Hors essai clinique, il n'est pas recommandé de proposer une nouvelle immunothérapie en seconde ligne chez les patients en ayant déjà reçue une.

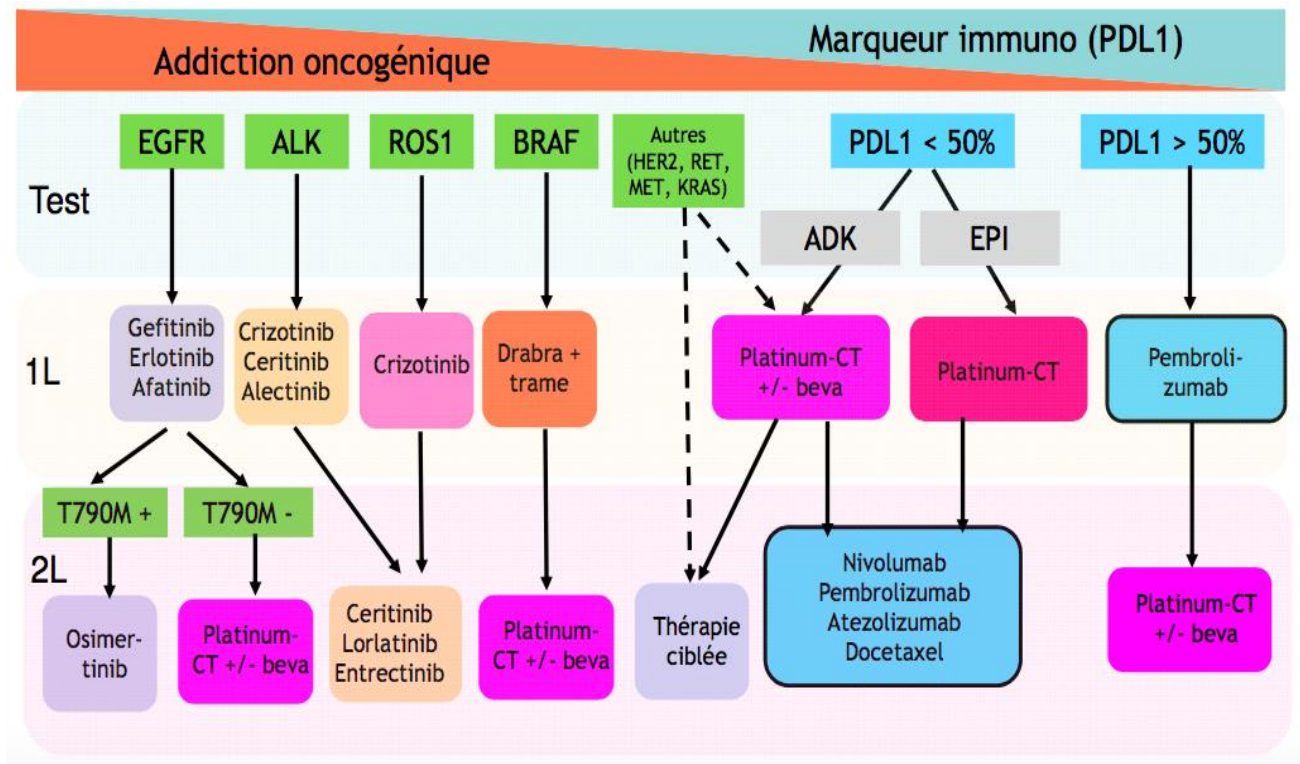


Figure 1 : arbre décisionnel du traitement des CBNPC de stade IV

e. Patients oligométastatiques

Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multimétastatiques (87).

La stratégie de prise en charge doit être établie en RCP.

En règle générale, le traitement de ces patients comprend une chimiothérapie (+/- maintenance associée) et/ou un traitement local.

6) Les dernières évolutions de l'immunothérapie dans le CBNPC

- En première ligne

Comme vu ci-dessus, depuis 2017, chez les patients métastatiques ne présentant pas d'altération moléculaire mais ayant une expression de PDL1 $\geq 50\%$, l'utilisation en première ligne d'une immunothérapie par pembrolizumab est recommandée suite aux résultats de l'essai KEYNOTE-024 (79).

Essai KEYNOTE 024 (pembrolizumab vs chimiothérapie en première ligne des CBNPC). PD-L1 + > 50%

Objectif principal : SSP

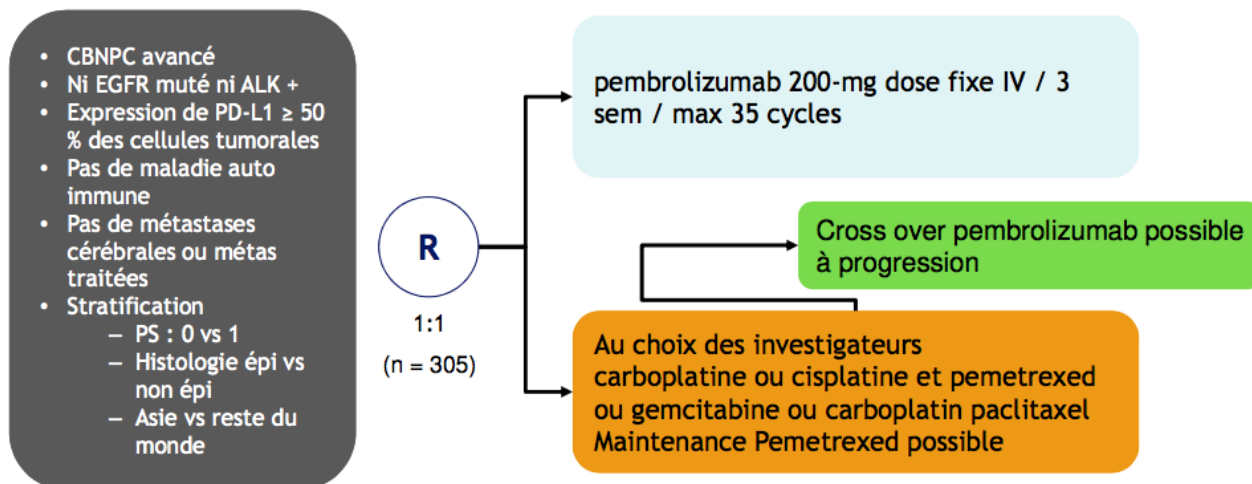


Figure 2 : essai KEYNOTE 024

Par ailleurs, depuis 2019 se pose la question d'une adjonction systématique du pembrolizumab à la chimiothérapie en première ligne chez les patients ayant une expression de PDL1 < 50% (88).

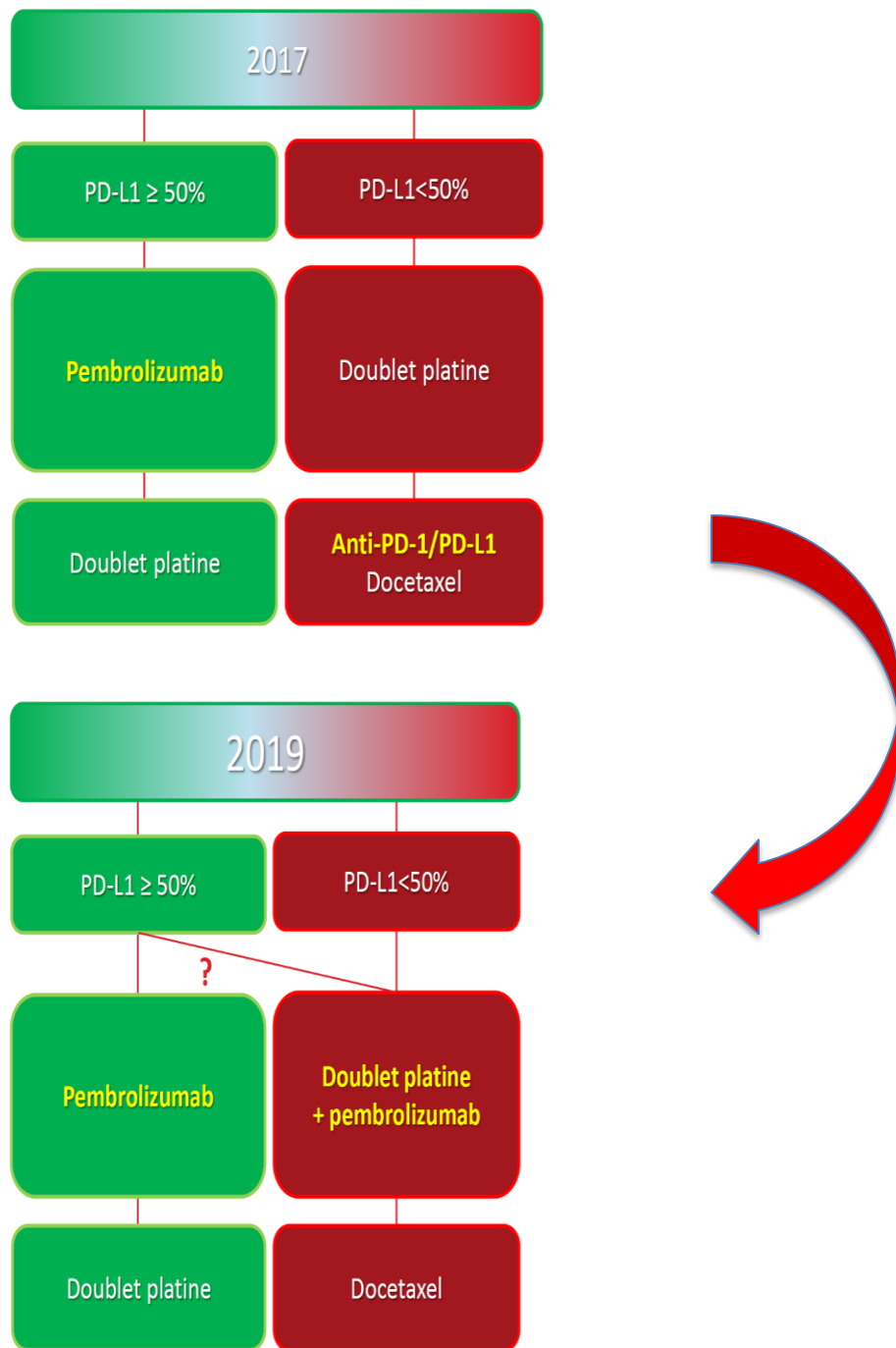


Figure 3 : évolution rapide des recommandations de l'immunothérapie

- En ligne ultérieure

Le nivolumab, le pembrolizumab et l'atezolizumab ont tout trois l'AMM en seconde ligne (ou plus) dans le CBNPC métastatique.

	Nivolumab OPDIVO	Pembrolizumab KEYTRUDA	Atezolizumab TECENTRIQ
Histologie	2 essais, SCC et ADK	1 essai, SCC et ADK	1 essai, SCC et ADK
Expression de PD-L1	Pas de sélection	≥1%	Pas de sélection
AMM (EMA)	Oui	Oui	Oui

Tableau 7 : immunothérapie de seconde ligne

II. PD-1, PD-L1 et anti PD-1

Le système immunitaire joue un double rôle face au cancer : il cherche en partie à éliminer les cellules tumorales mais en contrepartie, il façonne également l'immunogénicité des tumeurs.

La cellule cancéreuse peut avoir la faculté de détourner le système immunitaire et ce notamment en inhibant l'activation des lymphocytes T.

Les immunothérapies anticancéreuses ont été développées afin de cibler les modulateurs de l'activation lymphocytaire appelés les checkpoints immunologiques.

1) Système immunitaire et « checkpoints immunologiques »

Le rôle du système immunitaire dans le développement et la progression des cellules cancéreuses a été évoqué depuis plus d'un siècle. Dans les années 1950 Burnet et Thomas décrivaient déjà le concept d'immunosurveillance mais ce sont les expériences menées chez la souris par Schreiber au cours de ces dix dernières années qui ont permis d'éclaircir le rôle essentiel du système immunitaire dans le cancer (59).

Le système immunitaire est doté de capacités pour éliminer la plupart des dangers qui agressent l'organisme telles que les cellules tumorales.

Pour qu'un lymphocyte spécifique d'un antigène tumoral élimine une cellule tumorale, il doit dans un premier temps être activé au niveau des organes lymphoïdes secondaires par les cellules présentatrices d'antigène puis dans un deuxième temps, au niveau du tissu périphérique afin d'acquérir ses fonctions effectrices vis à vis de la cellule tumorale.

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité situées à la surface des cellules présentatrices de l'antigène ou des cellules cancéreuses assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer.

Une fois activé, le lymphocyte T possède des mécanismes qui vont d'un côté permettre d'amplifier la réponse immunitaire et de l'autre côté de l'inhiber via des checkpoints immunologiques.

Ces molécules appelées « checkpoints immunologiques », ont été identifiées dès les années 1980 (60) et correspondent à un ensemble de voies inhibitrices du système immunitaire. Ces dernières étant indispensables au maintien de la tolérance du soi et à la modulation de la réponse immunitaire physiologique afin d'éviter une fonction excessive et donc néfaste sur les tissus sains (61).

2) Fonctions et expression de la protéine Programmed Death-1 : PD-1

Le PD-1, protéine de la mort cellulaire programmée, fait partie de ces « checkpoints immunologiques » et régule donc négativement la réponse immunitaire.

Son nom Programmed Death-1 vient de l'identification de son gène (PDCD1) par Ishida et al. comme un gène surexprimé dans les hybridomes T murins mourant par apoptose (62).

Après activation du lymphocyte puis interaction avec ses différents ligands, le domaine ITSM (immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif) de PD1 est phosphorylé permettant ainsi le recrutement des domaines SH2 des tyrosines phosphatases SHP2 et SHP1(63). Ce recrutement va ensuite entraîner la déphosphorylation des molécules effectrices du récepteur de l'antigène (T cell receptor = TCR).

Cette déphosphorylation a pour conséquence une inhibition des voies de signalisation PI3'Akt Ras MEK Erk elle-même responsable de l'inhibition de la progression du cycle cellulaire et de la prolifération cellulaire (64).

Les fonctions lymphocytaire T les plus touchées par l'activation de PD-1 sont la prolifération et la production d'interleukines 2 et de TNF alpha.

Des données plus récentes ont également montré que dans les cellules B et T le CD28 serait une cible préférentielle de SHP2, et qu'ainsi PD-1 régulerait le signal antigénique avec une régulation préférentielle de CD28 (65).

Le spectre d'expression de PD-1 est très large puisqu'il a été clairement identifié à la surface de nombreuses cellules lymphoïdes et myéloïdes tels que les lymphocytes T, les lymphocytes B, les cellules NK - NKT, les monocytes et macrophages.

Le PD-1 est donc exprimé de façon importante à la surface des lymphocytes infiltrant les cellules tumorales (TILs) dans de nombreux cancers.

La régulation de l'expression de PD-1, notamment à la surface des lymphocytes T, est induite d'une part par l'activation du récepteur de l'antigène mais aussi par des signaux indépendants tels que la production de cytokines (66).

3) Le PDL-1 , ligand de PD-1

La protéine PD-1 possède deux ligands identifiés : PDL1 (également appelé B7-H1 ou CD274) et PDL2 (B7-DC ou CD273).

A l'état physiologique, comme vu ci-dessus, les cellules T activées augmentent l'expression de PD-1 à leur surface, alors qu'au niveau des tissus les signaux de l'inflammation vont induire l'expression des ligands du PD-1, permettant ainsi de limiter l'activation des lymphocytes T et de limiter les dommages collatéraux qu'induirait une réponse immunitaire excessive.

Le problème étant que ce mécanisme d'inhibition peut être utilisé par certaines cellules tumorales afin d'échapper à l'action des lymphocytes. En effet, l'expression des ligands de PD-1 à la surface des cellules a été étudiée dans plusieurs types histologiques de tumeurs et ceux-ci se voient souvent surexprimés à la surface des cellules cancéreuses (68) soit par l'intermédiaire des signaux inflammatoires produits lors de la réponse immunitaire antitumorale, soit de façon innée par l'activation d'une voie de signalisation oncogénique (67).

Si la balance des signaux est en faveur de l'inhibition, le lymphocyte spécifique ne sera pas activé et ne sera pas en mesure de reconnaître et d'éliminer la cellule tumorale.

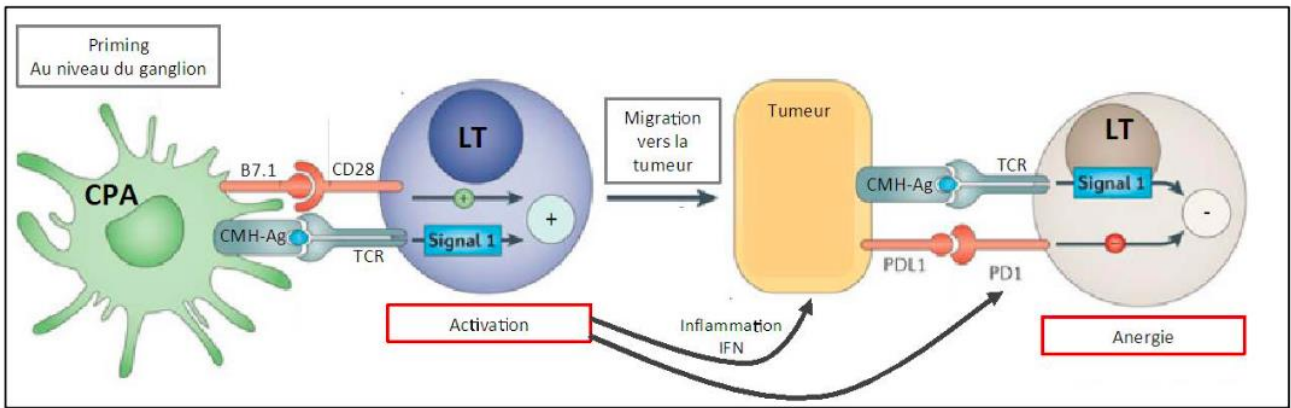


Figure 4 : mécanisme d'action de l'axe PD-1 / PDL-1 dans la résistance immunitaire adaptative d'après Pardoll et al. (69)

4) Blocage de la voie PD-1 / PDL-1

La compréhension des mécanismes impliqués dans le contrôle du système immunitaire a permis d'aboutir au développement d'anticorps dirigés contre certains points de contrôle comme PD-L1 et PD-1.

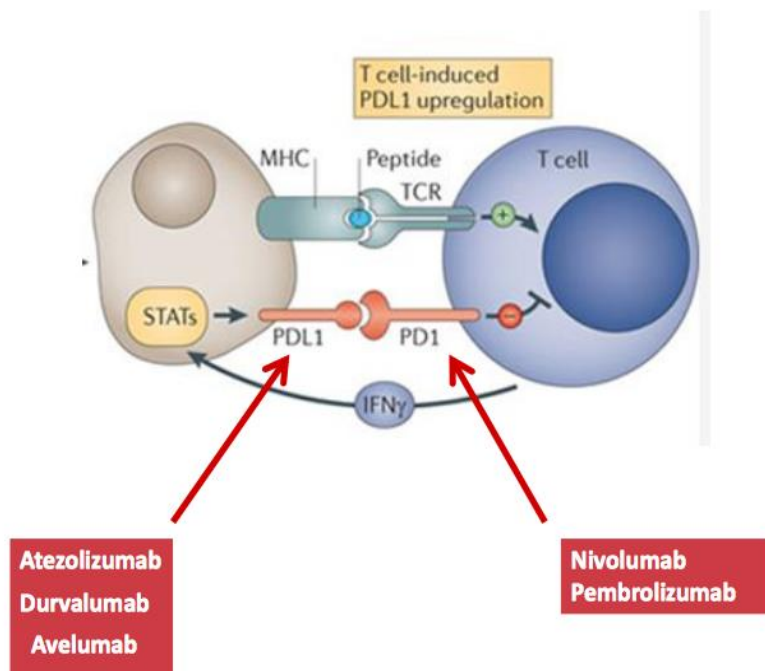


Figure 5: blocage de la voie PD-1 / PDL-1

En effet les anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 vont cibler le récepteur PD1 ou son ligand PD-L1 empêchant ainsi PD-1 d'inhiber le lymphocyte T. L'intégration des différents co-sigaux activateurs et inhibiteurs a ainsi être en faveur d'une activation du lymphocyte T qui va libérer des cytokines pro-inflammatoires, proliférer et entraîner la lyse de la cellule tumorale.

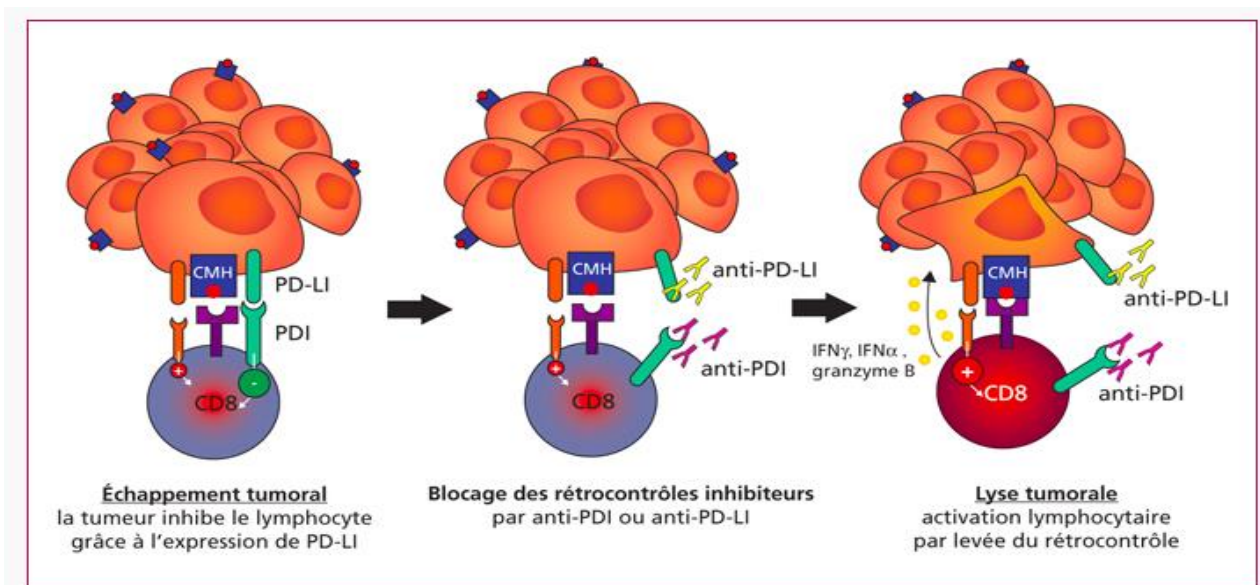


Figure 6 : mécanismes d'expression du PD1 / PDL 1 et des anticorps anti PD1 /

PDL1

III. La TEP TDM au 18 FDG



La tomographie par émission de positons (TEP) au [18F]-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) est un examen non invasif aujourd'hui très utilisé en oncologie, qui apporte des informations fonctionnelles qualitatives et quantitatives de l'activité métabolique glucidique. Le fluor-18 est un radionucléide émetteur de positons, le FDG est un analogue du glucose.

L'augmentation du transport intracellulaire du glucose et du 18F-FDG, et l'hypermétabolisme glycolytique qui aboutit à la synthèse et à l'accumulation du 18F-FDG-6P sont à l'origine de la visualisation des foyers cancéreux par accumulation du 18F FDG dans les cellules cancéreuses.

La caméra TEP permet de détecter les radionucléides émetteurs de positons. Ses détecteurs localisent par scintillation les deux photons de 511 keV émis simultanément à la suite de la désintégration d'un émetteur de positon.

On obtient ainsi des images TEP reconstruites dans les trois plans de l'espace (coupes axiales, sagittales et frontales).

La TEP-TDM permet une exploration large, en routine clinique, l'examen s'étend de la base du crâne (ou du vertex) jusqu'à mi-cuisse. Pour certaines indications ou en fonction des appareillages utilisés, une exploration corps entier est réalisée.

Les caméras TEP récentes sont toutes couplées à un tomodensitomètre à rayons X (TDM). En France, la totalité du parc actuel est constitué de ces instruments hybrides TEP-TDM. La table d'examen est commune mais les 2 imageries sont réalisées de manière séquentielle.

L'intérêt de la TDM associée est multiple: corriger les images TEP de l'atténuation, améliorer la localisation topographique et anatomique, donner accès aux informations radiologiques fournies par le TDM en fonction de la technique utilisée.

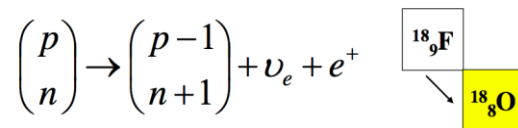
Les images TEP sont lues dans les trois plans, avec les images TDM et les images fusionnées TEP- TDM.

Le 18F-FDG est le premier médicament radiopharmaceutique émetteur de positons pour lequel une utilité clinique a été reconnue en France, avec pour conséquence la délivrance d'une première AMM en 1998

1) Emission du positon et phénomène d'annihilation

La désintégration bêta + se caractérise par la transition d'un nucléide père instable car possédant un excès de protons vers un nucléide fils plus stable.

L' atome père retourne dans un état plus stable grâce à la transformation d'un proton en neutron qui est à l'origine de la libération d'un neutrino et d'une particule β^+ correspondant au positon (formule 1).



formule 1

Le positon émis possède une énergie cinétique faible lui permettant de parcourir uniquement quelques millimètres dans l'organisme. Il perd progressivement son énergie cinétique par interaction avec des électrons du milieu environnant.

Après dissipation de l'intégralité de son énergie cinétique, le positon entre en collision avec son antiparticule, un électron libre du milieu.

Cette collision entraîne alors la disparition des deux particules et la création de deux photons anti-linéaires de 511keV chacun émis à 180° l'un de l'autre : c'est la réaction d'annihilation (figure 6).

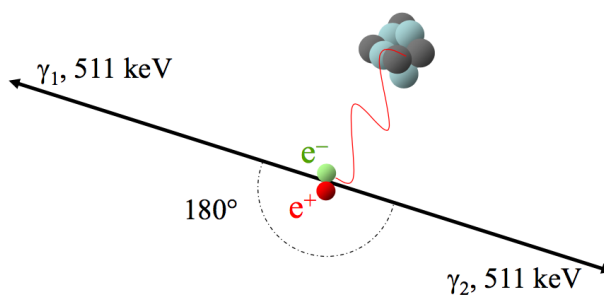


Figure 7 : réaction d'annihilation

2) La détection des photons

La détection en TEP nécessite une couronne de détecteurs. Chaque détecteur étant formé d'un cristal scintillant de NaI et d'un photomultiplicateur permettant de convertir l'énergie des photons incidents en un courant électrique mesurable.

Les 2 photons γ incidents issus de l'annihilation vont interagir avec les atomes du cristal et entrainer l'émission de photons lumineux par effet photoélectrique.

Le photon lumineux arrive ensuite au niveau du photomultiplicateur, qui va le transformer en un électron (grâce à une photocathode) pour être ensuite amplifié et multiplier par des dynodes successives.

Enfin, à la sortie du photomultiplicateur, une anode va recevoir l'ensemble des électrons pour les convertir en un signal électrique dont l'amplitude sera proportionnelle à l'énergie du photon γ initial.

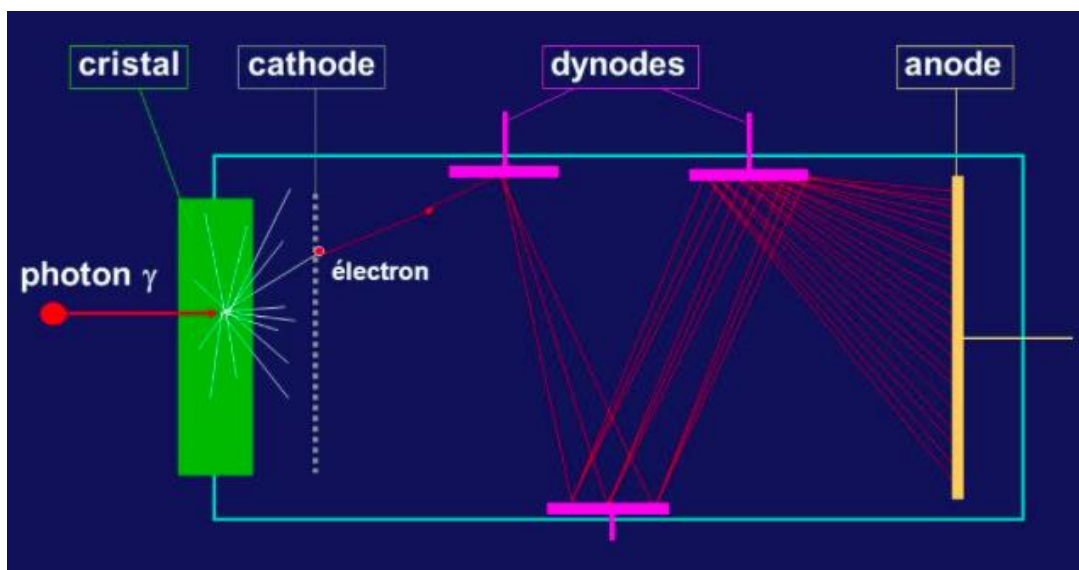


Figure 8 : détecteur de la TEP : cristal scintillant et photomultiplicateur

Afin d'obtenir des données précises et interprétables, il y'a nécessité de connaître le lieu précis ou le phénomène d'annihilation a lieu au sein du patient.

L'anneau de détecteurs permet de déterminer parmi les photons captés, ceux qui ont été émis simultanément et qui sont donc nés du même positon. Le fait que la trajectoire des deux photons soit colinéaire laisse inférer que le positon se situe quelque part sur la droite de l'espace qui relie les deux capteurs impliqués.

Il s'agit de la détection en coïncidence : une coïncidence est acceptée si et seulement si les deux photons arrivent dans un intervalle de temps donné (fenêtre de coïncidence de quelques nanosecondes) et si leur énergie est voisine de 511 keV (fenêtre énergétique) (figure 8).

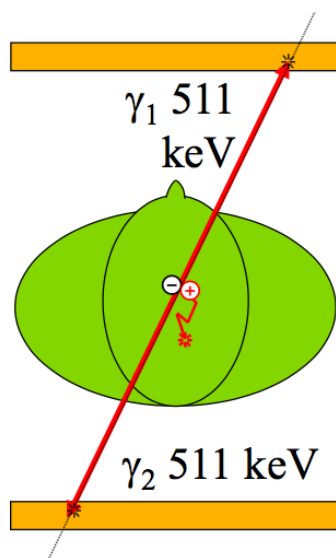


Figure 9 : détection en coïncidence des photons

3) Limites

a. Phénomène d'atténuation

Certains photons issus de la réaction d'annihilation vont subir des interactions dans l'organisme responsables d'erreurs dans la restitution du nombre d'émissions de positons et d'une atténuation inégale en fonction de la profondeur de la réaction d'annihilation.

La réalisation d'une cartographie μ des différentes densités tissulaires par un examen tomодensitométrique couplé à la TEP permet d'estimer cette atténuation des photons dans les tissus.

En rétablissant l'activité au sein des zones profondes et des zones de forte densité de l'organisme, les images corrigées permettent d'obtenir la distribution du radiotracer la plus proche de la réalité et d'estimer de manière quantitative la fixation du radiotracer (figure 9).

En revanche, la correction d'atténuation entraîne une diminution de l'activité en périphérie du corps (surface cutanée) et au niveau des zones à faible densité tel que le parenchyme pulmonaire. D'où l'importance d'analyser de façon systématique les images corrigées ainsi que les non corrigées de l'atténuation.

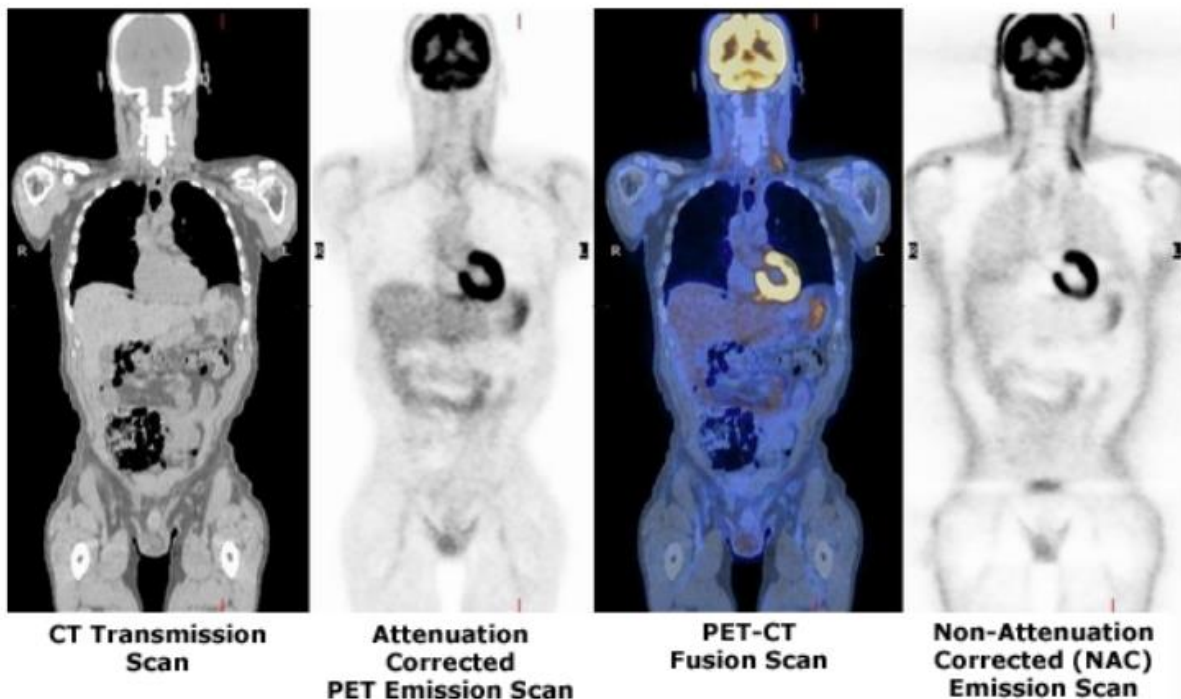


Figure 10 : images non corrigées et corrigées de l'atténuation

b. Diffusion Compton

La diffusion Compton est observée lorsqu'un photon incident entre en collision avec un électron peu lié d'un atome. Ce phénomène peut avoir lieu dans le patient mais également au niveau des septas du détecteur ou dans le cristal scintillant.

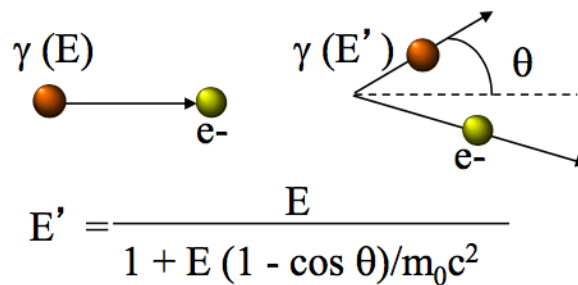


Figure 11 : effet compton et formule de calcul de l'énergie du photon diffusé (photon compton)

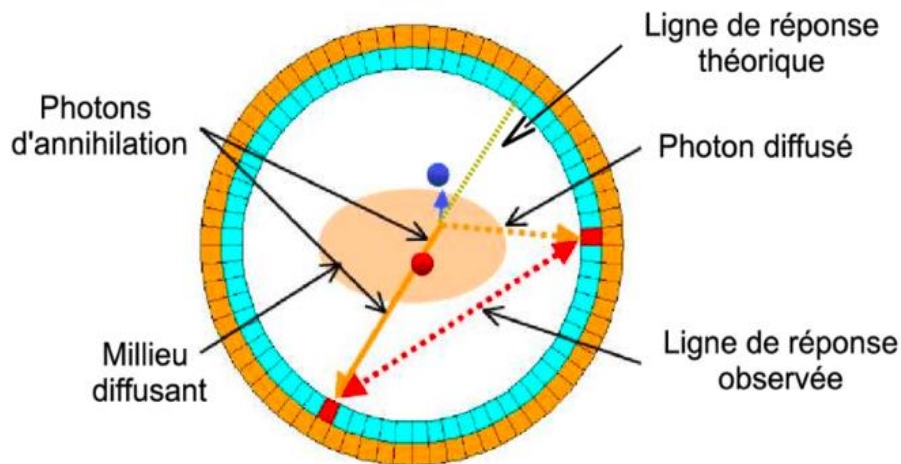


Figure 12 : erreur de détection par effet compton

Les conséquences sont : une perte d'énergie et un changement de direction du photon diffusé responsables d'une erreur de localisation au niveau du détecteur, donc d'une erreur de localisation, d'un flou et d'une diminution du contraste sur les images.

Ce phénomène est très pénalisant car représente plus de 30% de l'ensemble des photons enregistrés pour la construction de l'image.

La correction de la diffusion est donc indispensable à l'interprétation des images TEP.

Il n'existe aujourd'hui pas de méthode standard pour effectuer cette correction de diffusion, de nombreuses approches existent et sont laissées au choix de l'opérateur.

c. Effet de volume partiel

En raison de la résolution spatiale imparfaite de la tomographie d'émission, l'image d'une source ponctuelle isolée est aperçue comme une source plus large et d'intensité plus faible.

En effet, une partie du signal de la source est « diluée » et sera donc perçue dans l'image en dehors de la source réelle.

La résolution actuelle des tomographies par émission de positons est d'environ 5-6 mm. On considère qu'une source de taille inférieure à 2-3 fois la résolution spatiale de la machine sera confrontée à l'effet de volume partiel et sera d'autant plus important que la source sera petite (57).

Pour cette raison, la TEP a peu de place dans la caractérisation de nodules de taille inférieure à 8 mm (58). En revanche, une fixation d'un tel nodule a toutefois une valeur diagnostique importante.

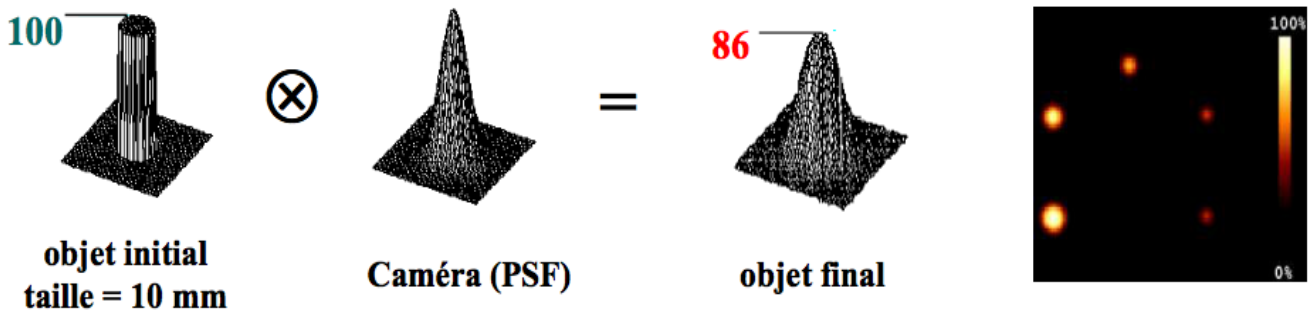


Figure 13 : effet de volume partiel

d. Facteurs physiologiques

Différents facteurs physiologiques sont responsables d'une diminution du nombre de photons détectés et limitent de ce fait l'étude qualitative et quantitative des images.

D'une part, les caractéristiques du radiopharmaceutique, la dose injectée, la durée d'acquisition ont un impact important sur l'image finale obtenue. Le tropisme du radiopharmaceutique est notamment un facteur majeur du fait que les radiotraceurs ne sont pas entièrement spécifiques, se fixant sur une cible donnée mais également de façon plus ou moins importante sur d'autres organes. Ce phénomène produit une activité de fond non désirée et donc une perte de contraste.

D'autre part, les mouvements du patient qu'ils soient de nature physiologique (respiration, mouvement cardiaque,..) ou fortuite (mouvement du patient pendant l'acquisition) sont responsables d'artefacts dans l'image (55, 56).

Enfin, la corpulence du patient joue également un rôle sur la qualité de l'image finale du fait notamment des phénomènes de diffusion et d'atténuation des photons émis contribuant à une diminution de la statistique de comptage.

4) Les paramètres métaboliques mesurés

La quantification permet une interprétation plus riche des images scintigraphiques. Son intérêt est évident et a été démontré pour bon nombre d'applications.

Elle permet essentiellement d'apporter des informations utiles pour le diagnostic différentiel, le pronostic, la prise en charge et le suivi thérapeutique (notamment dans la planification de la radiothérapie).

a. Standard Uptake Value (SUV)

La valeur de fixation normalisée (Standardized Uptake Value) est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du FDG en tomographie par émission de positons. Le SUV se calcule comme le rapport de la fixation dans un tissu d'intérêt (en kBq/mL) à un instant donné à la dose injectée au patient (en kBq) rapportée à son volume (en mL).

En supposant que le patient a une masse volumique de 1 g/mL, le SUV est calculé en pratique en rapportant la dose injectée au poids du patient (kBq/g) :

$$\text{SUV} = \frac{\text{fixation (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / poids du patient (g)}} \quad (1\text{mL} = 1\text{g})$$

Le SUV est donc une valeur sans dimension.

Si le radiopharmaceutique avait une répartition uniforme dans tout l'organisme, le SUV serait identique en tout point de l'organisme et d'une valeur égale à 1.

Toute valeur de SUV différente de 1 traduit donc une répartition non uniforme du radiopharmaceutique dans le volume dans lequel il s'est accumulé.

Différents types de SUV peuvent être mesurés:

- SUV max : décrit le métabolisme d'une tumeur à partir du voxel le plus fixant de la zone d'intérêt. Il est non dépendant de l'utilisateur et est le paramètre le moins sensible à l'effet de volume partiel mais est cependant très dépendant du protocole d'acquisition (filtrage des images).
- SUV mean : moyenne de la fixation dans une région d'intérêt. Le volume défini est tracé par l'observateur. Le principal avantage de cette mesure est qu'elle reflète l'activité métabolique d'une plus grande zone tumorale mais est en revanche dépendante de la façon dont l'utilisateur trace sa région d'intérêt et de la taille de la lésion (effet de volume partiel).
- SUV peak : calculé à partir d'une région d'intérêt dont le volume est systématiquement de 1mL. Le nombre de voxels d'intérêt est ainsi identique quel que soit la lésion. Le SUV peak est peu dépendant de l'utilisateur, moins sensible à l'effet de volume partiel que le SUV_{mean} mais dépend en revanche de l'échantillonnage des images (biais variable suivant la taille de la tumeur). Il s'agit d'un bon compromis entre le SUV_{max} et le SUV_{mean} .
- SUV lean : comme dit ci-dessus, la mesure du SUV se fait en supposant que le patient a une masse volumique de 1 g/mL. Cette supposition est d'autant plus fautive que le patient est corpulent (tissu adipeux moins avide en FDG que le muscle), d'où l'intérêt d'introduire d'autres estimées du volume de distribution. Le SUL réalise une normalisation du SUV en fonction de la masse maigre du patient (déterminée par des formules empiriques restant peu fiables).

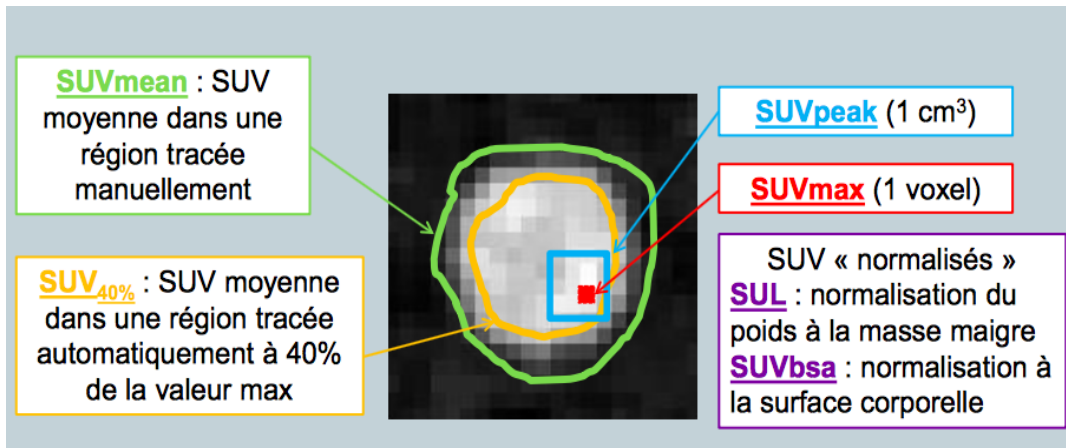


Figure 14 : les différents types de SUV

b. Volume tumoral métabolique (MTV)

Le volume tumoral métabolique consiste à mesurer le volume du métabolisme de la lésion indépendamment des caractéristiques morphologiques de cette dernière, notamment indépendamment de ses dimensions anatomiques.

Un contourage du métabolisme de la lésion doit être réalisé. Pour effectuer les contours, différentes méthodes de segmentation existent, chacune ayant leurs avantages et leurs inconvénients.

c. Glycolyse lésionnelle totale (TLG)

La glycolyse totale lésionnelle est le résultat du produit du volume métabolique total par le SUV_{mean} . Il prend donc en compte, en plus du volume métabolique, l'activité de la lésion.

$$MTV = \sum_{i=1}^n S_i \times d$$

$$TLG = \sum_{i=1}^n MTV_i \times SUV_{mean_i}$$

IV. Indications de la TEP 18-FDG dans le cancer du poumon

Guide pour l'utilisation de la TEP FDG dans le cancer pulmonaire
- recommandée pour caractériser un nodule pulmonaire solide de taille supérieure ou égale à 8 mm
- recommandée pour le bilan d'extension des carcinomes bronchiques non à petites cellules en l'absence de localisation à distance avérée
- peut être proposée dans le cas particulier des CBNPC oligo-métastatiques et potentiellement éligibles à un traitement (avis d'experts)
- peut être proposée pour le bilan d'extension des carcinomes pulmonaires à petites cellules (avis d'experts)
- peut être proposée dans le planning pré-radiothérapie afin de mieux caractériser le volume tumoral à irradier (notamment en présence d'atélectasie)
- peut être proposée pour évaluer la réponse tumorale aux traitements systémiques des CBNPC
- recommandée en cas de suspicion de récurrence des cancers bronchopulmonaires
- peut être proposée pour le diagnostic différentiel entre récurrence ou maladie résiduelle et fibrose post-radique

Tableau 8 : recommandations SFMN de bonne pratique clinique de la TEP FDG dans le cancer pulmonaire, version 2018.

1) Nodule pulmonaire solitaire

Un nodule pulmonaire isolé est défini comme une lésion unique sphérique ou ovale mesurant moins de 30 mm de diamètre, non entourée d'atélectasie ou d'adénopathie (21).

Au-delà de cette taille, on parle de masse pulmonaire.

Pour les nodules de taille supérieure ou égale à 8 mm de diamètre, une évaluation par TEP TDM est recommandée chez les patients présentant un risque de malignité faible (5-20%) ou modéré (20-80%) en fonction des facteurs de risque et des caractéristiques radiologiques (22).

La TEP TDM peut par ailleurs être utile dans l'évaluation de l'étendue de la maladie chez les patients ayant un risque de malignité élevé notamment pour la détection d'une atteinte ganglionnaire ou de métastases à distance.

Les performances de la TEP TDM au FDG dans la caractérisation des nodules pulmonaires sont très intéressantes avec une sensibilité globale de 96% [IC 95% : 83 – 100%] et une spécificité de 73,5% [IC 95% : 50-100%] (23).

Bien que la spécificité du TEP au FDG soit meilleure que celle du scanner, elle est encore loin d'être idéale. Pour cette raison, une TEP TDM FDG à double point temporel avec acquisition d'une imagerie retardée a été proposée afin d'améliorer la spécificité diagnostique. Cependant, la valeur ajoutée de la technique reste controversée, la littérature fournissant des arguments à la fois en faveur et contre son utilisation (24).

En raison d'une très bonne valeur prédictive négative de 90% [IC à 95% : 85 – 94%](27), la TEP TDM au FDG permet d'exclure la malignité dans la grande majorité des nodules pulmonaires isolés.

Plusieurs pièges potentiels sont à connaître pour l'évaluation en TEP TDM des nodules pulmonaires isolés :

- Il existe d'une part un risque de faux positifs avec les affections inflammatoires telles que la pneumonie, l'aspergillose, la tuberculose, la sarcoïdose active, la granulomatose de Wegener qui peuvent présenter une activité métabolique élevée (25).
- D'autre part, une certaine masse de cellules malignes métaboliquement actives est nécessaire pour être détectée en TEP TDM. Pour cette raison, les lésions ≤ 8 mm et les tumeurs de faible activité métabolique (notamment les tumeurs carcinoïdes et le carcinome bronchiolo-alvéolaire) peuvent être responsables de faux négatifs (26). Raison pour laquelle la TEP TDM au FDG n'est pas indiquée dans l'exploration des nodules pulmonaires isolés de taille inférieure à 8mm d'après les recommandations du guide de bonne pratique de l'utilisation de la TEP en cancérologie.

2) TEP TDM au 18FDG et bilan d'extension initial du CBNPC

a. Bilan d'extension initial régional. N staging.

En cas de CBNPC sans atteinte métastatique à distance connue, la propagation lymphatique régionale détermine la prise en charge thérapeutique ultérieure et le pronostic du patient.

En effet, les patients sans atteinte ganglionnaire régionale sont habituellement traités par chirurgie alors que les patients avec atteinte ganglionnaire médiastino-hilaire sont candidats à une chimiothérapie d'induction, suivie d'une chirurgie et/ou d'une radiothérapie (20).

Pour cette raison, la détermination du staging ganglionnaire joue un rôle indispensable dans le bilan initial du cancer broncho-pulmonaire.

Facilement accessible, non invasive et relativement peu coûteuse, la TDM thoracique est couramment utilisée pour la détermination du stade N des CBNPC.

Les ganglions médiastinaux et hilaires dont le petit axe est supérieur à 10 mm sont généralement classés comme pathologiques (28). Cependant, la taille du ganglion à elle seule confère une faible spécificité à l'atteinte métastatique.

Les performances diagnostiques de la TDM pour la stadification ganglionnaire médiastino-hilaire sont loin d'être idéales avec notamment des sensibilité et spécificité respectives de 61% [IC 95% : 50 - 71 %] et 79% [IC 95% : 66 – 89 %] (29).

Différentes méta-analyses confirment que la TEP TDM au FDG est supérieure à la TDM thoracique pour le bilan d'extension ganglionnaire régional des CBNPC avec une sensibilité moyenne de 84% [IC 95% : 78 – 89%] et une spécificité de 89% [IC 95% : 83 – 93%] (30).

L'avantage essentiel de la TEP par rapport à la TDM étant sa capacité à identifier une adénopathie médiastinale néoplasique dont la taille est encore inférieure à 1 cm.

La faible valeur prédictive positive de la TEP TDM au FDG pour la stadification ganglionnaire régionale (VPP = 64%) rend nécessaire la réalisation d'un prélèvement ganglionnaire invasif afin de confirmer ou non l'envahissement par analyse histologique (31).

En revanche, en raison de sa très bonne valeur prédictive négative (VPN = 95%), l'échantillonnage ganglionnaire médiastino-hilaire peut être omis en toute sécurité en cas de négative de l'examen (31).

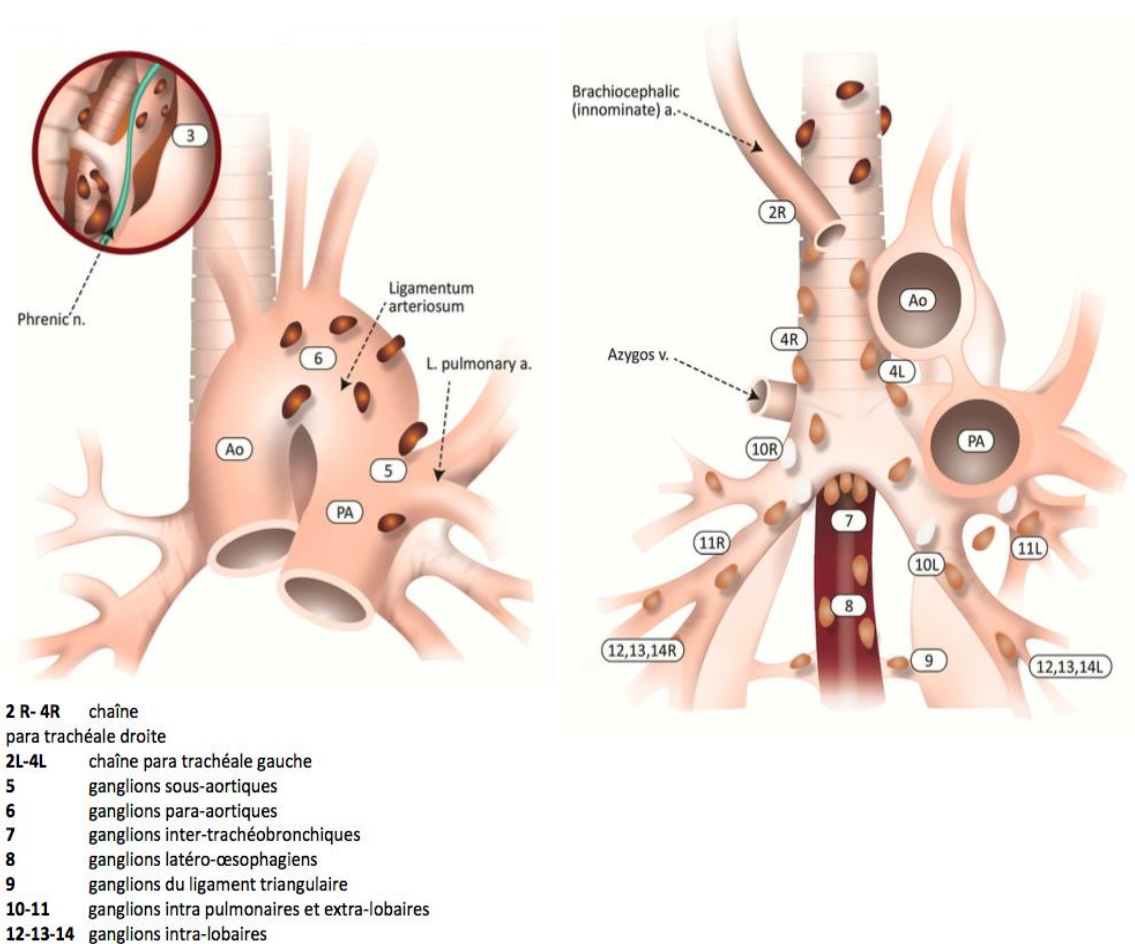


Figure 15 : anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux

b. Bilan d'extension initial à distance. M staging.

La TEP est un atout majeur pour l'identification des métastases à distance chez les patients atteints de CBNPC. Elle permet de réaliser une cartographie complète de la dissémination tumorale et a ainsi des implications majeures sur la prise en charge et le pronostic des patients.

Les métastases sont présentes chez près de la moitié des patients au moment du diagnostic. Les glandes surrénales, les os, le foie et le cerveau sont les sites les plus communs de métastases.

La TEP TDM est responsable d'un changement de stade chez 27 à 62% des patients et entraîne une modification de la prise en charge thérapeutique chez 38% des patients (2/3 vont être récusés – 1/3 vont être opérés) (21, 32).

La tomodensitométrie peut révéler des lésions surrenaliennes chez près de 10% des patients atteints de CBNPC. La majorité de ces dernières étant asymptomatiques et/ou bénignes (33).

Bien qu'une faible densité (<10 UH) et des contours réguliers de la lésion soient en faveur de la bénignité, cette apparence n'est pas conclusive dans de nombreux cas et peut en revanche être caractérisable par la TEP (34).

En effet la TEP / TDM présente des sensibilité (> 95%) et spécificité (\geq 80%) élevées pour la détection d'une atteinte métastatique surrenalienne dans le CBNPC (35). Il s'agit même de la meilleure indication de la TEP TDM dans le cadre du bilan d'extension à distance et évite généralement la nécessité d'un prélèvement invasif des lésions surrenaliennes (14).

En ce qui concerne les lésions hépatiques, la TEP au FDG a pour principaux atouts de permettre la détection de lésions non connues et la caractérisation de lésions restant indéterminées par les méthodes d'imagerie conventionnelle. Les résultats de plusieurs études suggèrent une supériorité de la TEP par rapport à la TDM pour l'évaluation des lésions hépatiques chez les patients atteints de CBNPC (21,36,37).

La TEP-FDG a également montrée sa supériorité par rapport à la scintigraphie osseuse et au scanner osseux dans la détection de métastases osseuses. La scintigraphie osseuse, ne présentant plus aucun intérêt dans cette indication une fois la TEP réalisée (21, 36).

L'importante absorption physiologique du glucose par le cerveau limite fortement le pouvoir diagnostique de la TEP au FDG pour la détection des métastases cérébrales. En effet, la sensibilité de la technique se montre faible (60%) (36), tout comme celle de la TDM cérébrale (38).

Dans cette mesure, l'IRM reste de loin la méthode de choix pour la recherche de lésions cérébrales, avec des performances nettement supérieures à celle de la TEP et de la TDM cérébrale.

L'atteinte cérébrale étant relativement fréquente dans le CBNPC, il est recommandé de réaliser régulièrement une IRM cérébrale pour les patients à un stade avancé de la maladie (stades III à IV) ou en cas de tableau neurologique évocateur (39).

3) TEP TDM au 18 FDG et évaluation de la réponse thérapeutique

En oncologie, l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique est d'une grande importance afin notamment de pouvoir modifier au plus vite la stratégie de traitement chez les patients non-répondeurs.

L'évaluation thérapeutique en imagerie conventionnelle se base essentiellement sur les modifications volumétriques de la tumeur. Cependant, l'apparence anatomique ne correspond pas toujours à la viabilité des cellules tumorales. L'imagerie métabolique a pour avantage de pouvoir caractériser les lésions sur leurs caractéristiques biochimiques et biologiques.

Les critères PERCIST sont aujourd'hui utilisés pour juger de l'évolution des lésions tumorales solides en imagerie. Ces critères sont issus d'un rapprochement entre les critères anciennement utilisés de l'European Organization for Research and Treatment of

Cancer (EORTC) et les critères radiologiques de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie en TEP FDG a fait l'objet de nombreuses études (40).

Parmi elles, les études ayant comparé la TEP et la TDM montrent que la TEP est d'une part un meilleur prédicteur de la réponse au traitement (41) et d'autre part que le SUV, le TLG et le MTV sont de meilleurs facteurs pronostics indépendants (42,43).

La TEP TDM FDG est donc recommandée aujourd'hui afin d'évaluer la réponse aux traitements systémiques des cancer bronchopulmonaires.

Il faut cependant souligner l'importance du délai pour la réalisation de l'examen. En effet, il est préférable de réaliser la TEP au moins 3 mois après la radiothérapie en raison du risque de faux positifs (inflammation post-radique) alors qu'un délai d'au moins 6 semaines post chimiothérapie est recommandé avant de réaliser la TEP afin d'éviter le risque de faux négatifs (44,45)

En revanche, la TEP TDM FDG n'est pas recommandée dans l'évaluation thérapeutique post chirurgie (46).

4) TEP TDM au 18 FDG et recherche de récives

La TEP TDM au 18FDG est actuellement recommandée par le guide de recommandation de la SFMN en cas de suspicion de récive de cancer broncho-pulmonaire. D'une part à visée diagnostique, d'autre part pour le bilan d'extension de la récive.

Un taux de récurrence élevé est observé chez les patients atteints de CBNPC. Même chez les patients de stade I initialement traités par chirurgie curative, environ 20% présenteront une récurrence.

L'imagerie joue donc un rôle essentiel dans la détection des récurrences du cancer du poumon. Cependant, l'interprétation des imageries conventionnelles telles que la radiographie thoracique et la tomodensitométrie thoracique peut s'avérer difficile en raison des modifications anatomiques post-thérapeutiques (distorsion des bronches, l'infiltration de parenchyme pulmonaire, fibrose, ...).

C'est notamment pour cette raison que la TEP FDG peut être d'une grande aide en cas de suspicion de récurrence de cancer broncho-pulmonaire, aussi bien sur le plan loco-régional que plus à distance.

Après radiothérapie, la récurrence tumorale locale survient généralement dans les 2 ans post traitement. La TEP au FDG peut être d'une grande utilité pour distinguer une lésion récurrente d'une simple fibrose séquellaire post radique. Cependant, comme vu précédemment, un délai d'au moins 3 mois est nécessaire afin de limiter le risque de fausse positivité liée aux lésions inflammatoires post radiques.

En réalité, l'absorption du FDG par ces lésions inflammatoires peut durer jusqu'à 15 mois post radiothérapie, et peut nécessiter un bilan d'investigation complémentaire (notamment interventionnel) afin d'établir un diagnostic correct (44,45).

En revanche, en raison de la très bonne valeur prédictive négative de la TEP au FDG, la présence d'une absorption faible ou nulle du FDG par les lésions ne nécessite aucune intervention supplémentaire.

Après chirurgie, une étude réalisée en 2006 sur 62 patients initialement traités par chirurgie et suspects de récurrence, a montré que la TEP avait une sensibilité de 93% et une spécificité de 89% (et une exactitude de 92%) pour détecter la récurrence (47).

En outre, la TEP au FDG montre des résultats prometteurs même dans la détection des récurrences de formes de cancer du poumon connues pour être moins avides de FDG comme le carcinome bronchio-alvéolaire (48).

En ce qui concerne les métastases à distance, principale forme de récurrence des CBNPC, la TEP TDM a à nouveau montré des performances diagnostiques élevées (46).

5) TEP TDM au 18 FDG et radiothérapie : RT planning

Les informations métaboliques fournies par le TEP FDG semblent entraîner des modifications significatives sur la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que dans la planification de la radiothérapie (49).

Des études ayant pour objectif d'étudier l'impact de la TEP FDG sur la planification de la radiothérapie ont montré une modification des contours tumoraux et nodaux chez plus de la moitié des patients (50).

Par ailleurs, il a déjà été démontré que les volumes tumoraux définis par la TEP TDM sont généralement de plus petite taille que ceux obtenus par la TDM seule, ce qui permet d'effectuer une escalade de la dose de rayonnements tout en évitant une irradiation inutile des tissus sains à proximité (51).

Pour exemple, une étude a montré que l'incorporation des données de la TEP FDG dans la planification de la radiothérapie, diminue de façon significative les doses estimées à

l'œsophage et aux poumons, et augmente la dose délivrée à la tumeur permettant ainsi une meilleure efficacité thérapeutique (52).

Enfin, la TEP TDM semble avoir une plus faible variabilité interobservateur que la TDM sur la détermination des volumes tumoraux lorsqu'elle est utilisée à des fins de planification (53).

En plus de sa valeur clinique ajoutée dans le domaine de la planification de la radiothérapie, la TEP TDM modifie la stratégie thérapeutique chez environ 40% des patients atteints de CBNPC et entraîne ainsi une réduction significative des coûts (54).

MATERIEL ET METHODE

I. Les patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au CHRU de Lille et portant sur les patients adressés sur une période allant de novembre 2015 (date d'instauration de la dernière machine TEP-TDM dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro) à août 2018.

Quatre-vingt-neuf patients ont été adressés pour TEP-TDM ont été éligibles aux critères d'inclusions suivant :

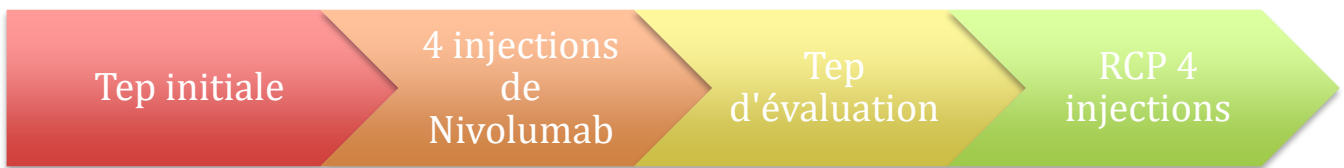
- patients atteints, tous stades confondus, d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules
- pour lequel un traitement par nivolumab a été validé au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie thoracique
- et ayant bénéficié dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro d'une TEP TDM initiale avant instauration de l'immunothérapie puis d'une seconde TEP TDM pour l'évaluation de la réponse précoce au traitement.

Le nivolumab était administré à la dose de 3 mg/Kg, par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines.

Aucun patient n'était traité par nivolumab en première ligne thérapeutique.

II. TEP TDM AU 18F-FDG

Une TEP d'évaluation initiale était réalisée avant de débiter l'immunothérapie par nivolumab puis un deuxième examen d'évaluation précoce de la réponse thérapeutique (après 4 injections en moyenne) était ensuite pratiqué. Ces deux examens étaient réalisés selon le même protocole afin de pouvoir les comparer de façon optimale.



Les patients devaient être à jeun depuis au moins 6 heures avant la réalisation des examens TEP TDM. Seule la consommation d'eau était autorisée afin de réduire la fixation myocardique et musculaire du glucose et d'éviter ainsi une compétition entre le glucose et le FDG au niveau des transporteurs membranaires cellulaires. Un contrôle glycémique était systématiquement réalisé avant l'injection du 18F-FDG avec pour objectif une glycémie inférieure à 1,8 g/L.

L'activité injectée était adaptée au poids du patient, soit en moyenne 3,7 MBq/Kg. L'acquisition des images était réalisée en moyenne 60 minutes après l'injection, avec la caméra TEP-TDM Siemens biograph mct flow mise en route le 16 novembre 2015 dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro.

L'acquisition des images tomodensitométriques était réalisée dans un premier temps (paramètres de reconstruction du filtre bone : coupe de 1,5 mm ; algorithme I70f très dur ASA ; paramètres de reconstruction du filtre abdomen : coupe de 2 mm ; algorithme I30f moyen lisse) suivie de l'acquisition TEP (acquisition réalisée en flow avec un balayage de

1,2 cm/min en cranio-facial, 0,6 cm/min en thoracique et 1,2 cm/min en abdomino-pelvien ; temps d'acquisition de 21,45 secondes ; temps de rotation de 0,5 secondes ; retard de 2 secondes ; reconstruction : PET TAP AC Fg2 avec la méthode de reconstruction TrueX + TOF (ultraHD-PET), filtre gaussien , FWHM 2 mm ;), toutes deux allant du crâne jusqu'à mi-cuisses.

Par la suite, une analyse « lésion par lésion » a été conduite par un seul et même médecin nucléaire expérimenté qui ne connaissait ni l'état clinique du patient, ni ses antécédents ni les résultats des examens morphologiques et métaboliques rédigés antérieurement par les imageurs.

Le métabolisme de chacune des lésions de chaque patient a été analysé grâce à l'utilisation de différents paramètres métaboliques : SUV peak, SUL, MTV et TLG.

Une analyse visuelle était également réalisée pour chaque lésion, avec notamment l'intensité visuelle de la fixation ainsi que le caractère nécrotique de la lésion.

Le recueil des différents paramètres métaboliques a été effectué grâce au logiciel Syngo- via (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) permettant la définition d'un volume d'intérêt grâce à un algorithme de segmentation de voisinage permettant de mesurer le volume métabolique. Cette segmentation volumique était effectuée en utilisant un seuil fixe de $SUV \geq 2.5$ g/ml.

Les lésions, notamment de petites tailles, pour lesquelles un contourage à seuil fixe de $SUV \geq 2.5$ g/ml n'était pas réalisable, ont bénéficié d'un contourage à seuil fixe de $SUV \geq$ à 50% du SUV max.

Les SUV peak, SUL, MTV étaient ainsi mesurés dans le volume d'intérêt de chacune des lésions. Le TLG était quand à lui calculé en fonction de l'activité et du volume métabolique total selon la formule : $TLG (g) = SUV \text{ peak } (g/ml) \times MTV (ml)$.

Par la suite, une analyse « par patient » a été conduite à partir des résultats de l'analyse par lésion en calculant les TLG et MTV de la masse tumorale totale (MTV burden et TLG burden) ainsi que leur évolution sous traitement (Delta MTV et Delta TLG).

Les patients étaient classés en réponse partielle, réponse complète, stabilité, réponse dissociée ou progression de la maladie à partir de l'appréciation globale du médecin nucléaire sur les analyses qualitatives et quantitatives des examens TEP.

Les lésions cérébrales ont été exclues de l'analyse. En effet, comme dit précédemment, compte tenu de l'intense activité cérébrale physiologique du 18FDG, la TEP ne fait pas partie du bilan de ces lésions.

III. RCP

Une réunion de concertation pluridisciplinaire à 4 injections (= RCP 1) était conduite afin de décider de la prise en charge ultérieure des patients. Les décisions étaient prises en fonction de l'état clinique et des résultats d'imageries morphologiques (par tomographie à émission de positons = TEP 2 +/- IRM) et métaboliques (= TDM 2).

Les patients étaient ainsi classés en 3 groupes à l'issue de cette RCP :

- arrêt du nivolumab pour progression = non répondeurs
- poursuite du nivolumab pour réponse ou stabilité de la maladie = répondeurs
- suspicion de pseudo-progression → réalisation de deux injections supplémentaires de nivolumab puis réévaluation clinique et tomographie à émission de positons (= TDM 3).

En effet, comme recommandé et discuté dans le document de Seymour et al., la poursuite du nivolumab en cas de suspicion de pseudo-progression en imagerie était autorisée chez les patients cliniquement stables. Une réévaluation clinique précoce et en imagerie morphologique était conduite puis rediscutée lors d'une nouvelle RCP à 6 injections (= RCP 2).

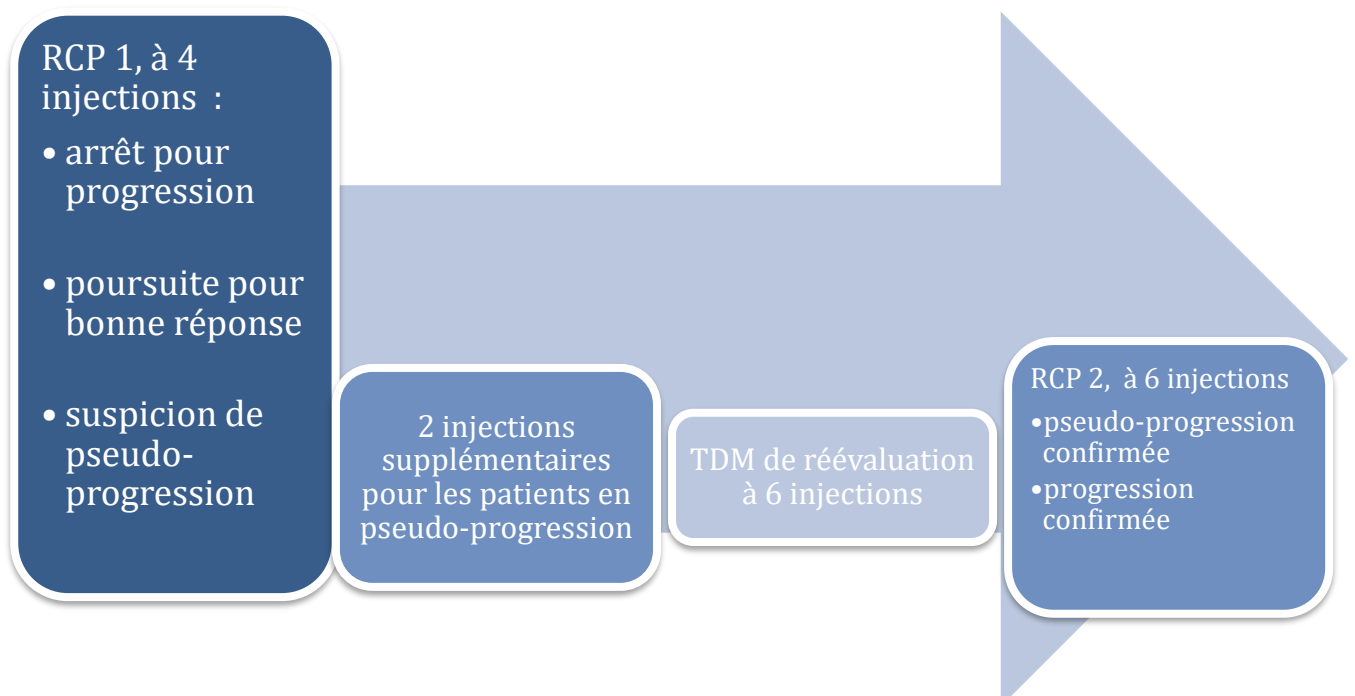
Cette RCP complémentaire chez les patients en suspicion de pseudo-progression amenait soit à :

- poursuivre le nivolumab en cas de pseudoprogression confirmée
- arrêter le nivolumab en cas de maladie progressive confirmée.

Au total, la ou les réunion(s) de concertation pluridisciplinaire ont permis de classer les patients comme répondeurs ou non répondeurs.

Les patients en suspicion de pseudo-progression à 4 injections présentant une détérioration clinique et/ou classés en progression confirmée lors de la réévaluation après 2 injections supplémentaires de nivolumab ont été classés en non répondeurs.

Les patients avec suspicion de pseudo-progression à 4 injections ne présentant pas de détérioration clinique et considérés en progression non confirmée lors de la réévaluation après 2 injections supplémentaires ont été classés en répondeurs.



IV. ANALYSE STATISTIQUE

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les données quantitatives (Δ TLG et Δ MTV) de la TEP de réévaluation ont été comparées entre les résultats de la RCP à 4 injections en 2 groupes à l'aide d'un test U de Mann-Whitney, puis elles ont été comparées entre plus de 2 groupes (RCP 4 injections en 3 groupes et RCP finale en 4 groupes) à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Des analyses post-hoc ont été réalisées à l'aide d'un test de Dunn pour tester les comparaisons des groupes 2 à 2.

Les courbes de survie représentent : soit le pourcentage de survie sans progression par rapport au délai étudié soit le taux de décès global. Le taux de survie (sans progression ou au global) en différents temps a été déterminé grâce à la méthode du Kaplan-Meier. Les facteurs associés au taux de survie (sans progression ou au global) ont été analysés grâce à un modèle de Cox (à risques proportionnels) après avoir vérifié les hypothèses de proportionnalité des risques au cours du temps ainsi que les hypothèses de log-linéarité pour les variables quantitatives.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec un test. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. On a utilisé un logiciel statistique SAS (version 9.4) pour analyser les données (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATS

I. LES PATIENTS

Au total, 83 patients avec un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ont été inclus dans cette étude. 6 patients ont été exclus car présentant d'autres antécédents oncologiques ou des lésions dont le métabolisme n'était pas mesurable de façon fiable sur les images TEP TDM.

88% des patients étaient de sexe masculin, 12% de sexe féminin.

L'âge moyen était de 64,2 ans +/- 10,1 ans. Il n'a pas été montré de différence significative sur la survie sans progression et la survie globale en fonction du sexe ($p=0,664$ et $p=0,787$ respectivement) et de l'âge des patients ($p=0,791$ et $p=0,220$ respectivement).

71,1% des lésions primitives correspondaient à de l'adénocarcinome, 24,1% à du carcinome épidermoïde, et 4,8% à un autre type histologique.

67,5% des patients étaient de stade IV de la classification TNM, 20,5% de stade III, 7,2% de stade II et 4,8% de stade I.

La médiane de survie globale était de 880 jours avec 58 patients en vie à la fin de l'étude et la médiane de survie sans progression de 225 jours (IC 95% : 148 - 377).

Le nombre moyen d'injections de nivolumab avant la réalisation de la TEP de réévaluation et la 1^{ère} RCP était de 4 injections +/- 0,2.

Le délai moyen entre la 1^{ère} injection de nivolumab et la TEP de réévaluation était de 53,7 jours +/- 5,9 jours, et celui entre les 2 examens TEP de 80,4 jours +/- 24 jours.

30 patients ont été considérés en pseudo-progression lors de la RCP à 4 injections.

29 ont fait l'objet d'une RCP supplémentaire après deux nouvelles injections de nivolumab et un scanner de réévaluation à 6 injections.

Un des patients est décédé entre la RCP à 4 injections et la RCP à 6 injections.

Les principales caractéristiques cliniques et démographiques sont résumées dans le tableau (9).

Caractéristiques	Valeurs
Sexe ratio Hommes /femmes	73/10
Âge moyen en années + /- DS	64,2 +/- 10,1
Stade TNM : nombre de patients (et pourcentage)	I : 4 (4,8 %) II : 6 (7,2 %) III : 17 (20,5 %) IV : 56 (67,5 %)
Types histologiques	Adénocarcinome : 59 Carcinome épidermoïde : 20 Autres types : 4
Nombre de lignes de chimiothérapie avant instauration du nivolumab	1 : 46 patients 2 : 30 patients 3 : 5 patients 4 : 1 patient 5 : 0 patient

	6 : 1 patient
Index de Karnovski avant nivolumab	100 % : 13 patients
	80-90 % : 59 patients
	60-70 % : 11 patients
	< 50 % : 0 patient
Nombre moyen d'injections de nivolumab avant la TEP d'évaluation et RCP (min / max)	4 (3 ; 5)
Délai moyen en jours entre la 1^{ère} injection de nivolumab et la TEP d'évaluation +/-DS	53,7 +/- 5,9
Délai moyen en jours entre la TEP initiale et la TEP de réévaluation +/-DS	80,4 +/- 24,0
Nombre de patients décédés (et pourcentage)	25 (30,1 %)

Tableau 9 : caractéristiques générales des patients

II. TEP TDM AU 18FDG

1) Caractéristiques des examens TEP

Au total, 116 examens TEP ont été étudiés, 83 examens en initial avant l'instauration du traitement par nivolumab et 83 examens après.

672 lésions ont été analysées.

La glycémie moyenne avant injection était de 1,15 g/L.

L'activité moyenne injectée de 18F FDG était de 261,5 MBq (minimum : 171 MBq ; maximum: 374 MBq) lors des examens TEP pré-thérapeutiques et de réévaluation.

Le délai moyen entre l'injection du 18F FDG et l'acquisition des images était de 64 minutes (minimum : 56 minutes ; maximum : 97 minutes) et 62 minutes (minimum : 56 minutes ; maximum : 81 minutes) pour respectivement les TEP pré-thérapeutiques et de réévaluation.

2) Analyses des résultats de la RCP à 4 injections

a. en fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation

Les patients ont été classés en 4 groupes en fonction de l'analyse qualitative de la TEP de réévaluation : progression, stabilité, réponse dissociée et réponse de la maladie.

Nous avons comparé les résultats de la TEP de réévaluation à ceux de la RCP à 4 injections :

- parmi les 17 patients jugés en progression à la RCP 4 injections et ayant donc arrêté le traitement par nivolumab après ces 4 injections :
 - 13 étaient en progression et 3 en réponse dissociée sur la TEP de réévaluation
 - 1 patient était en réponse.

- parmi les 66 patients jugés en réponse ou en pseudo-progression à la RCP 4 injections et ayant ainsi continué les injections de nivolumab :
 - 15 patients étaient en progression et 16 en réponse dissociée sur la TEP de réévaluation
 - 11 étaient en stabilité et 24 en réponse métabolique de la maladie.

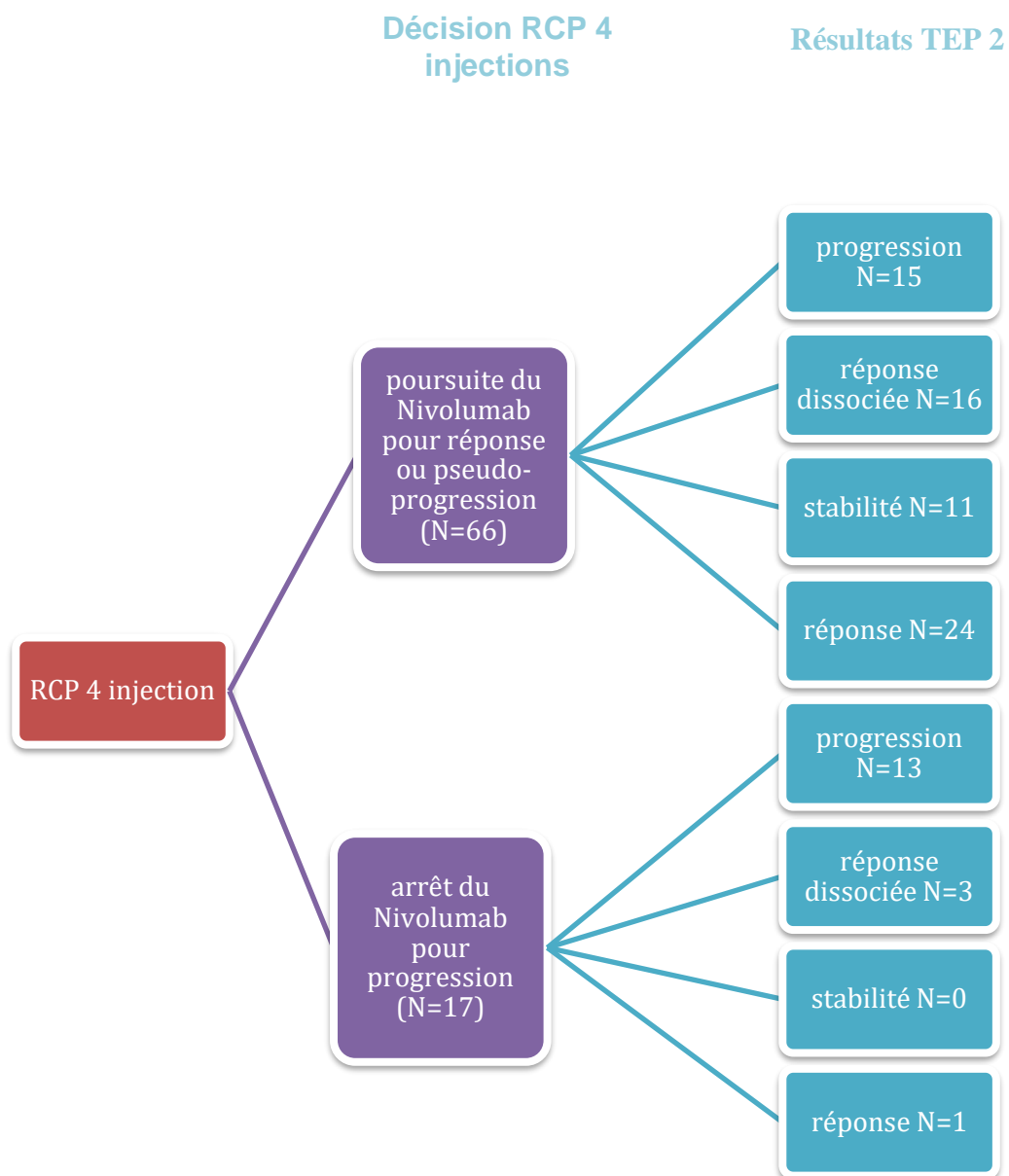


Figure 16 : comparaison résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation à ceux de la RCP 4 injections

b. en fonction des résultats quantitatifs (Δ TLG et Δ MTV) de la TEP de réévaluation

Nous avons comparé les Δ TLG et Δ MTV de la TEP de réévaluation en fonction des résultats de la RCP 4 injections en 2 et 3 groupes.

○ En 2 groupes

Les deux groupes de la RCP à 4 injections étaient :

- progression de la maladie donc arrêt du nivolumab (17 patients)
- réponse ou suspicion de pseudo-progression donc poursuite du nivolumab (66 patients).

La médiane du Δ TLG était de 145,8 (76,4 ; 285,2) chez les patients ayant arrêté le traitement et de -3,8 (-68,6 ; 77,3) chez les patients ayant poursuivi.

La médiane du Δ MTV était de 102,3 (57,8 ; 253,5) chez les patients ayant arrêté le traitement et de -4,1 (-52 ; 40) chez les patients ayant poursuivi.

Nos résultats montrent qu'il existe une différence significative de Δ TLG et de Δ MTV entre ces 2 groupes ($p < 0,001$).

○ En 3 groupes

Les 3 groupes de la RCP à 4 injections étaient :

- progression de la maladie donc arrêt du nivolumab
- réponse de la maladie donc poursuite du nivolumab
- suspicion de pseudo-progression donc poursuite du nivolumab et réévaluation après 2 injections supplémentaires.

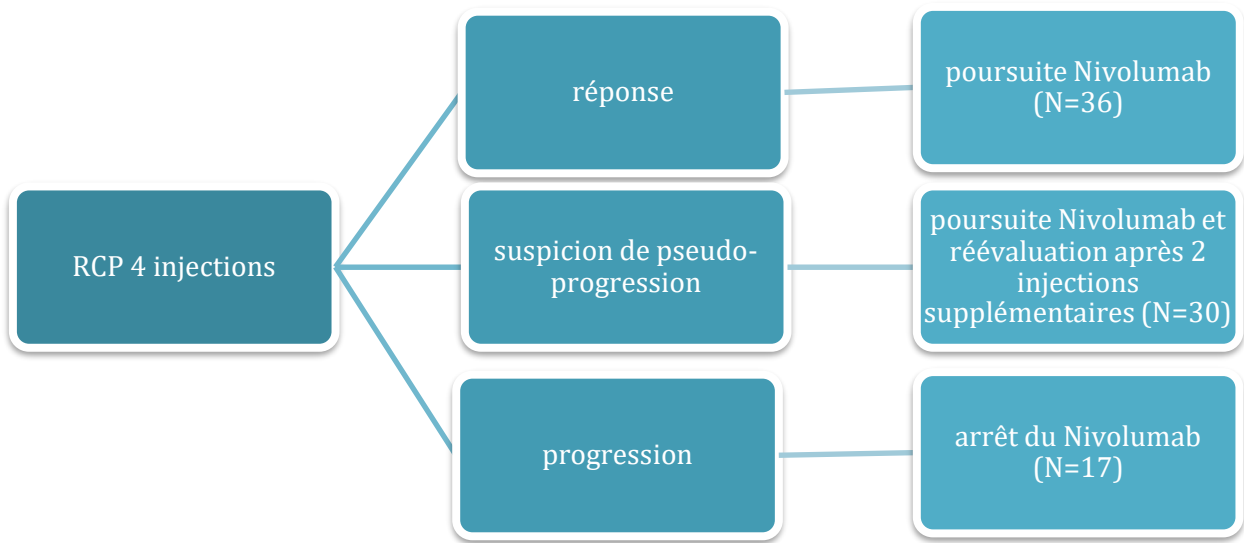


Figure 17 : décisions de la RCP 4 injections

La médiane du Δ TLG était de 145,8 (76,4 ; 285,2) chez les patients ayant progressé donc arrêté le traitement, de -64,1 (-82,7 ; -12,9) chez les patients ayant répondu donc poursuivi le traitement, et de 70,9 (13,3 ; 157,2) chez les patients en suspicion de pseudo-progression.

La médiane du Δ MTV était de 102,3 (57,8 ; 253,5) chez les patients ayant progressé donc arrêté le traitement, de -50 (-75,1 ; -17,8) chez les patients ayant répondu donc poursuivi le traitement, et de 53,8 (15,5 ; 136,7) chez les patients en suspicion de pseudo-progression.

La comparaison au sein de ces 3 groupes montre qu'il existe une différence significative des Δ TLG et Δ MTV entre :

- les patients ayant répondu donc poursuivi et ceux ayant progressé donc arrêté le nivolumab ($p < 0,001$)
- les patients ayant répondu donc poursuivi le traitement et ceux jugés en possible pseudo-progression ($p < 0,001$).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative des Δ TLG et Δ MTV entre les patients ayant arrêté le traitement pour progression et ceux jugés en possible pseudo-progression ($p = 0,094$ et $p=0,16$)

3) Analyses des résultats de la RCP finale

La RCP finale (à 4 ou 6 injections en fonction de la suspicion ou non de pseudo-progression) a classé les patients en 4 groupes :

- patients progresseurs ayant arrêté le nivolumab à 4 injections (17 patients)
- patients suspects de pseudo-progression à 4 injections et ayant arrêté le nivolumab à 6 injections pour progression confirmée (9 patients)
- patients répondeurs ayant poursuivi le nivolumab à 4 injections (36 patients)
- patients suspects de pseudo-progression à 4 injections et ayant poursuivi le nivolumab à 6 injections pour progression non confirmée (21 patients).

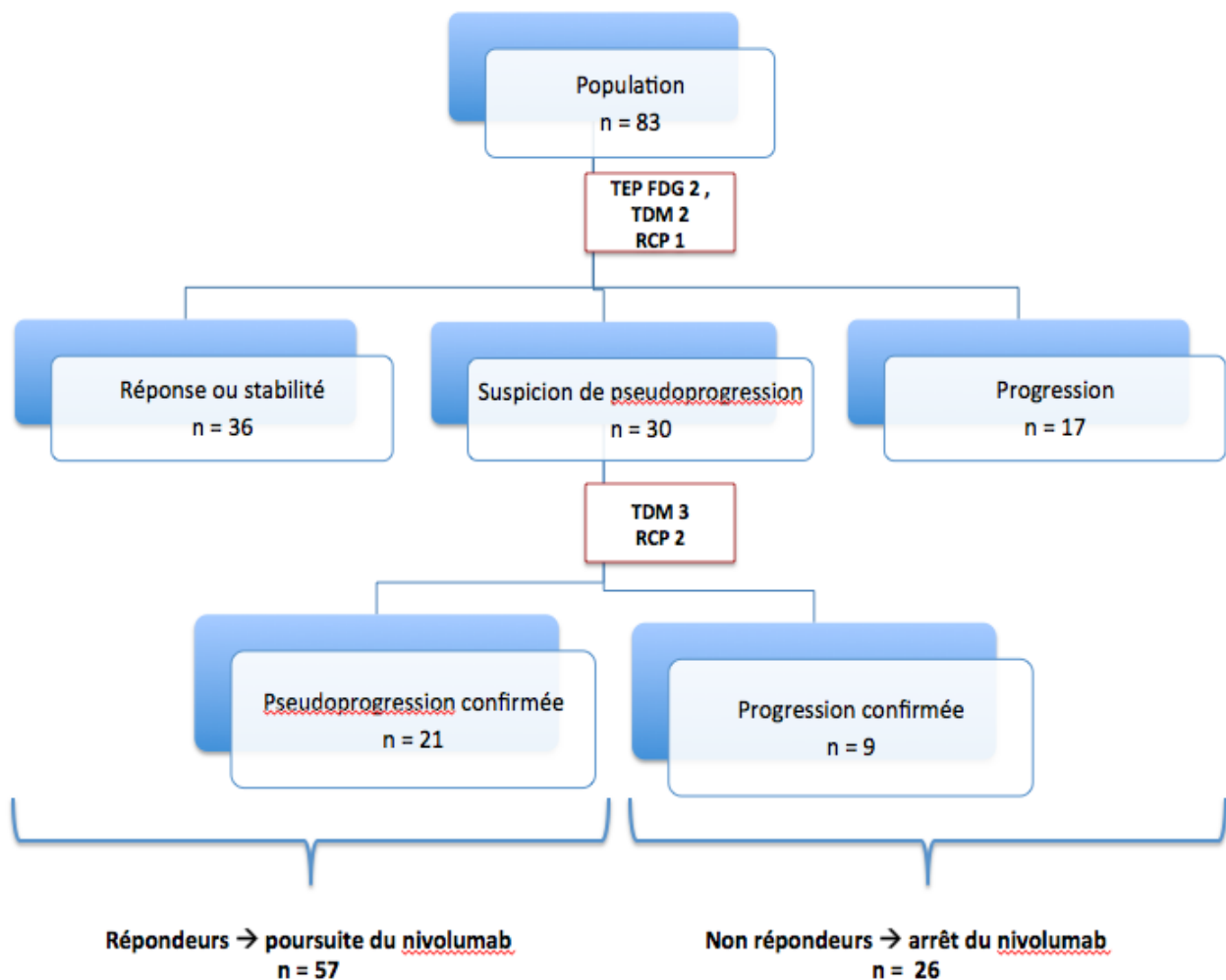


Figure 18: résultats de la RCP "finale"

a. En fonction des paramètres épidémiologiques

Les paramètres étudiés étaient : le sexe, l'âge, l'histologie, le stade TNM, l'index de Karnovski, le statut chirurgical avant nivolumab, le nombre de lignes de chimiothérapie et la réalisation ou non d'une radiothérapie avant nivolumab.

Nous avons comparé l'ensemble de ces paramètres clinico-épidémiologiques entre les patients ayant arrêté le nivolumab et ceux ayant poursuivi.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces 2 groupes pour l'ensemble des paramètres.

b. en fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation

Nous avons comparé les résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation à ceux de la RCP finale :

- parmi les 17 patients jugés d'emblée en progression à la RCP et ayant donc arrêté le traitement par nivolumab après 4 injections :
 - 13 étaient en progression et 3 en réponse dissociée sur la TEP de réévaluation
 - 1 patient était en réponse métabolique. Il n'y avait pas de patient en stabilité métabolique.

- parmi les 36 patients jugés en réponse (sans doute initial sur une pseudo-progression) et ayant ainsi continué les injections de nivolumab :
 - 4 patients étaient en progression et 3 en réponse dissociée sur la TEP de réévaluation
 - 6 étaient en stabilité et 23 en réponse métabolique de la maladie.

Chez les 30 patients classés en possible pseudo-progression à la RCP 4 injections :

- 9 patients sont finalement classés en progression confirmée après 2 injections supplémentaires, parmi eux :
 - 5 patients étaient en progression et 4 en réponse dissociée sur la TEP de réévaluation
 - aucun patient était en stabilité ni en réponse métabolique de la maladie sur la TEP.

- 21 patients sont finalement classés en pseudo-progression confirmée après 2 injections supplémentaires, parmi eux :

- 6 patients étaient en progression et 9 en réponse dissociée sur la TEP de réévaluation
- 5 étaient en stabilité et 1 en réponse métabolique de la maladie sur la TEP.

Résultats TEP 2	Résultats RCP finale				
	Arrêt nivolumab (sans pseudo- progression à 4 injections)	Arrêt nivolumab à 6 injections (progression confirmée)	Poursuite nivolumab (sans doute sur pseudo- progression à 4 injections)	Poursuite nivolumab à 6 injections (pseudo- progression confirmée)	Total
Progression	13	5	4	6	28
Réponse dissociée	3	4	3	9	19
Stabilité	0	0	6	5	11
Réponse	1	0	23	1	25
Total	17	9	36	21	83

Tableau 10 : comparaison des résultats quantitatifs de la TEP de réévaluation à ceux de la RCP finale

c. En fonction des résultats quantitatifs (Δ TLG et Δ MTV) de la TEP de réévaluation

Nous avons étudié et comparé les médianes et intervalles de confiance des Δ TLG et Δ MTV en fonction des 4 groupes de la RCP finale.

	Modalités	Arrêt sans pseudo-progression	Arrêt avec pseudo-progression	Poursuite sans pseudo-progression	Poursuite avec pseudo-progression	P value
	Nombre de patients	17	9	36	21	83
Delta MTV	Médiane (Q1 ;Q3)	102,3 (57,8 ; 253,5)	83,7 (4,2 ; 165,1)	-50 (-75,1 ; -17,8)	37,7 (17,5 ; 114,8)	< 0,001
	Comparaison 2 à 2	X	X			0,81
	Comparaison 2 à 2	X		X		< 0,001
	Comparaison 2 à 2	X			X	0,10
	Comparaison 2 à 2		X	X		< 0,001
	Comparaison 2 à 2		X		X	0,91
	Comparaison 2 à 2			X	X	< 0,001
Delta TLG	Médiane (Q1 ;Q3)	145,8 (76,4 ; 285,2)	114,9 (42,1 ; 157,2)	-64,1 (-82,7 ; -12,9)	30,2 (13,3 ; 152,7)	< 0,001
	Comparaison 2 à 2	X	X			0,94
	Comparaison 2 à 2	X		X		<0,001
	Comparaison 2 à 2	X			X	0,14
	Comparaison 2 à 2		X	X		< 0,001
	Comparaison 2 à 2		X		X	0,88
	Comparaison 2 à 2			X	X	< 0,001

Tableau 11 : comparaison des delta TLG et delta MTV en fonction des résultats de la RCP finale

Seul le groupe de patients ayant poursuivi sans suspicion de pseudo-progression présente des Δ TLG et Δ MTV significativement différents des 3 autres groupes ($p < 0,001$).

4) Analyses de la survie sans progression

a. En fonction des paramètres épidémiologiques des patients

Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative sur la survie sans progression en fonction du sexe, de l'âge, du stade TNM, de l'histologie, de l'index de Karnovski, du statut chirurgical pré-immunothérapie et de la réalisation ou non d'une radiothérapie pré-immunothérapie.

Seule la survie sans progression en fonction du nombre de lignes de chimiothérapie pré-nivolumab était significativement différente entre les groupes ($p=0,0024$). En effet, plus les patients avaient reçu un nombre élevé de lignes de chimiothérapie avant le nivolumab, plus leur risque de progression était important (HR = 1,8).

b. En fonction des résultats de la RCP 4 injections

Nous avons ici étudié la survie sans progression des patients jugés en réponse à la RCP 4 injections et celle des patients jugés en possible pseudo-progression.

La moyenne de survie sans progression était de 523 +/- 36 jours chez les patients répondeurs et de 249 +/- 33 jours chez les patients en possible pseudo-progression.

La comparaison de ces 2 groupes objective une différence significative de leur survie sans progression ($p < 0,0001$).

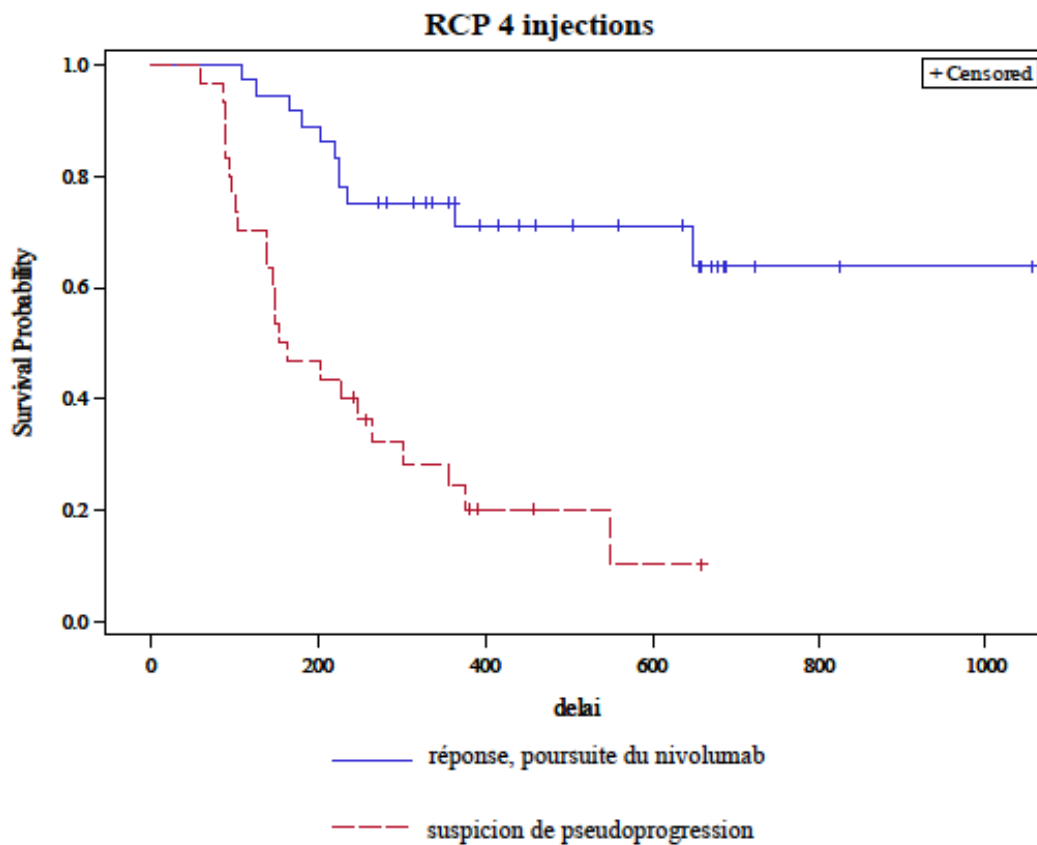


Figure 19 : Survie sans progression (SSP) en fonction de la RCP 4 injections 2 groupes

c. En fonction des résultats de la RCP finale (à 4 ou 6 injections)

Dans la même mesure, nous avons étudié et comparé la survie sans progression des patients ayant poursuivi le nivolumab car classés en réponse à 4 injections et celle des patients classés en réponse à 6 injections en raison d'un doute sur une pseudo-progression lors de la RCP à 4 injections.

La moyenne de survie sans progression était de 523 jours +/- 36 jours chez les répondeurs sans pseudo-progression et de 317 +/- 38 jours chez les répondeurs avec doute sur pseudo-progression initialement.

Nous avons objectivé une différence significative de la survie sans progression entre ces 2 groupes ($p=0,0028$).

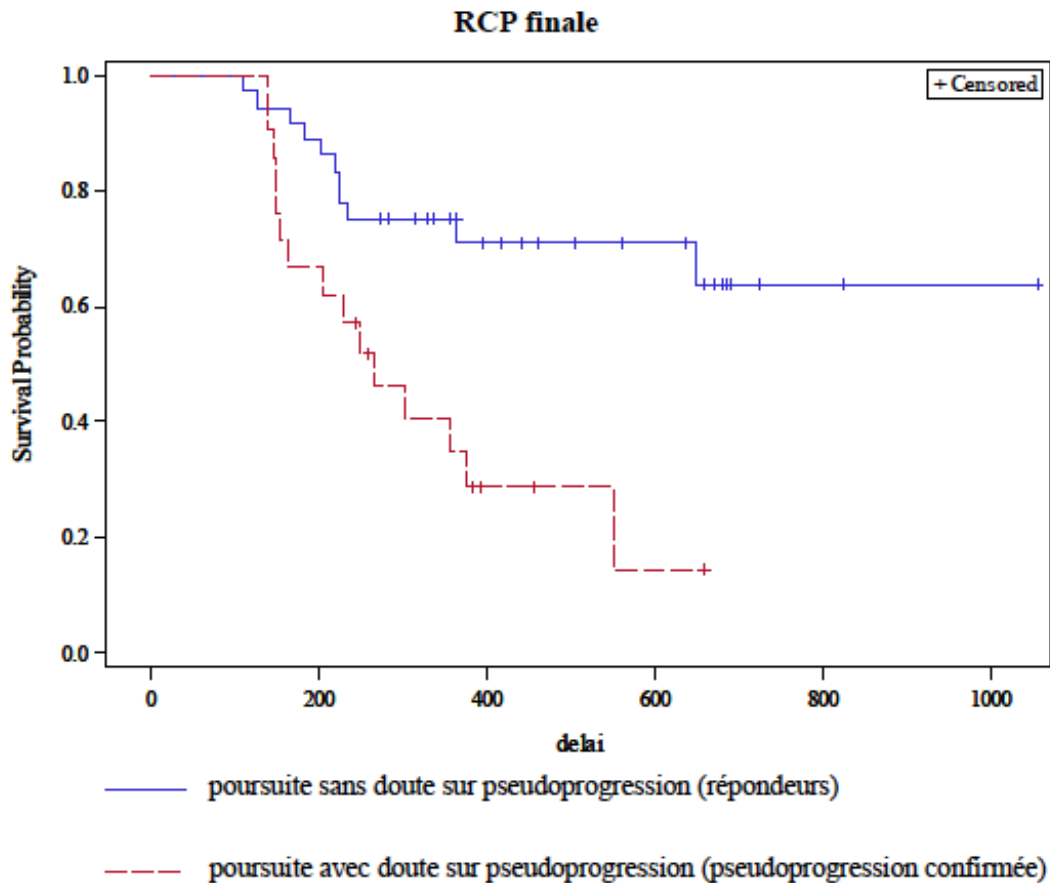


Figure 20 : SSP en fonction de la RCP finale 2 groupes

d. En fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation

Comme vu précédemment, les patients étaient classés en 4 groupes sur la TEP de réévaluation (progression, réponse dissociée, stabilité et réponse).

Les moyennes de survie sans progression étaient respectivement de 133 +/- 21 jours chez les patients en progression, de 336 +/- 17 jours chez les patients stables, de 553,7 +/-43 jours chez les patients répondeurs et de 211 +/- 43 jours chez les patients en réponse dissociée.

La comparaison de ces groupes montre qu'il existe une différence de survie sans progression entre les progresseurs et les patients en réponse ou en stabilité métabolique ($p < 0,0001$ et $p=0,0002$ respectivement).

En revanche, on ne retrouve de différence significative de survie sans progression entre les progresseurs et les patients en réponse dissociée ($p=0,122$).

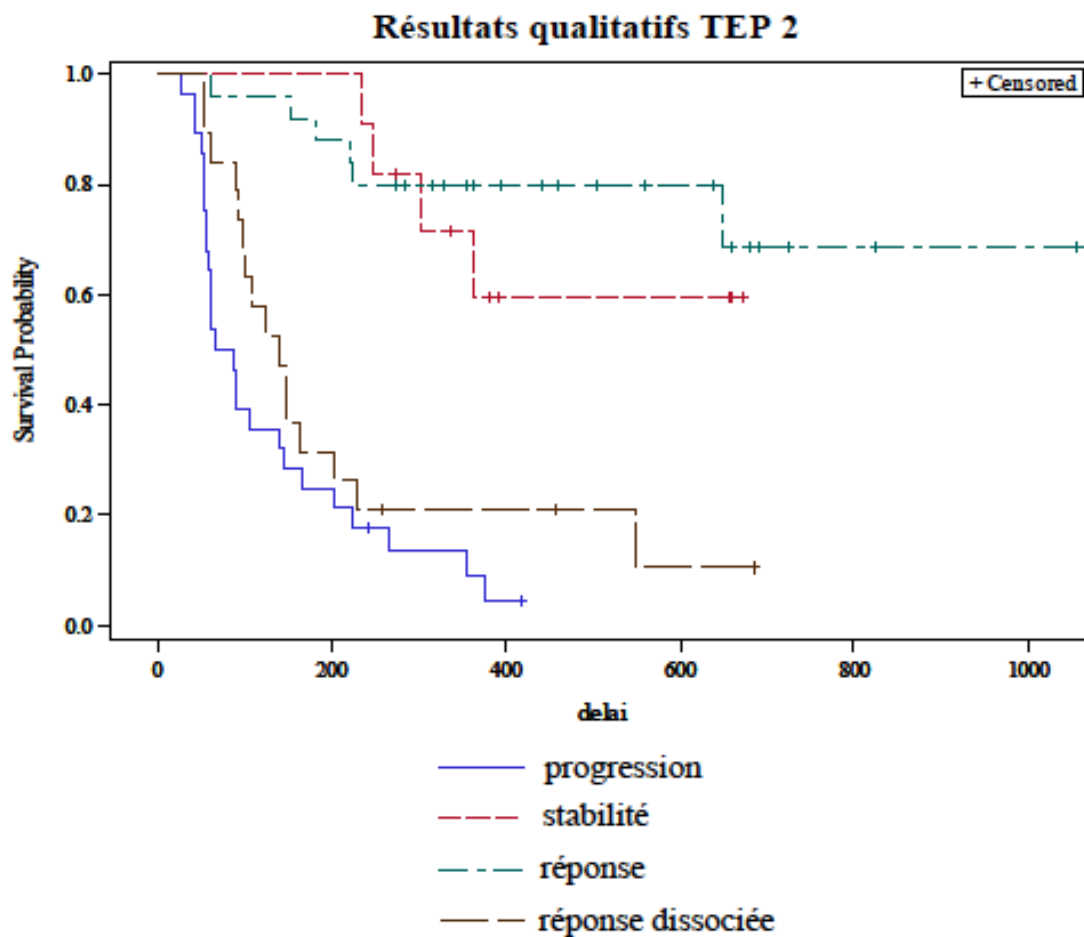


Figure 21 : SSP en fonction des Résultats de la TEP 2 en 4 groupes

e. En fonction des résultats quantitatifs (MTV et TLG burden) de la TEP initiale

L'analyse en continue des TLG et MTV burben a permis de démontrer une association significative entre le TLG Burden et la survie sans progression ($p = 0,0003$) ainsi qu'entre le MTV Burden et la survie sans progression ($p = 0,0001$).

En effet, plus le TLG Burden et / ou le MTV burden sur la TEP initiale est élevé, plus le patient à un risque important de progression.

f. En fonction des résultats quantitatifs (Δ TLG et Δ MTV) de la TEP de réévaluation

Par la suite, nous avons analysé la survie sans progression en fonction des valeurs de Δ TLG et de Δ MTV.

Pour ce faire nous avons formé 3 groupes de patients en fonction de leur Δ TLG :

- Δ TLG < - 30%
- Δ TLG [- 30% ; +30%]
- Δ TLG > + 30%

Ainsi que 3 groupes de patients en fonction de leur Δ MTV :

- Δ MTV < - 30%
- Δ MTV [- 30% ; +30%]
- Δ MTV > + 30%

Le tableau ci-dessous résume les moyennes et écart-types de délai de progression entre ces différents groupes.

Delta TLG / MTV	Délai moyen de progression en jours	Écart-types en jours
Δ TLG < - 30%	525	48
Δ TLG [- 30% ; +30%]	375	41
Δ TLG > + 30%	125	16
Δ MTV < - 30%	528	44
Δ MTV [- 30% ; +30%]	268	26
Δ MTV > + 30%	133	18

Tableau 12 : survie sans progression en fonction des delta TLG et delta MTV

Nous retrouvons après comparaison de ces groupes une différence significative de survie sans progression entre les patients :

- avec un Δ TLG < - 30% et ceux avec un Δ TLG > + 30% ($p < 0,0001$)
- avec un Δ TLG > + 30% et ceux avec un Δ TLG [- 30% ; +30%] ($p < 0,0001$).

Ainsi qu'entre les patients :

- avec un Δ MTV < - 30% et ceux avec un Δ MTV > + 30% ($p < 0,0001$)
- avec un Δ MTV > + 30% et ceux avec un Δ MTV [- 30% ; +30%] ($p < 0,0001$).

En revanche, il n'existait pas de différence significative sur la survie sans progression entre les patients avec un Δ TLG ou un Δ MTV < - 30% et ceux avec un Δ TLG ou un Δ MTV [- 30% ; +30%] ($p = 0,1508$ et $p = 0,1448$ respectivement).

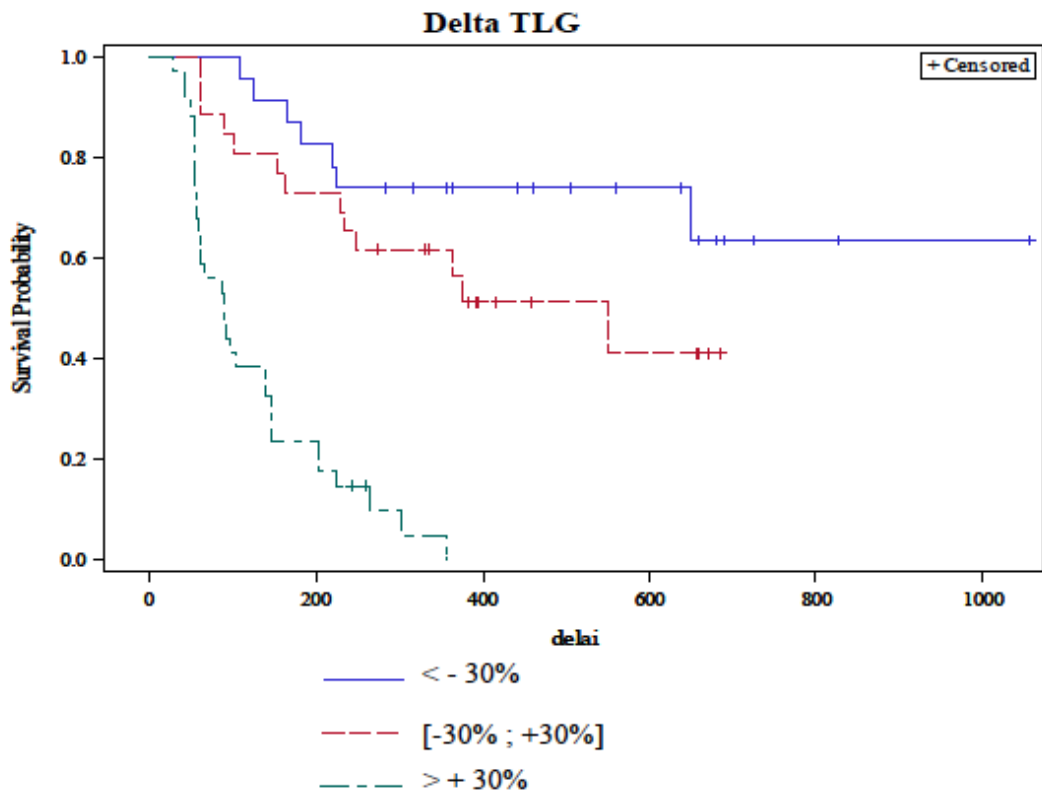


Figure 22 : SSP en fonction du delta TLG 30pct

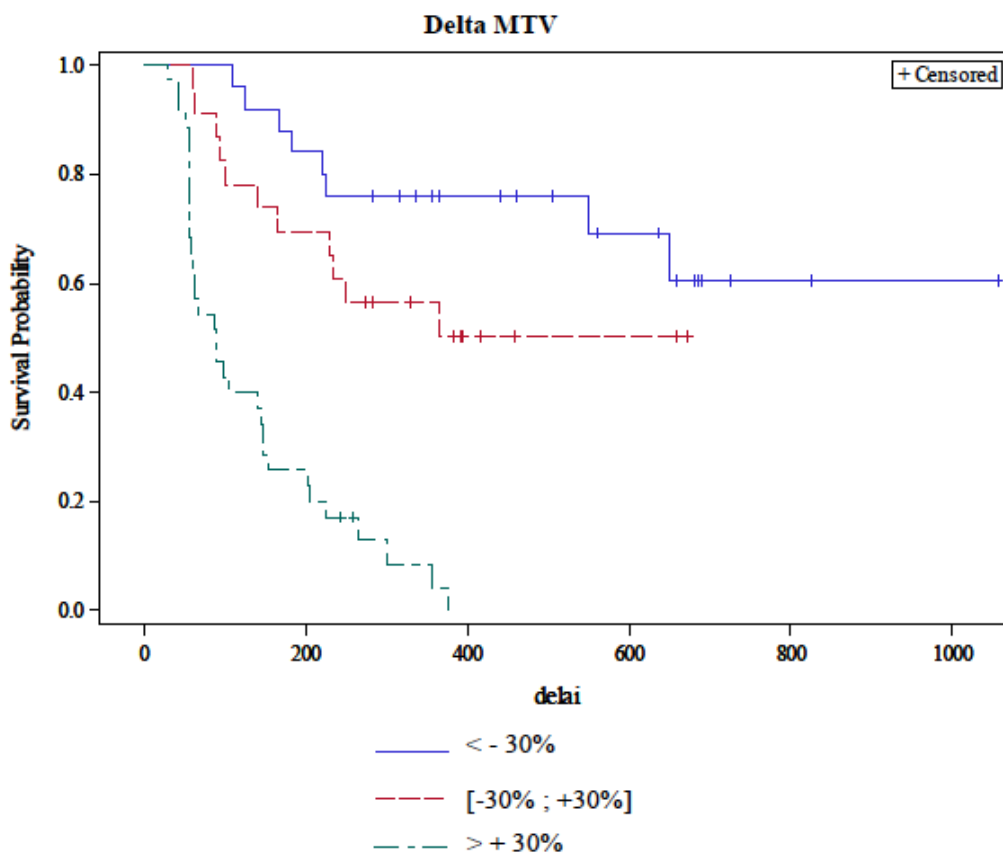


Figure 23 :SSP en fonction du delta MTV 30 pct

5) Analyses sur la survie globale (SG)

a. En fonction des paramètres épidémiologiques des patients

Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative sur la survie globale en fonction du sexe, de l'âge, du stade TNM, de l'histologie, de l'index de Karnovski, du statut chirurgical pré-immunothérapie, du nombre de lignes de chimiothérapie pré-immunothérapie et de la réalisation ou non d'une radiothérapie pré-immunothérapie.

b. En fonction des résultats de la RCP 4 injections

Nous avons ici étudié la survie globale en fonction de 2 ou 3 groupes de décision de la RCP à 4 injections :

o Analyse en 2 groupes

Les deux groupes de la RCP 4 injections étaient respectivement :

- arrêt du Nivolumab
- poursuite du Nivolumab (incluant les répondeurs et les suspicions de pseudo-progression)

La moyenne de survie globale était de 265 +/- 33 jours chez les patients ayant arrêté le Nivolumab et de 780 +/- 47 jours chez les patients ayant poursuivi.

La comparaison de ces 2 groupes objective une différence significative de leur survie globale ($p < 0,0001$).

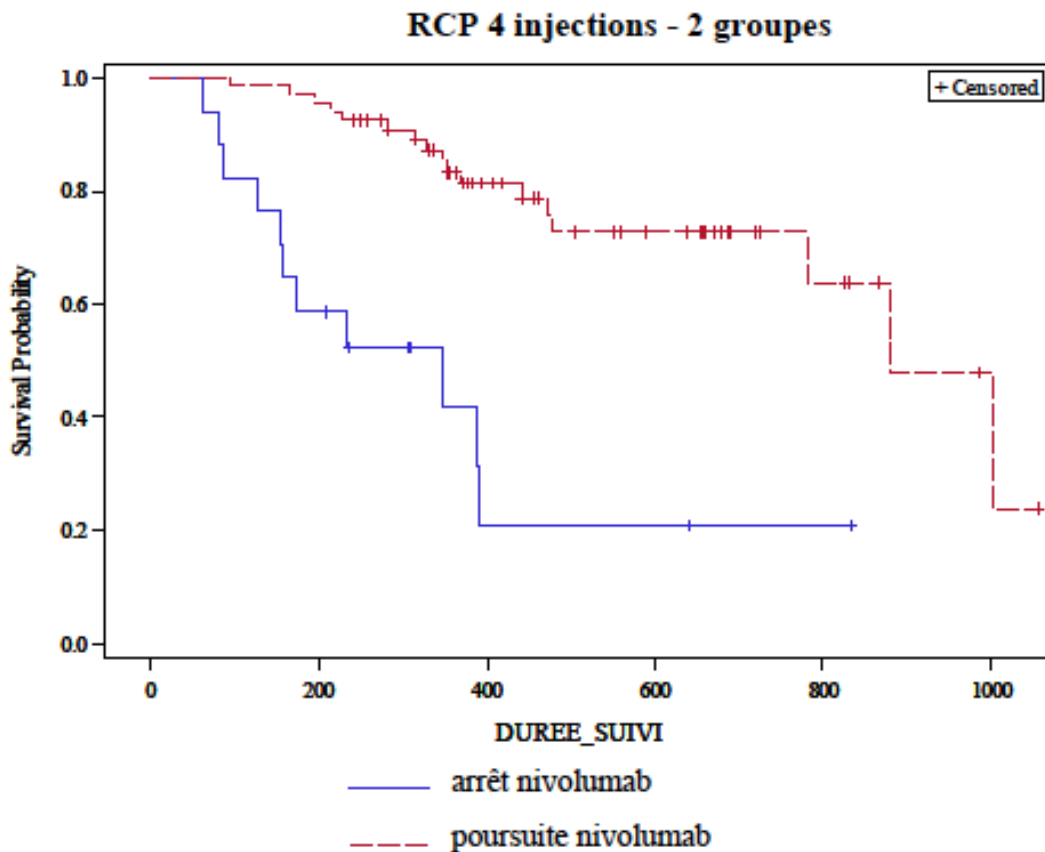


Figure 24 :SG en fonction de la RCP 4 injections en 2 groupes

○ Analyse en 3 groupes

Les trois groupes étaient respectivement :

- arrêt du Nivolumab pour progression
- poursuite du Nivolumab pour réponse
- poursuite du Nivolumab pour suspicion de pseudo-progression

La moyenne de survie globale était de 265 +/- 33 jours chez les patients ayant arrêté le Nivolumab pour progression, de 908 +/- 49 jours chez les patients ayant poursuivi pour réponse et de 629 +/- 61 jours chez les patients suspects de pseudo-progression.

La comparaison de ces 3 groupes objective une différence significative de la survie globale entre :

- les patient jugés en progression et ceux en réponse ou pseudo-progression ($p < 0,001$ et $p=0,0091$)
- les patients jugés en pseudo-progression et ceux en réponse ($p = 0,0137$).

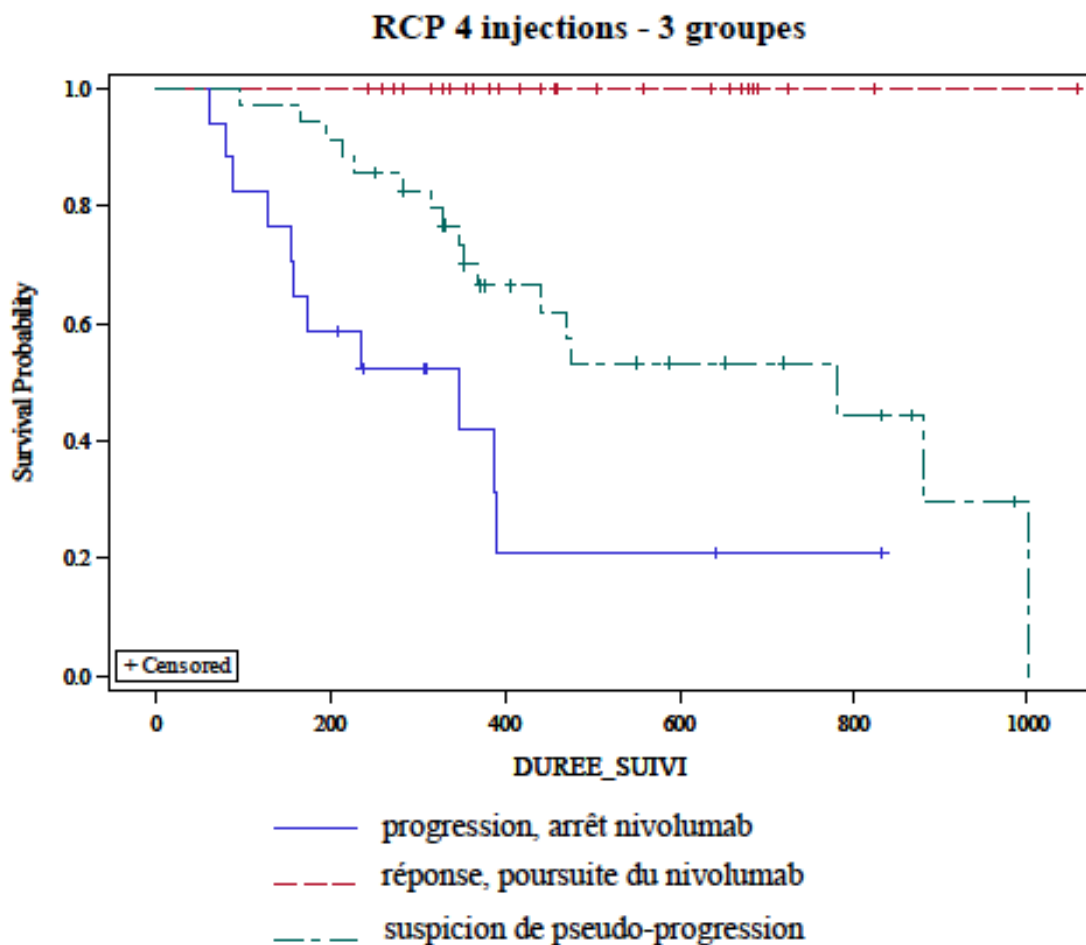


Figure 25 : SG en fonction de la RCP 4 injections en 3 groupes

c. En fonction des résultats de la RCP finale (à 4 ou 6 injections)

Dans la même mesure, nous avons ici étudié la survie globale en fonction de 2 ou 4 groupes de décision de la RCP finale :

○ Analyse en 2 groupes

Les deux groupes étaient respectivement :

- arrêt du Nivolumab
- poursuite du Nivolumab

La moyenne de survie globale était de 287 +/- 29 jours chez les patients ayant arrêté le Nivolumab et de 835 +/- 47 jours chez les patients ayant poursuivi.

La comparaison de ces 2 groupes objective une différence significative de leur survie globale ($p < 0,0001$).

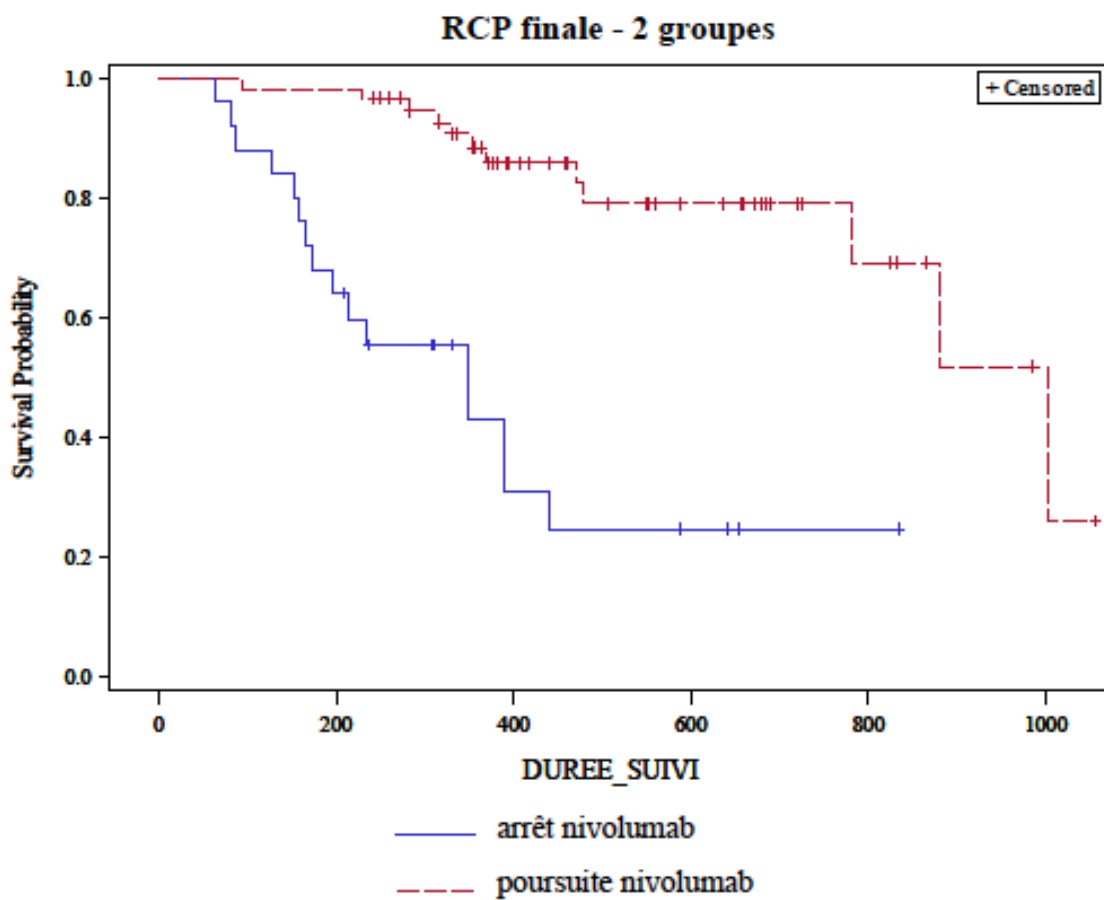


Figure 26 : SG en fonction de la RCP finale en 2 groupes

○ Analyse en 4 groupes

Les 4 groupes étaient respectivement :

- arrêt du nivolumab pour progression à 4 injections
- arrêt du nivolumab pour progression à 6 injections (doute sur pseudo-progression à 4 injections)
- poursuite du nivolumab pour réponse à 4 injections
- poursuite du nivolumab à 6 injections = pseudo-progression confirmée

La moyenne de survie globale était de 265 +/- 33 jours chez les patients ayant arrêté le nivolumab pour progression à 4 injections, de 307 +/- 48 jours chez les patients ayant arrêté le nivolumab pour progression à 6 injections, de 908 +/- 49 jours chez les patients ayant poursuivi pour réponse sans pseudo-progression et de 723 +/- 66 jours chez les patients ayant poursuivis mais initialement suspects de pseudo-progression.

La comparaison de ces 4 groupes objective une différence significative de la survie globale entre les patients ayant arrêté le nivolumab pour progression à 4 ou 6 injections et ceux ayant continué avec ou sans pseudo-progression ($p=0,002$, $p=0,02$, $p<0,001$ et $p < 0,001$).

En revanche, nous n'avons pas montré de différence significative de la survie globale entre les patients ayant continué le nivolumab sans doute sur une pseudo-progression et ceux ayant continué pour pseudo-confirmée à 6 injections ($p=0,1434$).

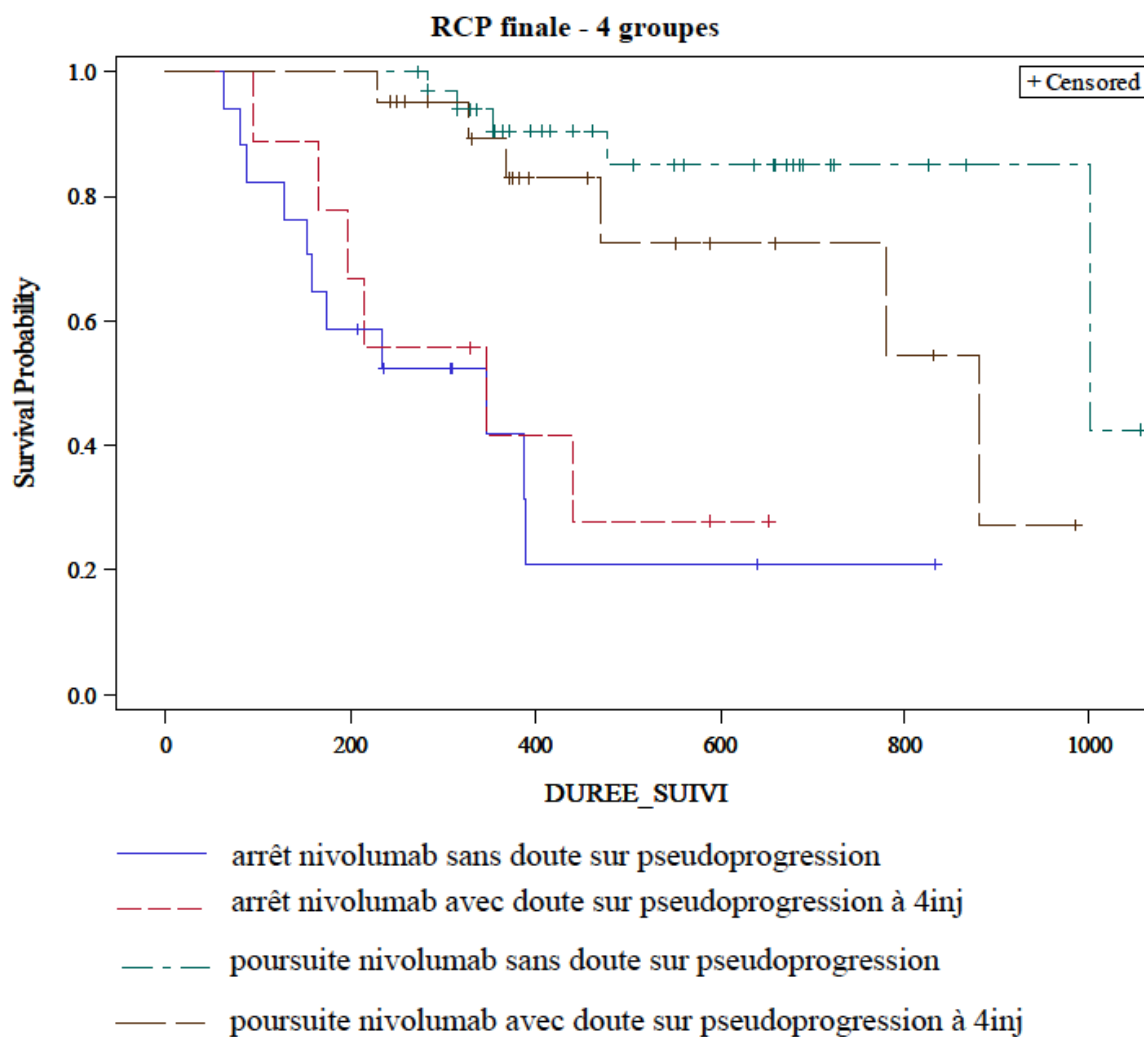


Figure 27 : SG en fonction de la RCP finale en 4 groupes :

d. En fonction des résultats qualitatifs de la TEP de réévaluation

Les patients étaient classés en 4 groupes sur la TEP de réévaluation (progression, réponse dissociée, stabilité et réponse).

Les moyennes de survie globales étaient respectivement de 286 +/- 24 jours chez les patients en progression, de 655 +/- 70 jours chez les patients stables, de 902 +/- 61 jours chez les patients répondeurs et de 478 jours chez les patients en réponse dissociée.

La comparaison de ces groupes montre qu'il existe une différence de survie globale entre les progressseurs et les patients en réponse ou en stabilité métabolique ($p < 0,0383$ et $p=0,0016$ respectivement).

En revanche, on ne retrouve de différence significative de survie globale entre les progressseurs et les patients en réponse dissociée ($p=0,0971$).

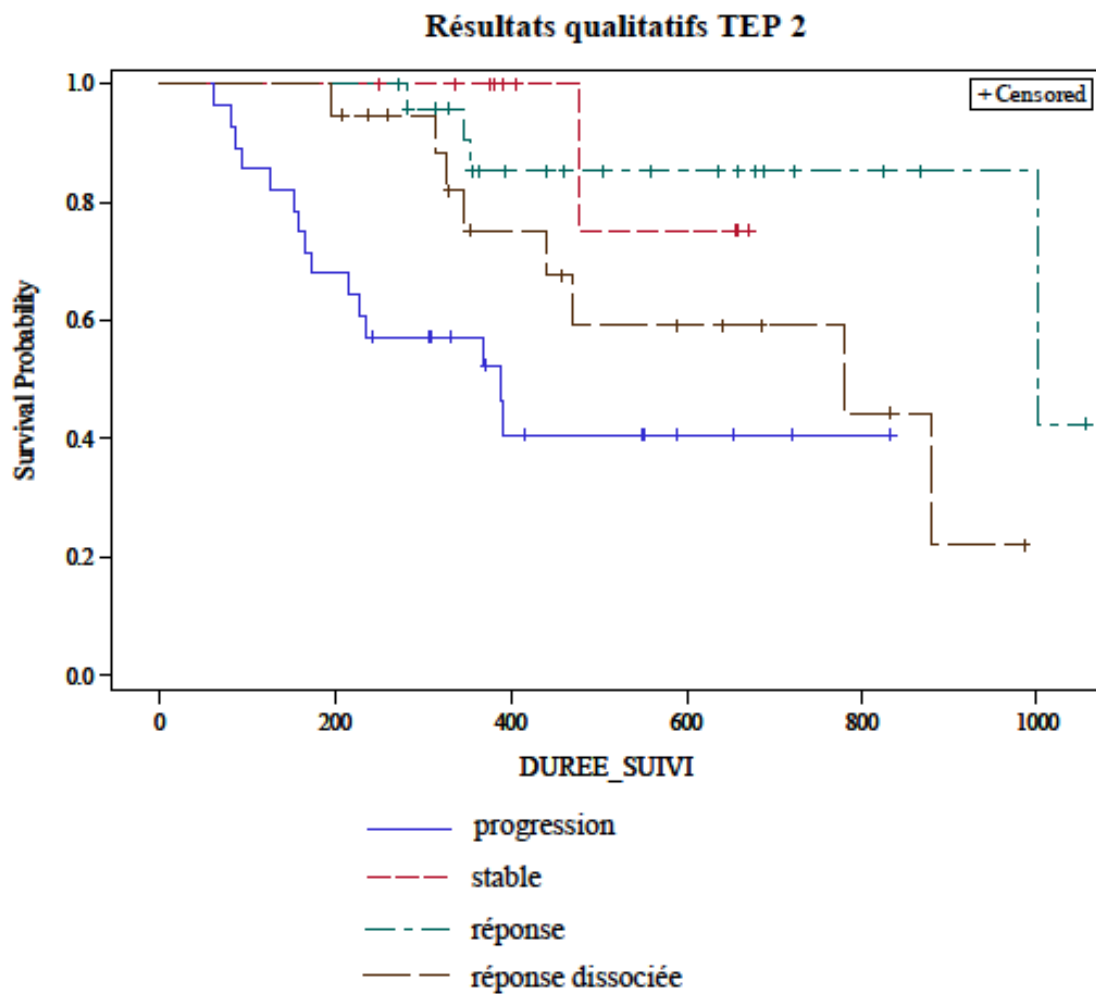


Figure 28 : SG en en fonction de la TEP 2 en 4 groupes

e. En fonction des résultats quantitatifs (MTV et TLG burden) de la TEP initiale

L'analyse en continue des TLG et MTV burden a permis de démontrer une association significative entre le TLG burden et la survie globale ($p < 0,0001$) ainsi qu'entre le MTV burden et la survie globale ($p < 0,0001$).

En effet, plus le TLG burden et / ou le MTV burden sur la TEP initiale est élevé, plus le patient risque de décéder précocement.

f. En fonction des résultats quantitatifs (Δ TLG et Δ MTV) de la TEP de réévaluation

Tout comme pour la survie sans progression, nous avons analysé la survie globale en fonction des valeurs de Δ TLG et de Δ MTV.

Pour ce faire nous avons formé 3 groupes de patients en fonction de leur Δ TLG :

- Δ TLG < - 30%
- Δ TLG [- 30% ; +30%]
- Δ TLG > + 30%

Ainsi que 3 groupes de patients en fonction de leur Δ MTV :

- Δ MTV < - 30%
- Δ MTV [- 30% ; +30%]
- Δ MTV > + 30%

Le tableau ci-dessous résume les moyennes et écart-types de survie globale entre ces différents groupes

Groupes	Délai moyen de progression en jours	Ecart-types en jours
Δ TLG < - 30%	904	60
Δ TLG [- 30% ; +30%]	707	63
Δ TLG > + 30%	347	26
Δ MTV < - 30%	914	54
Δ MTV [- 30% ; +30%]	635	71
Δ MTV > + 30%	336	24

Tableau 13 : survie globale en fonction des delta TLG et delta MTV de la TEP de réévaluation

Pour l'analyse portant sur le Δ TLG, nous retrouvons après comparaison de ces groupes une différence significative de survie globale entre les patients :

- avec un Δ TLG < - 30% et ceux avec un Δ TLG > + 30% ($p < 0,0041$)
- avec un Δ TLG > + 30% et ceux avec un Δ TLG [- 30% ; +30%] ($p = 0,0478$).

Ce qui veut dire que les patients en progression sur la TEP (Δ TLG > +30%) ont une survie globale plus courte que les patients en stabilité (Δ TLG entre -30% et +30%) et que les patients en bonne réponse (Δ TLG > + 30%).

Pour l'analyse portant sur le Δ MTV seule la survie globale des patients en bonne réponse sur la TEP (Δ MTV < - 30%) était plus importante que celle des patients en mauvaise réponse (Δ MTV > + 30 %) ($p=0,0037$).

En revanche, les patients en bonne réponse ($\Delta MTV < -30\%$) n'ont pas une survie globale plus importante que les patients en stabilité (ΔMTV entre -30 et $+30\%$) ($p=0,2348$).

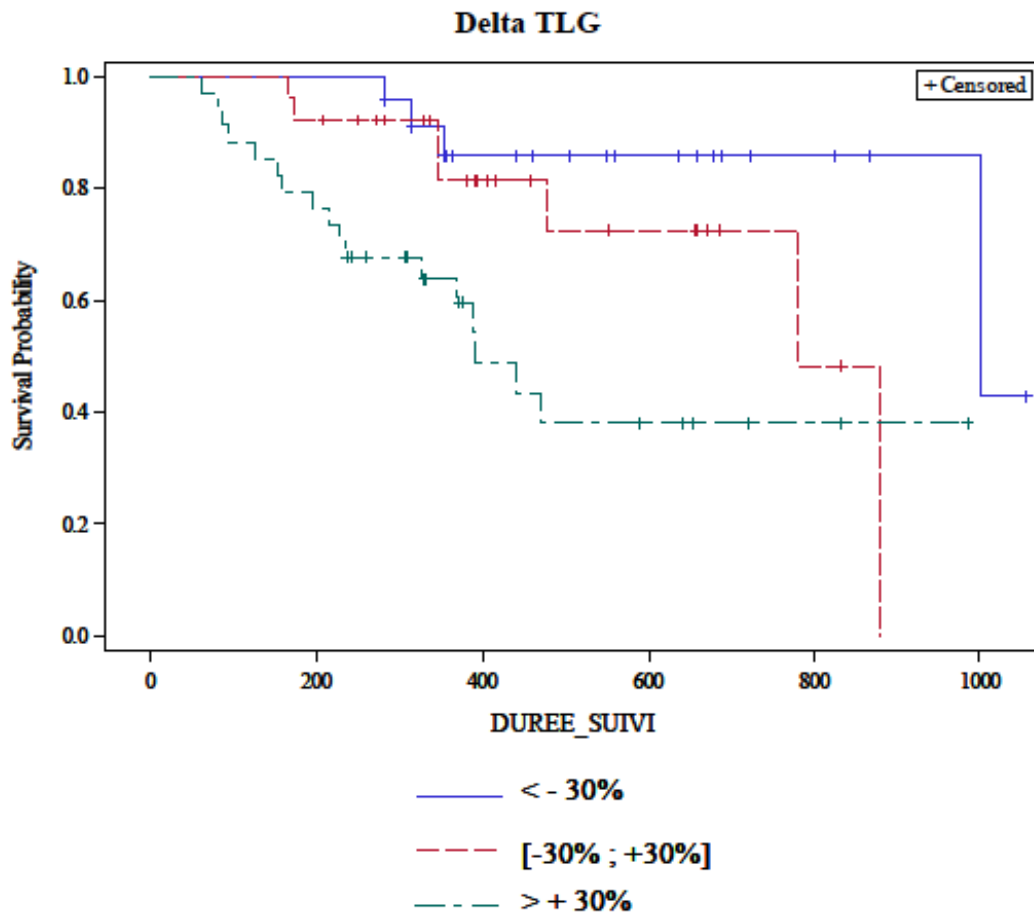


Figure 29 : SG en fonction du delta TLG 30pct

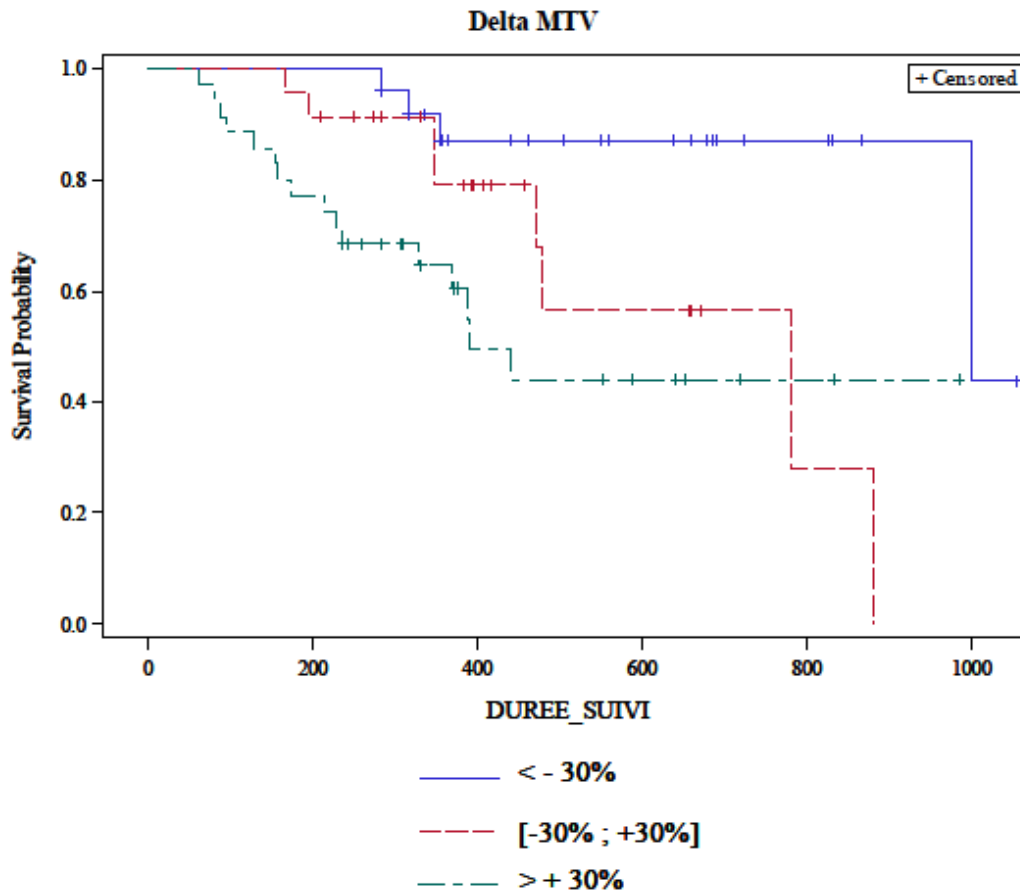


Figure 30 : SG en fonction du delta MTV 30pct :

6) Analyses sur le sous-groupe des pseudo-progresseurs

Nous avons constitué deux groupes de patients chez les pseudo-progresseurs en fonction de leur valeur de Δ TLG avec un seuil de + 30%:

- Patients avec Δ TLG $< + 30\%$
- Patients avec Δ TLG $> + 30\%$

Et, idem pour le Δ MTV avec un seuil de + 40% :

- Patients avec Δ MTV $< + 40\%$
- Patients avec Δ MTV $> + 40\%$.

Les seuils de 30 et 40% ont été choisis car correspondants aux valeurs des médianes de Δ TLG et Δ MTV chez les patients en pseudo-progression.

L'analyse retrouve une différence significative de la survie sans progression entre les patients avec un Δ TLG $< + 30\%$ et ceux avec un Δ TLG $> + 30\%$ ($p=0,0313$)

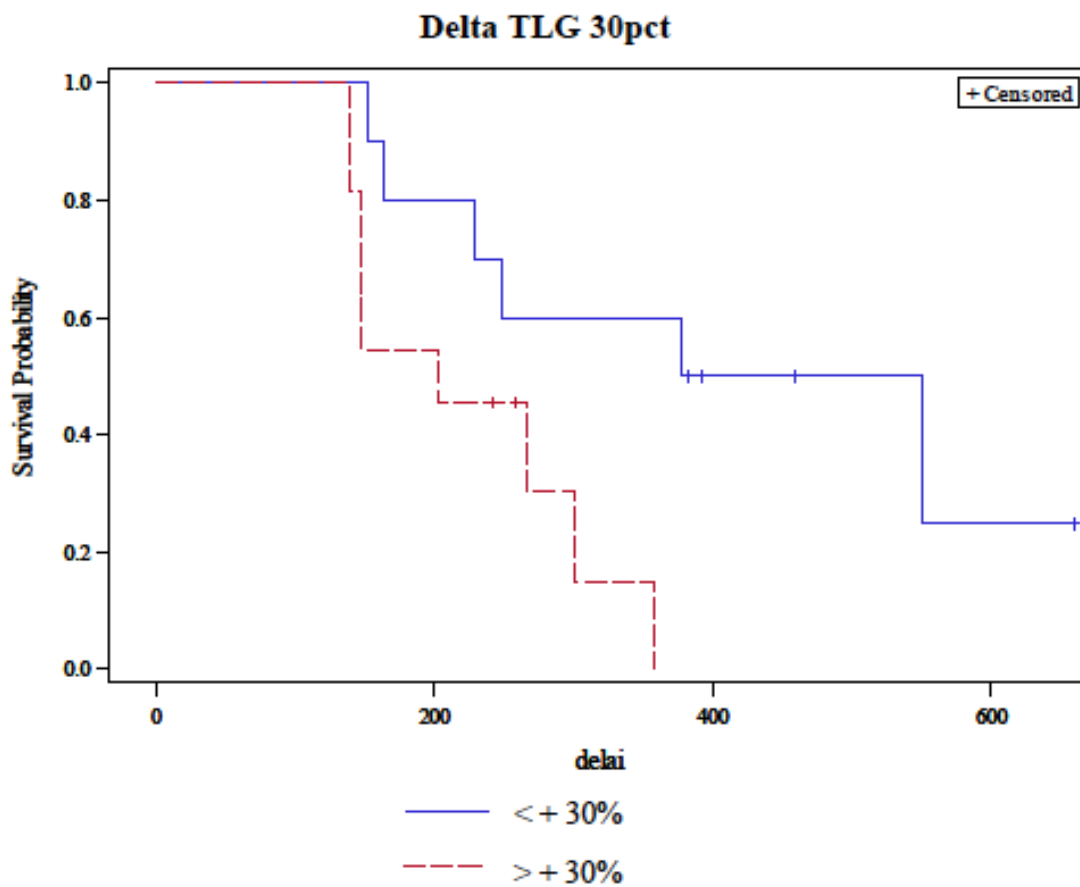


Figure 31 : SSP en fonction du delta TLG 30pct chez les pseudoprogresseurs

Ainsi, les patients avec un Δ TLG supérieur à $+ 30\%$ ont un risque plus important de progression que ceux avec un Δ TLG inférieur à $+ 30\%$.

En revanche, aucune différence significative de survie sans progression n'a été démontrée entre les patients avec un $\Delta\text{MTV} < +40\%$ et ceux avec un $\Delta\text{MTV} > +40\%$ ($p=0,2757$).

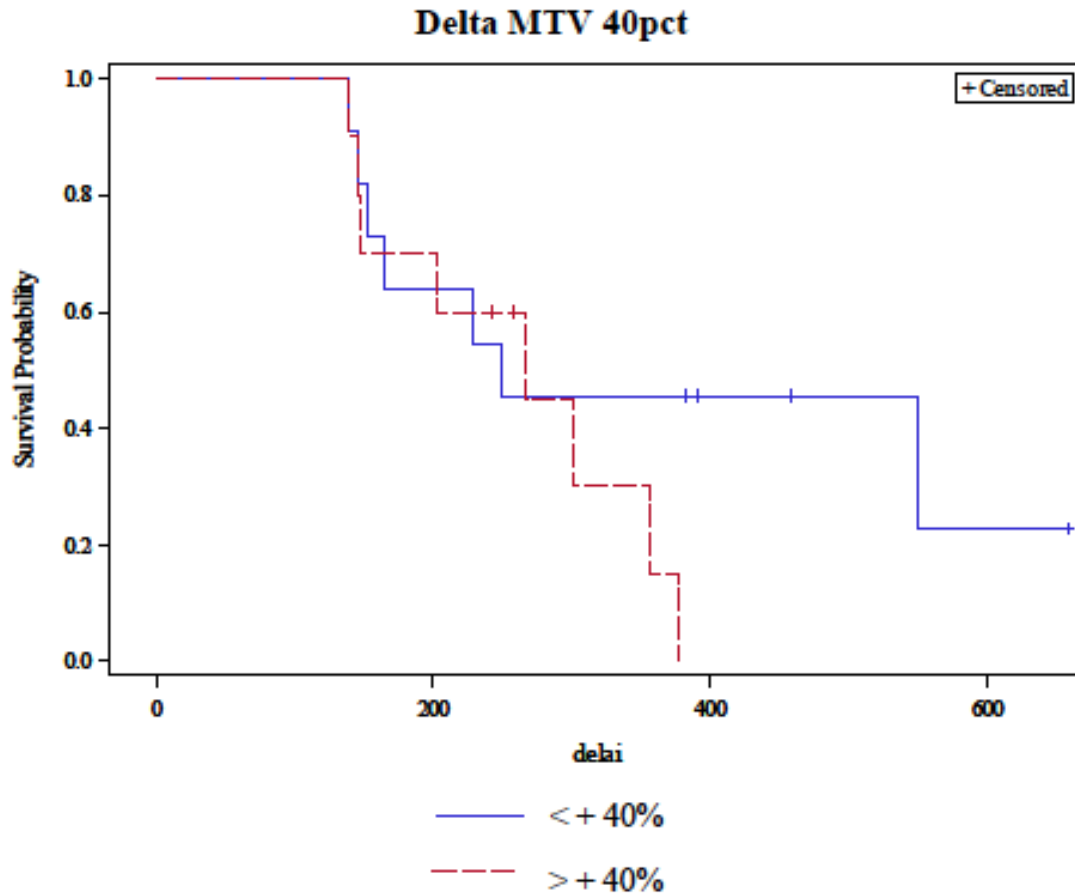


Figure 32 : SSP en fonction du delta MTV 40pct chez les pseudoprogresseurs

DISCUSSION

I. Les données de la littérature

Le cancer du poumon est l'une des tumeurs malignes les plus courantes et représente la principale cause de décès par cancer dans le monde malgré les progrès thérapeutiques constants dans ce domaine. (1).

Le CBNPC représente 85% des cancers du poumon (9) et près de 70% des patients présentent une maladie localement avancée ou métastatique au moment du diagnostic.

Le traitement chirurgical convient aux patients atteints d'un cancer du poumon au stade précoce, tandis que la chimiothérapie est fréquemment adoptée chez les patients atteints d'une maladie avancée ou récurrente. Parallèlement aux chimiothérapies, le développement récent de nouvelles thérapies telles que les immunothérapies a permis d'améliorer la survie des patients métastatiques.

En effet, l'immunothérapie s'est récemment fait une véritable place dans le traitement standard des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. On citera notamment deux études de phase III (CheckMate 017 et 057) qui ont su démontrer des taux de survie globale et sans progression plus élevés chez les patients atteints de CBNPC traités par nivolumab par rapport à ceux traités par docétaxel (90,91). Ainsi, le nivolumab a récemment été approuvé dès la seconde ligne de traitement chez ces patients.

La TEP au FDG est devenue une modalité d'imagerie très largement utilisée dans la pratique clinique pour la stadification et pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie

dans le CBNPC. Par ailleurs, un rapport récent a clairement démontré l'utilité du TEP FDG pour évaluer la réponse tumorale à l'immunothérapie (100).

En revanche, contrairement au mélanome ou au lymphomes (98,99), peu de données sont à ce jour disponibles concernant les modalités d'évaluation de la réponse à l'immunothérapie en TEP au FDG chez les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire.

Il n'existe notamment aucune recommandation officielle sur le schéma d'évaluation de la réponse tumorale au nivolumab.

Dans les études CheckMate 017 et 057, l'évaluation initiale de la réponse a été réalisée assez tardivement, 9 semaines après injection de nivolumab (90,91). Il était ainsi intéressant de déterminer si l'efficacité du nivolumab pourrait être évaluée de façon efficace à un stade plus précoce afin de réorienter si nécessaire au plus vite la prise en charge thérapeutique chez les patients non répondeurs au nivolumab.

La détermination de critères d'évaluation TEP spécifiques aux immunothérapies se voit également nécessaire du fait que les mécanismes d'action des inhibiteurs de check point immunitaires diffèrent de ceux des chimiothérapies.

On décrit par exemple l'activation des lymphocytes T contre les cellules cancéreuses responsable de modifications inflammatoires par recrutement de macrophages, de neutrophiles et de lymphocytes pouvant conduire à des résultats faussement positifs en imagerie appelés « pseudoprogression » (92).

Ainsi, en raison de l'hétérogénéité des maladies tumorales et des réactions immunitaires induites par l'immunothérapie, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique du nivolumab se montre complexe et le rôle de la TEP au FDG n'est pas encore bien établi (93).

Seul deux études récentes se sont intéressées à ce sujet.

En 2017, K. Kaira et al. menés la première étude prospective ayant pour objectif de déterminer les performances de la TEP FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique du nivolumab à un stade précoce (après 1 mois de traitement) chez 24 patients atteints d'un CBNPC (95).

Dans la même mesure, L. Goldfarb et al. ont étudié deux années plus tard, les performances de la TEP FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique précoce sous nivolumab (après 2 mois de traitement) chez 28 patients atteints de CBNPC (97).

Sur la base de ces données de la littérature, nous avons mené la présente étude sur une population de patients environ trois fois plus grande (83 patients) afin d'évaluer la relation entre l'efficacité du nivolumab et les modifications métaboliques tumorales en TEP TDM au 18F-FDG chez des patients traités pour CBNPC.

II. Considérations méthodologiques

Comme Goldfarb et al., nous avons étudié les performances diagnostiques et pronostiques de la TEP FDG dans l'évaluation de la réponse au nivolumab de façon précoce, environ 2 mois après la première injection de nivolumab (équivalent de 4 injections en moyenne).

La décision de poursuivre ou non le nivolumab en réunion de concertation pluridisciplinaire après ces 2 mois de traitement reposait sur les données cliniques et les résultats d'examens d'imagerie. Comme recommandé et discuté dans le document de Seymour et al. (101), la poursuite du traitement en cas de suspicion de

pseudoprogression était autorisée chez les patients cliniquement stables jusqu'à la prochaine évaluation (après 2 injections supplémentaires de nivolumab).

A la différence de Goldfarb et al. qui ont réévalué les suspicions de pseudoprogression en TEP TDM FDG nous avons quant à nous réévalué nos patients en imagerie morphologique par scanner thoraco-abdomino-pelvien. Kaira et al. n'avaient pas de patient suspect de pseudoprogression après 1 mois de traitement par nivolumab.

K. Kaira et al. ont évalué les performances de la TEP via les critères PERCIST introduits par R. Wahl en 2009 (94). Deux années plus tard, L. Goldfarb et al. ont étudié le concept de la classification iPERCIST (96), adapté de PERCIST et iRECIST. L'objectif était d'obtenir un outil fiable pour évaluer la réponse au traitement tout en tenant compte de la possible infiltration tumorale lymphocytaire. Dans ces 2 études, conformément aux recommandations de PERCIST, la lésion présentant l'absorption de FDG la plus élevée sur chacun des examens TEP été mesurée.

A la différence de ces deux études, nous avons fait le choix de ne pas utiliser les critères PERCIST et iPERCIST, mais d'étudier l'évolution des TLG burden et MTV burden entre la TEP initiale et celle de réévaluation. En effet, nous avons jugé qu'il serait plus précis, plus fiable et plus robuste de mesurer les TLG et MTV de chacune des lésions du patient avant et après traitement afin d'avoir le reflet le plus optimal de l'évolution de la masse tumorale totale.

III. Discussion sur les résultats de l'étude

1) Valeur pronostique de la TEP initiale et de réévaluation

Dans cette étude, la TEP TDM au 18F FDG a su démontrer des performances pronostiques très intéressantes.

En effet, la survie globale des patients considérés comme répondeurs sur la TEP de réévaluation à 4 injections (réponse métabolique complète et réponse métabolique partielle) était de 901,9 jours alors que celle des patients en progression était de 470 jours, soit un écart de survie globale de plus de 50% entre ces 2 groupes.

Une différence significative de survie globale était également retrouvée entre les patients en stabilité métabolique et ceux en progression sur la TEP de réévaluation.

Par ailleurs, les paramètres TLG burden et MTV burden mesurés sur la TEP initiale étaient associés de façon significative à la survie sans progression ainsi qu'à la survie globale des patients. En effet, nous avons pu voir que plus le TLG burden et / ou le MTV burden sur la TEP initiale est élevé, plus le patient a un risque important de progression et de décès.

Cette très bonne valeur pronostique de la TEP au FDG pourrait en faire un outil de choix pour décider de poursuivre ou non le traitement par nivolumab chez les patients atteints de CBNPC.

2) Chez les patients répondeurs

80,6% des patients classés en répondeurs suite à la RCP 1 étaient jugés en réponse ou en stabilité métabolique sur la TEP de réévaluation.

La TEP FDG semble donc très intéressante pour déterminer de façon optimale les patients répondeurs.

Nous avons également pu constater que les Δ MTV et Δ TLG étaient significativement très différents entre les patients ayant arrêté et ceux ayant poursuivi le nivolumab après 4 ou 6 injections.

En effet, les médianes de Δ MTV et Δ TLG étaient de – 50 % et – 64 % chez les patients ayant poursuivi, versus + 102 % et + 146 % chez les patients ayant arrêté le nivolumab à 4 injections.

Goldfarb et al. retrouvaient dans leur étude une survie globale de 19,9 mois chez les patients répondeurs alors que celle des patients non répondeurs était de 3,6 mois. Tout comme eux, nous avons retrouvé une importante différence de survie globale en fonction du classement des patients en RCP finale avec une survie globale de 33,4 mois chez les patients jugés répondeurs versus 11,6 mois chez les non répondeurs.

Il est par ailleurs intéressant de noter que la survie globale était donc 5,5 fois plus importante chez les répondeurs que chez les non répondeurs dans l'étude de Goldfarb alors qu'elle n'était que 2,9 fois plus importante dans notre étude. Cette différence relativement marquée est sûrement due au fait que seulement 20% des suspicions de pseudo-progression ont été confirmées sur la TEP de réévaluation dans leur analyse, alors que 80% des suspicions de pseudoprogression ont été confirmées suite à la RCP 2 dans notre étude.

3) Chez les patients non répondeurs

96 % des patients ayant dû interrompre le nivolumab suite à la RCP finale étaient jugés en réponse dissociée ou en progression métabolique sur la TEP de réévaluation. La TEP FDG semble donc très efficace pour identifier de façon optimale les patients non répondeurs.

Dans une autre mesure, l'augmentation rapide de la croissance tumorale après le début de l'immunothérapie, appelée maladie hyperprogressive se voit de plus en plus étudiée depuis ces dernières années.

Bien que chercheurs et cliniciens n'aient pas encore convenu d'une définition officielle de l'hyperprogression, la preuve de son existence a été prouvée par le biais de nombreuses études.

En 2016, Campiat et al. définissaient pour la première fois l'hyperprogression chez des patients atteints d'un cancer et recevant un traitement anti PD-1 / PD-L1 (102). Leur étude a révélé une hyperprogression chez 9 % de leur population.

Depuis, d'autres études suggèrent que l'hyperprogression en cours d'immunothérapie est probablement plus fréquente que cela, en particulier chez certaines populations de patients. On citera notamment une analyse rétrospective multicentrique récente portant sur 242 patients atteints d'un CBNPC avancé dans laquelle 16% des patients avaient développé une hyperprogression au cours du traitement anti – PD-1 / PD-L1 (103).

Nous avons nous aussi étudié la survie des patients pouvant être suspects d'hyperprogression car présentant une importante progression métabolique lors de la TEP de réévaluation à 4 injections.

Pour se faire, nous avons comparé la survie globale des progresseurs avec un Δ TLG ou un Δ MTV très élevé ($> + 200\%$) à celle des progresseurs avec un Δ TLG ou Δ MTV moins élevé (compris entre $+ 30\%$ et $+ 200\%$).

Cependant, aucune différence significative de survie globale n'a été démontrée entre ces 2 groupes. Ce résultat pourrait toutefois être biaisé par un recul insuffisant étant donné

que 19 de ces 35 patients progresseurs ont été censurés de l'analyse car encore en vie au moment du recueil.

Des recherches supplémentaires sont encore largement nécessaires pour comprendre la pathogénèse de l'hyperprogression, afin notamment de mieux la définir, de mieux la prévenir et de la diagnostiquer le plus précocement possible.

En effet, comprendre les mécanismes de ce phénomène pourrait réellement aider les cliniciens à entreprendre la prise en charge la plus adaptée pour leurs patients. Un élément clé pour «faire mieux» pourrait consister, notamment via la recherche de biomarqueurs, à savoir identifier avec précision les patients susceptibles de répondre ou non à l'immunothérapie.

4) Chez les pseudoprogresseurs

L'analyse fine des résultats concernant le groupe de pseudoprogession nous a permis de tirer des informations qui méritent de retenir notre attention :

- Les Δ TLG et Δ MTV des 17 patients non répondeurs à la RCP1 n'étaient pas significativement différents de ceux des 9 patients jugés en progression confirmée à la RCP 2

→ la TEP permet de bien identifier les vrais progresseurs
- Les Δ TLG et Δ MTV des 21 patients jugés en pseudoprogession confirmée à la RCP 2 n'étaient pas significativement différents de ceux des 9 patients en progression confirmée à la RCP 2

- En revanche, une différence significative des Δ TLG et Δ MTV était retrouvée entre les 36 patients répondeurs à la RCP1 et les 21 patients jugés en pseudoprogession confirmée à la RCP 2
 - Lors du suivi ultérieur, seulement 28 % des patients répondeurs à 4 injections ont présenté une progression (n = 10/36) alors que 71 % des patients en pseudoprogession confirmée à 6 injections ont progressé (n = 15/21).
- ⇒ l'ensemble de ces arguments laisse à penser qu'il y'a chez nos patients jugés en pseudoprogession confirmée lors de la RCP 2 des vrais progressseurs que l'on pourrait identifier en TEP.

	Modalités	Arrêt sans pseudo-progression	Arrêt avec pseudo-progression	Poursuite sans pseudo-progression	Poursuite avec pseudo-progression	P value
	Nombre de patients	17	9	36	21	83
Delta MTV	Médiane (Q1 ;Q3)	102,3 (57,8 ; 253,5)	83,7 (4,2 ; 165,1)	-50 (-75,1 ; -17,8)	37,7 (17,5 ; 114,8)	< 0,001
	Comparaison 2 à 2	X	X			0,81
	Comparaison 2 à 2		X		X	0,91
	Comparaison 2 à 2			X	X	< 0,001
Delta TLG	Médiane (Q1 ;Q3)	145,8 (76,4 ; 285,2)	114,9 (42,1 ; 157,2)	-64,1 (-82,7 ; -12,9)	30,2 (13,3 ; 152,7)	< 0,001
	Comparaison 2 à 2	X	X			0,94
	Comparaison 2 à 2		X		X	0,88
	Comparaison 2 à 2			X	X	< 0,001

Tableau 14 : comparaison des delta TLG et delta MTV

Pour cette raison, nous avons décidé de diviser la population de pseudoprogression confirmée (n=21) en 2 sous-groupes en fonction de leur Δ TLG et Δ MTV afin d'essayer de déterminer un seuil de delta qui permettrait d'identifier les vrais progressseurs chez les pseudoprogresseurs confirmés.

Le seuil de + 30 % a été choisi pour le Δ TLG car correspondant d'une part au seuil du SULpeak utilisé dans les critères iPERCIST et d'autre part à la médiane de Δ TLG de notre population de pseudoprogression.

Pour le seuil de Δ MTV, nous avons choisi d'utiliser la médiane de Δ MTV de notre population de pseudoprogression, soit un seuil de + 40 %.

Cette analyse a finalement permis de mettre en évidence une différence significative de survie sans progression entre les pseudoprogresseurs avec un Δ TLG < + 30% et ceux avec un Δ TLG > + 30 %.

En revanche, aucune différence significative n'a été démontrée sur l'analyse portant sur le Δ MTV à 40%. Effectifs insuffisants ?

La question d'un seuil de Δ TLG et Δ MTV afin d'identifier les vrais progressseurs classés à tort comme pseudoprogresseurs semble donc très pertinente.

Cette hypothèse est soulignée par le fait que notre pourcentage de patients jugés en pseudoprogression à 6 injections (80%) est nettement plus élevé que les valeurs retrouvées dans la littérature. En effet, comme décrit tout à l'heure, dans l'étude de Goldfarb et al, seul 20% de leur suspicion de pseudoprogression s'est vu confirmé.

En sachant que la principale différence entre leur étude et la nôtre sur la population de pseudoprogession était que la réévaluation après 2 injections supplémentaires de nivolumab se faisait en TEP et non pas en TDM, il peut alors se poser la question d'une meilleure efficacité de la TEP par rapport au TDM pour identifier les vraies pseudoprogessions de façon précoce.

CONCLUSION

Les paramètres métaboliques résultant de l'absorption de 18F-FDG (TLG et MTV) sont étroitement associés à la réponse thérapeutique et à la survie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par nivolumab.

Même si les modifications en imagerie morphologique, notamment en tomodensitométrie, sont évaluées efficacement et permettent une bonne évaluation de la réponse au nivolumab il est parfois difficile de faire la distinction entre les répondeurs et les non-répondeurs à un stade précoce de l'immunothérapie.

Ainsi, l'absorption du 18F-FDG en TEP semble être un marqueur très prometteur pour juger précocement de l'efficacité thérapeutique du nivolumab, et devrait être mis en pratique clinique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018. *Cancer Journal for Clinicians*. (2018);
- 2) Lefeuvre D, Bousquet J, Lafay L. Les cancers en France, édition 2017, collection : les données, Institut national du cancer, avril 2018.
- 3) Binder Foucard F., Belot A., Delafosse P. (2013). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1990 à 2012 ;
- 4) Kim, A., Ko, H., Kwon, J., & Lee, and all. Exposure to secondhand smoke and risk of cancer in never smokers : A meta-analysis of epidemiologic studies.
- 5) Alberg, A. J., Brock, M. V, Ford, J. G., Samet, J. M., & Spivack, S. D. *Epidemiology of lung cancer 3rd ed : American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013, 143(5), e1S–e29S.
- 6) Groot, P. M. De, Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer, 1982(7), 220–233.
- 7) Murphy, S. E., Park, S. L., Balbo, S., Haiman, C. A., Hatsukami, D. K., Patel, Y, Marchand, L. Le. Tobacco biomarkers and genetic / epigenetic analysis to investigate ethnic / racial differences in lung cancer risk among smokers. *Npj Precision oncology*, February 2018, 1–10.
- 8) Kreuzer, M., Ph, D., Kreienbrock, L., Ph, D., Mu, K. M., Gerken, M., ... Ph, D. (1999). Histologic types of lung carcinoma and age at onset, 1958–1965.
- 9) Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H. M., ... Hirsch, F. R. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of. *Journal of thoracic oncology*, 10(9), 1243–1260.
- 10) Catherine E. Mosher, Ph.D.1, Mary A. Ott, ... (2016). A qualitative study of advanced lung cancer patients and their family caregivers , *Support Care Cancer*. 2015 July 23(7), 2053–2060.
- 11) Stephen G. Spiro, MD; Michael K. Gould, MD, and all. Initial evaluation of the patient with lung cancer : symptoms , signs , laboratory tests , and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007 volume 132.149–160.
- 12) Gerard A., Silvestri, MD, Michael K. Gould, MD, MS, FCCP; Mitchell L. Margolis. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. *Chest* 2007, 132(3), 178S–201S.
- 13) Hellwig, D., Baum, R. P., Berka, Z. B., & Kirsch, C. M. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer. *A systematic review (April 2016)*.
- 14) Depierre A, Lagrange JL, Theobald S, Astoul P, Baldeyrou P, Bardet E et al. [Standards, Options and Recommendations for the management of non-small cell lung carcinoma patients]. *Bull Cancer*. 2003;90(2):151-66.
- 15) Mise à jour 2011 des comptes rendus d'anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive, traitements, soins et innovations, inca, boulogne-billancourt, décembre 2011.
- 16) Travis, W. D., Asamura, H., Bankier, A. A., Beasley, M. B., Detterbeck, F., Flieder, D. B., and all. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming. 8th Edition of the TNM Classification of Lung Cancer, 11(8), 1204–1223.
- 17) Julian R. Molina, MD, Ph D; Ping yang , MD, PhD, and all. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo clinic proceedings*. 2008. 584–594
- 18) Jean Deslauriers, MD; and Jocelyn Grégoire, MD. Surgical Therapy of Early Non- Small Cell Lung Cancer. *Multimodality Approach to Lung Cancer*. *Chest* 2000. Elseiver 104–109.
- 19) Martel Lafay, I., Fournieret, P., Ayadi, M., Brun, O., Buatois, F., and all. Best practice guide for radiation therapy of non small cell bronchial cancers. *Radiothérapie cancer* 2008. 13, 55–60.
- 20) Sause, W., Kolesar, P., Taylor S, and all. Final Results of Phase III Trial in Regionally Advanced Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiation Therapy Oncology Group , Eastern Cooperative Oncology Group , and Southwest Oncology Group*. 1999. 117(2), 358–364.
- 21) Sahiner I., Vural G. U. Positron emission tomography / computerized tomography in lung cancer 4(6), 195–206. *Quant Imaging Med Surg* 2014.

- 22) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24
- 23) Bakheet SM, Saleem M, Powe J, et al. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med* 2000;25:273-8
- 24) Barger RL, Jr, Nandalur KR. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19:153-8
- 25) Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Jr, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-73
- 26) Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Jr, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-73
- 27) Cronin P., Dwamena B.A., Kelly A.M., Carlos R.C. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy *Radiology* 2008 ; 246 : 772-782
- 28) Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:261-5
- 29) Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-92
- 30) Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137S-46S
- 31) Darling GE, Maziak DE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011;6:1367-72
- 32) Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:246-50
- 33) Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1462-6
- 34) Gillams A, Roberts CM, Shaw P, et al. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol* 1992;46:18-22
- 35) Cho AR, Lim I, Na II, et al. Evaluation of adrenal masses in lung cancer patients using F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:52-8
- 36) Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-9
- 37) Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, et al. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann Oncol* 1998;9:397-401
- 38) De Wever W, Bruyeer E, Demaerel P, et al. Staging of lung cancer. Do we need a diagnostic CT of the brain after an integrated PET/CT for the detection of brain metastases? *JBR-BTR* 2010;93:71-6
- 39) von Schulthess GK, Kuhn FP, Kaufmann P, et al. Clinical positron emission tomography/magnetic resonance imaging applications. *Semin Nucl Med* 2013;43:3-10
- 40) Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, et al. Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:140-7
- 41) Decoster L, Schallier D, Everaert H, et al. Complete metabolic tumour response, assessed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET), after induction chemotherapy predicts a favourable outcome in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008;62:55-61
- 42) Downey, R. J., Akhurst, T., Gonen, M., Park, B., & Rusch, V. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer, 133(6). *Generl thoracic surgery* 2007.

- 43) Hao Zhang, MD, PhD, Kristen Wroblewski, MS, Shengri Liao, MD, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden from 18F-FDG PET in surgical patient with non small cell lung cancer. *Academic Radiology*, vol 20 n°1, 2013. 20(1), 32–40.
- 44) Anna Rita Larici MD., Annemilia del Ciello MD., Fabio Maggi MD.. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non – small cell lung. *Radiographics* 2010.
- 45) Huang, K., Dachele, M., Senan, S., Guckenberger, M., Rodrigues, G. B., Ward, A., ... Palma, D. A. (2012). Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) – Can we distinguish recurrence from fibrosis ? A systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology*, 2012. 102(3), 335–342.
- 46) Kanzaki, R., Higashiyama, M., Maeda, J., Okami, J., Hosoki, T., & Hasegawa, Y. Clinical value of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients with non-small cell lung cancer after potentially curative surgery : experience with. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2011. 10, 1009–1014.
- 47) Hellwig D, Groschel A, Graeter TP, et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:13-21
- 48) Skoura E, Datseris IE, Exarhos D, et al. Clinical importance of [F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with bronchoalveolar carcinoma: role in the detection of recurrence. *Oncol Lett* 2013;5:1687-93
- 49) Pommier P, Touboul E, Chabaud S, et al. Impact of (18)F-FDG PET on treatment strategy and 3D radiotherapy planning in non-small cell lung cancer: A prospective multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:350-5
- 50) Bradley J, Bae K, Choi N, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:435-41.e1.
- 51) Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86
- 52) van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:649-55
- 53) Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:593-7
- 54) Remonnay R, Morelle M, Pommier P, et al. Assessing short-term effects and costs at an early stage of innovation: the use of positron emission tomography on radiotherapy treatment decision making. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24:212-20
- 55) Nehmeh, S. A., Erdi, Y. E., Pan, T., Yorke, E., Mageras, G. S., Rosenzweig, K. E., and all. Quantitation of respiratory motion during 4D-PET / CT acquisition. *Medical physics*, 2004.
- 56) Yaremko, A. M., Dzhagan, V. M., Lytvyn, P. M., Yuhymchuk, V. O., Valakh, M. Y. Effect of surface energy minima on the shape of self-induced SiGe nanoislands. *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim* 2005. 2837(14), 2833–2837.
- 57) Michael K. Gould, MD, FCCP; James Fletcher, MD; Mark ; et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules : when is it lung cancer ? *ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)2007*. 132(3), 108S–130S.
- 58) AL. Cazeau, E. Hindié ; G. Bonardel, S. Buj, A. Cochet, F. Courbon,... Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F] -Fluorodéoxyglucose (18 F-FDG) en Oncologie. *Société française de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire* 2016. 1–27.
- 59) Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (n.d.). Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011 ; 331 : 1565-70.
- 60) Olive, D., Thi, S., Xerri, L., Hirsch, I., & Nunès, J. A. The role of co-inhibitory signals driven by CTLA-4 in immune system. *Med Sci (paris)*. 2011 ; 27(10) :842-9 french.
- 61) Daniel olive. Fonctions de CD 28, CTLA-4, PD-1. *Bulletin du cancer* 2018 ; 105 : S3-S15.
- 62) Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992 ; 11 (11) : 3887-95.

- 63) Okazaki T., Maeda A., Nishimura H., Kurosaki T., Honjo T. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor mediated signaling by recruiting src homology 2 domain containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98(24) :13866-71.
- 64) Parry RV., Chemnitz JM., Frauwirth KA. , Lanfranco AR. Braustein I. et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25(21) :9543-53.
- 65) Hui E., Cheung J., Zhu J., Su X., Taylor MJ., Wallweber HA., et al. T cell costimulatory receptor CD 28 is a primary target for PD 1 mediated inhibition. *Science* 2017 ; 355(6332) : 1428-33.
- 66) Keir ME., Butte MJ., Freeman GJ., Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu rev immunol* 2008 ;26:677-704.
- 67) Ileana E., Champiat S., Soria JC. Immune checkpoints : les nouvelles thérapies anticancéreuses. *Bulletin du cancer* 2013 ; 100 :601-10.
- 68) Dong H., Strome SE., Salomao DR., et al. Tumor associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis : a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002.
- 69) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64.
- 70) A. Boyer, P. Tomasini, C. Fournier, L. Greiller, F. Barlesi, Mascaux. *Cancers bronchiques primitifs*. 2018
- 71) Couraud S., Toffart AC., Souquet PJ. et al. Référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes, cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour de 2018.
- 72) Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90.
- 73) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1919-29.
- 74) Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1958-65.
- 75) Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK- positive lung cancer. *N Engl J Med*. 4 déc 2014;371(23):2167-77.
- 76) Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 4 mars 2017;389(10072):917-29.
- 77) Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.
- 78) Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-33.
- 79) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD- L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
- 80) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8.
- 81) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
- 82) Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
- 83) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50.

- 84) Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1 janv 2013;24(1):20-30
- 85) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1227-34.
- 86) Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 17 sept 2011;378(9796):1079-88.
- 87) 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2016;11(1):39-51.
- 88) L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
- 89) Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med*. 2015; 175:1992–94.
- 90) 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;373(17):1627–39.
- 91) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–35.
- 92) Tsai KK, Pampaloni MH, Hope C, Algazi AP, Ljung B-M, Pincus L, et al. Increased FDG avidity in lymphoid tissue associated with response to combined immune checkpoint blockade. *J ImmunoTher Cancer*. 2016; 4(58):20.
- 93) Rossi S, Toschi L, Castello A, Grizzi F, Mansi L, Lopci E. Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(13):2310–25.
- 94) Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):122S–5S.
- 95) Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, 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*. 2017. 10.1007/s00259-017-3806-1.
- 96) 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;18(3):143–52.
- 97) Goldfarb L, Duchemann B, Chouahnia2 K, Zelek L and Soussan M. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST. *EJNMMI Research*. 2019. 10.1186/s13550-019-0473-1
- 98) Cho SY, Lipson EJ, Im H-J, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early- time-point (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma. *J Nucl Med*. 2017;58(9):1421–8.
- 99) Dercle L, Seban R-D, Lazarovici J, Schwartz L, Houot R, Ammari S, et al. 18F-FDG PET and CT-scan detect new imaging patterns of response and progression in patients with Hodgkin lymphoma treated by anti- PD1 immune checkpoint inhibitor. *J Nucl Med*. 2017;59(1):15–24.
- 100) Higuchi M, Owada Y, Inoue T, et al. FDG-PET in the evaluation of response to nivolumab in recurrent non-small-cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2016;14:238.
- 101) 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;18(3):143–52.
- 102) Campiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease (HPD) is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2016;23(8):1920-1928. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-1741.
- 103) Ferrara R, Caramella C, Texier M, et al. Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with anti PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (IO). Presented at: 2017 ESMO Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract 1306PD.

ANNEXES

Annexe 1 : principales données par patient

Sexe	Age	Histologie	TNM	Nombre CT Pré-immuno	Delta MTV	Delta TLG	Délai progression	Durée suivi
H	81	ADK	4	2	243%	274%	57	159
H	54	ADK	3	2	-89%	-93%	0	357
H	47	ADK	4	2	-98%	-99%	0	1056
H	64	Autre	3	3	143%	142%	139	368
F	56	ADK	3	2	-60%	-74%	0	316
F	49	ADK	4	1	165%	157%	87	589
H	78	ADK	4	2	-13%	-26%	0	274
H	52	ADK	4	1	-28%	-57%	0	283
H	66	ADK	4	2	-17%	-13%	0	658
F	58	ADK	4	3	-98%	-99%	0	560
H	72	ADK	4	1	15%	17%	60	209
H	49	ADK	4	2	38%	16%	153	284
H	53	ADK	3	3	7%	9%	62	348
H	61	ADK	2	3	-16%	-25%	102	349
H	71	ADK	4	2	84%	141%	106	654
H	67	ADK	4	2	-2%	-7%	234	406
H	70	Autre	1	1	10%	5%	0	392
H	77	ADK	4	1	-25%	0%	0	329
H	82	CE	4	1	532%	635%	55	642
H	81	ADK	4	1	-92%	-95%	125	315

H	63	CE	3	2	-37%	-47%	167	550
H	61	ADK	2	2	94%	77%	204	327
H	59	ADK	4	2	15%	-9%	164	781
H	48	ADK	1	1	19%	6%	229	880
H	69	ADK	3	2	160%	107%	90	215
H	78	ADK	4	1	-49%	-3%	0	336
H	42	ADK	4	1	-91%	-90%	0	637
H	81	CE	4	1	-70%	-85%	0	462
H	51	ADK	4	2	-81%	-72%	650	1001
F	60	CE	3	1	1%	9%	90	166
H	52	ADK	4	1	280%	585%	89	329
H	76	ADK	4	1	550%	363%	55	82
H	80	Autre	4	1	-79%	-85%	0	505
F	71	ADK	4	1	0%	13%	0	382
H	64	ADK	3	3	33%	30%	146	228
H	69	ADK	4	1	40%	85%	225	373
H	54	ADK	4	1	10%	12%	0	394
F	58	ADK	1	1	-83%	-82%	0	689
H	60	CE	3	2	-7%	-13%	365	478
H	75	CE	1	2	40%	24%	377	553
H	63	ADK	4	1	-31%	-28%	0	685
H	63	CE	3	2	66%	16%	62	175
H	69	ADK	4	1	-55%	-73%	221	283
H	88	CE	3	1	-69%	-77%	0	442

H	56	ADK	4	1	427%	492%	55	309
H	54	Autre	4	2	137%	223%	301	376
H	60	ADK	4	1	28%	1%	0	659
F	51	ADK	3	2	954%	1286%	51	834
F	59	ADK	4	2	-18%	-15%	0	672
H	68	CE	2	1	-6%	-5%	0	273
H	61	CE	4	1	-71%	-83%	0	825
H	42	ADK	4	2	102%	101%	43	87
H	63	CE	4	1	25%	24%	0	416
H	70	ADK	4	1	53%	76%	60	391
H	83	ADK	4	1	-51%	-57%	0	284
H	74	CE	4	1	68%	115%	59	96
H	80	CE	3	1	16%	29%	0	458
H	69	ADK	3	2	135%	146%	68	234
H	67	CE	3	1	-45%	-62%	224	354
H	69	ADK	4	1	48%	58%	56	154
H	74	ADK	2	1	18%	20%	249	251
H	61	CE	4	1	-49%	-66%	0	725
H	68	ADK	4	2	-36%	-12%	551	832
H	69	ADK	4	2	148%	153%	266	332
H	64	ADK	4	2	433%	849%	203	721
H	55	ADK	4	1	20%	65%	139	471
H	55	ADK	4	1	115%	184%	0	259
H	57	CE	2	2	-52%	-55%	110	355

H	56	ADK	4	1	-62%	-77%	0	679
H	63	ADK	4	2	91%	165%	147	588
F	68	ADK	4	6	85%	83%	42	389
H	63	CE	2	1	127%	290%	148	985
H	58	ADK	3	2	-87%	-94%	0	364
H	63	ADK	3	2	-35%	-69%	182	866
H	66	CE	4	2	99%	148%	0	243
H	61	ADK	4	4	253%	285%	54	308
H	74	ADK	4	1	-66%	-71%	0	659
H	63	CE	4	1	145%	192%	28	62
H	81	CE	4	1	102%	235%	62	128
F	72	ADK	4	1	4%	42%	93	196
H	61	ADK	4	1	349%	589%	357	372
H	54	ADK	4	1	321%	498%	97	442
H	58	ADK	4	1	58%	78%	55	236

Annexe 2 : Illustrations

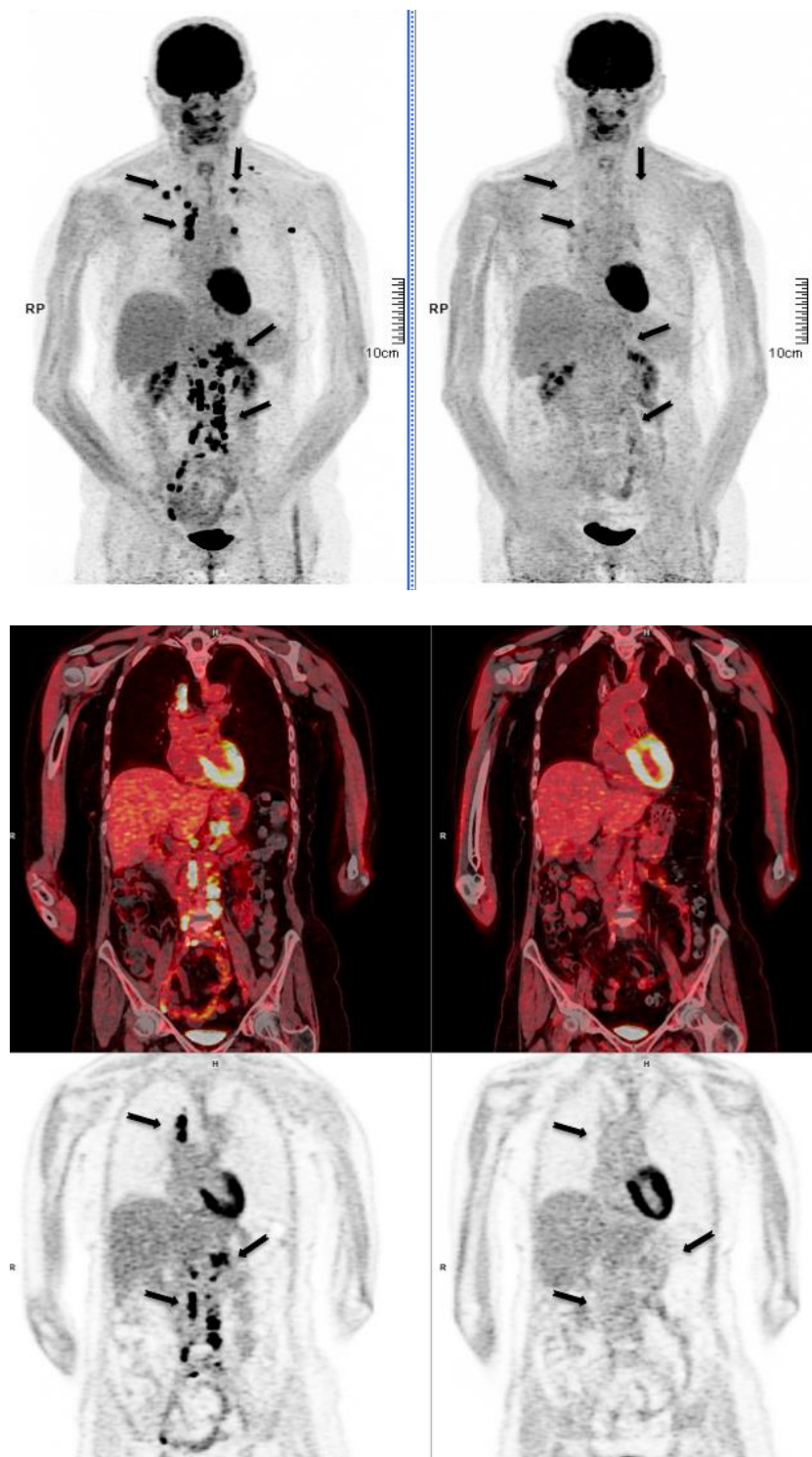


Figure 21: Femme de 59 ans atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire lobaire inférieur gauche (LIG) de stade IV, ayant reçu une quatrième ligne de traitement par nivolumab. La TEP TDM 1 montre la lésion pulmonaire apicale gauche, de multiples et indénombrables adénopathies sus et sous diaphragmatiques hypermétaboliques d'allure secondaire ainsi qu'une lésion hypermétabolique secondaire surrénalienne gauche (a, MIP; b, fusion coronale ; c, TEP AC coronale). La TEP TDM-2 à 8 semaines de traitement (4 injections) montre une disparition des hypermétabolismes pulmonaires, ganglionnaires et de la surrénale gauche (d, MIP ; e, fusion coronale ; f, TEP AC coronale). La patiente a été jugée en réponse métabolique complète en TEP TDM et en réponse à la RCP 1. Le traitement par Nivolumab a été maintenu et aux dernières nouvelles, la patiente était toujours en cours de traitement par Nivolumab (suivi de 18,4 mois).

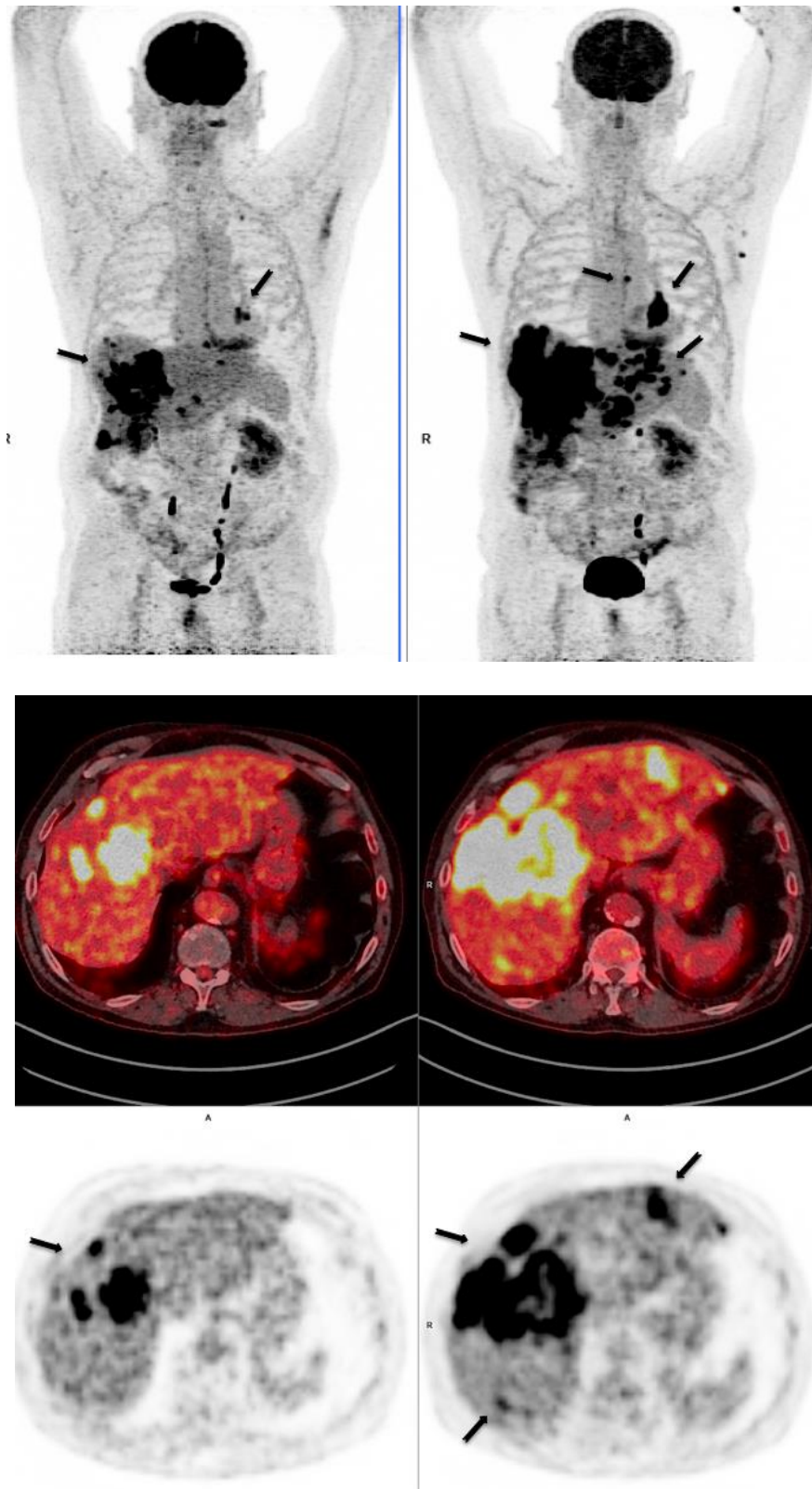


Figure 22 : Homme de 64 ans atteint d'un carcinome épidermoïde pulmonaire lobaire inférieur gauche (LIG) de stade IV, ayant reçu une seconde ligne de traitement par nivolumab. La TEP TDM-1 montre la masse pulmonaire LIG ainsi que de multiples lésions hépatiques secondaires (a, MIP; b, fusion axiale ; c, TEP AC axiale). La TEP TDM-2 à 8 semaines de traitement (4 injections) montre une importante progression métabolique avec : majoration en taille et en intensité de la masse pulmonaire LIG, majoration en nombre, en taille et en intensité des lésions hépatiques, apparition d'une adénopathie coelio-mésentérique hypermétabolique suspecte (d, MIP ; e, fusion axiale ; f, TEP AC axiale). Le patient a été jugé en progression métabolique en TEP TDM et en non répondeur à la RCP 1. Le traitement par Nivolumab a donc été interrompu suite à cette RCP 1.

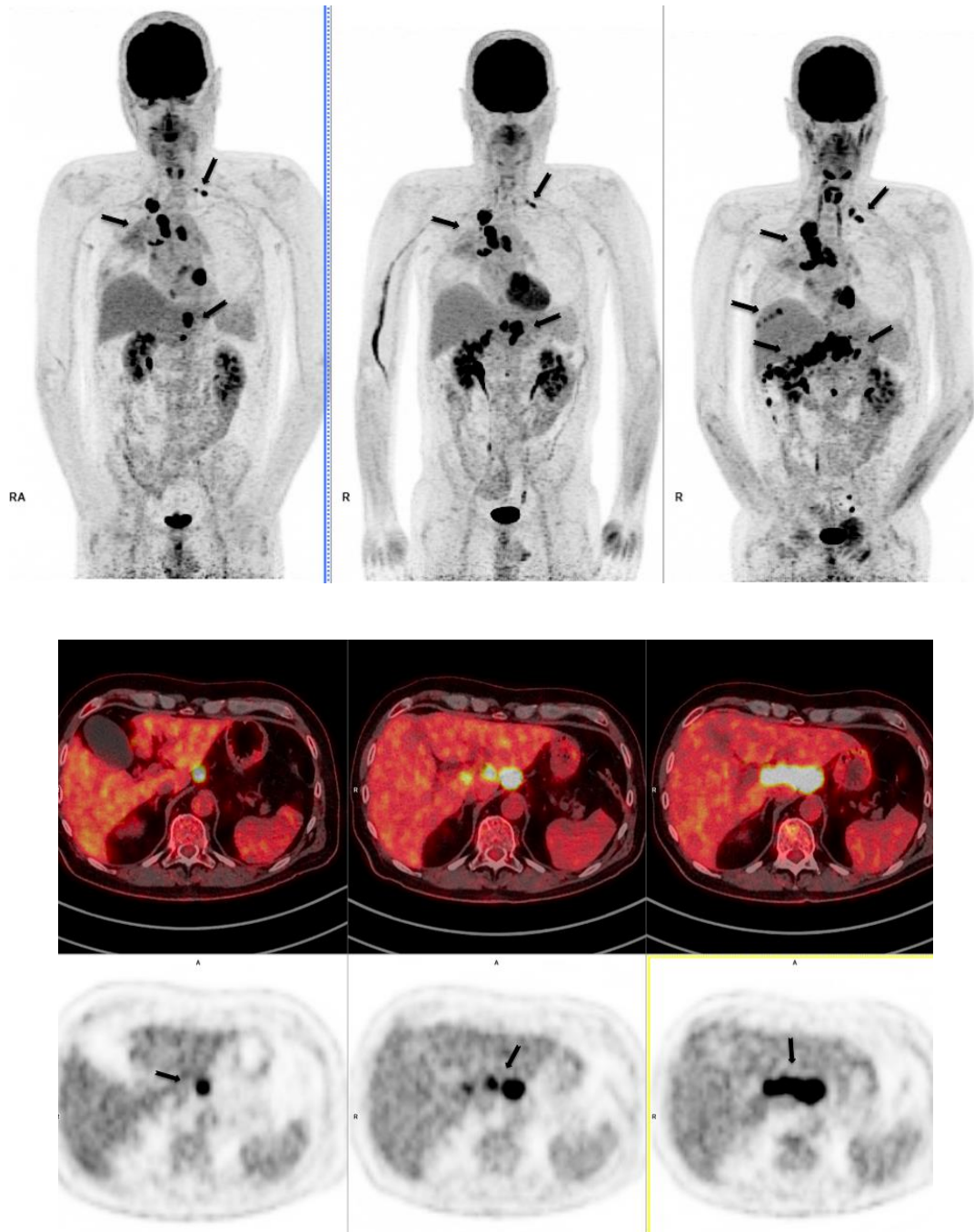


Figure 23 : Homme de 64 ans atteint d'un adénocarcinome pulmonaire de stade III, ayant reçu une quatrième ligne de traitement par nivolumab. La TEP TDM 1 montre une lésion pulmonaire lobaire supérieure droite (LSD) hypermétabolique associée à une atteinte ganglionnaire secondaire médiastino-hilaire bilatérale et coeliaque (a, MIP ; b, fusion axiale ; c, TEP AC axiale). La TEP TDM-2 à 8 semaines de traitement (4 injections) montre une globale stabilité morpho-métabolique de l'atteinte ganglionnaire médiastino-hilaire et coeliaque, une diminution en intensité de la lésion LSD, le tout contrastant avec l'apparition de 3 adénopathies suspectes du hile hépatique et mésentérique (d, MIP ; e, fusion axiale ; f, TEP AC axiale). Le patient a été jugé en progression métabolique en TEP TDM et en suspicion de pseudo-progression à la RCP 1. Une TDM-3 après 2 injections supplémentaires de nivolumab a montré une globale stabilité morphologique des lésions. La RCP 2 a conclu en une pseudo-progression confirmée, le traitement par nivolumab a été poursuivi puis interrompu pour progression après 9 injections (SSP : 146 jours, SG : 228 jours). En effet, la TEP TDM-3 réalisée après 9 injections montre une globale stabilité morpho-métabolique de la lésion LSD mais une nette progression de l'atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique associée à l'apparition de multiples nodules péritonéaux hypermétaboliques (g, MIP ; h, fusion axiale ; i, TEP AC axiale).

Annexe 3 : abstract



Control/Tracking Number: SNMMI-A-2561-2019 **Activity:** Annual Meeting - Physician/Scientist/Pharmacist **Current Date/Time:** 1/9/2019 4:03:10 PM

Early response and prognostic value of [¹⁸F]-FDG-PET/CT in 83 NSCLC patients treated with NIVOLUMAB

Author Block: Pauline Debruyne¹, Gregory Petyt, MD², Helene Lahousse³, Alexis B. Cortot, MD, PhD⁴, **Dimitri Bellevre, MD^{3,1}**^[1] Nuclear Medicine, CHRU LILLE, LILLE, France, ²CHRU Lille, Lille Cedex, France, ³CHRU LILLE, LILLE, France, ⁴Lille University Hospital, Lille, France.

Abstract

Objective: Nivolumab has demonstrated efficacy in second-line treatment of non small cell lung cancer. However, most of the patients experience early progression upon nivolumab. We aimed at determining the role of [¹⁸F]-FDG-PET/CT in predicting response to nivolumab.

Materials and methods: We reviewed 83 patients with metastatic NSCLC who received nivolumab and performed 18F-FDG-PET/CT before (baseline PET) and after 4 injections of nivolumab (evaluation PET). For each lesion, Total Lesion Glycolysis (TLG) were measured using a fixed threshold of 2.5 g.mL⁻¹. TLG of every lesions were respectively summed for each patient on both baseline and evaluation PET. Percentage changes in TLG (Δ TLG) were calculated between the two PET/CT. Results of PET/CT were compared to decision of multidisciplinary team meeting (MDTM), progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

Results: Among the 83 patients, MDTM classified patients as having a response (n=36), progressive disease (n=17) following the first 4 injections. Median Δ TLG was -64.1% (-82.7;-12.9), and +145.8% (+76.4; +285.2) respectively. MDTM classified 30 patients as having a pseudoprogression (PP, n=30). After 2 additional injections of nivolumab, they were further classified as having progression (n=9) or confirmed pseudoprogression (n=22). Median Δ TLG was +123.7% (+27.66; +327.5) and +47.4% (+13.3; +152.7) respectively using the PET/CT performed after 4 injections. Only Δ TLG of patients with response by MDTM was significantly different from Δ TLG of the other groups (p<0.0001). Δ TLG of patients with confirmed pseudoprogression was not significantly different from Δ TLG of patients with confirmed progression (p= 0,349) and their PFS was significantly different from patient with response (p=0,0015). A Δ TLG <-30% was also significantly associated with a higher PFS (p<0.0001) and OS (p=0.0041) compared with delta TLG > +30%.

Conclusion: This study demonstrated prognostic value and performance of PET/CT in assessment of early response to Nivolumab in NSCLC. Furthermore, it suggested that PET/CT could help to better classify patient with suspected pseudoprogression.^[1]

AUTEUR : Nom : DEBRUYNE
Date de Soutenance : 26 avril 2019

Prénom : Pauline

Titre de la Thèse : Étude des performances et de la valeur pronostique de la TEP TDM au 18F-FDG dans l'évaluation précoce de la réponse au NIVOLUMAB chez 83 patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *DES de Médecine Nucléaire*

DES + spécialité : *DES de Médecine Nucléaire*

Mots-clés : TEP, nivolumab, paramètres métaboliques, cancer bronchique non à petites cellules, évaluation réponse thérapeutique, pronostic, pseudoprogression.

Résumé

Objectif : Le nivolumab a démontré son efficacité dans le traitement de seconde ligne du cancer du poumon non à petites cellules. Cependant, beaucoup des patients présentent une progression précoce après son instauration. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques de la TEP TDM au 18F-FDG dans l'évaluation précoce de la réponse au nivolumab.

Matériel et méthode : Nous avons étudié 83 patients atteints d'un CBNPC à un stade avancé ayant reçu du nivolumab et ayant bénéficié d'une TEP TDM au 18F-FDG avant (TEP initiale) et après 4 injections de nivolumab (TEP d'évaluation). Pour chaque lésion, la glycolyse totale de la lésion (TLG) et le volume métabolique tumoral (MTV) ont été mesurés en utilisant un seuil fixe de 2,5 g.mL⁻¹. La somme des TLG et la somme des MTV (TLG burden et MTV burden) de chaque lésion a été réalisée pour chaque patient à la fois sur la TEP initiale et sur la TEP d'évaluation. Les pourcentages de variation du TLG (Δ TLG) et du MTV (Δ MTV) ont été calculés entre les deux TEP TDM. Les résultats de la TEP TDM au FDG ont été comparés à ceux d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), puis une analyse de la survie sans progression et de la survie globale en fonction des résultats de la TEP TDM a été conduite.

Résultats : la RCP réalisée après 4 premières injections de Nivolumab a permis de classer 36 patients en réponse et 17 patients en maladie évolutive. Le Δ TLG médian était respectivement de -64,1% (-82,7; -12,9) chez les répondeurs versus +145,8% (+76,4; +285,2) chez les progresseurs. Le Δ MTV médian était respectivement de -50 % (-75,1; -17,8) chez les répondeurs versus +102,3 % (+57,8; +253,5) chez les progresseurs. Les 30 autres patients ont été classés en suspicion de pseudoprogression lors de cette RCP. Chez ces patients en possible pseudoprogression, une seconde RCP après deux injections supplémentaires de Nivolumab et un TDM de réévaluation a permis de classer 9 patients en progression confirmée et 21 en pseudoprogression confirmée. Leur Δ TLG médian était respectivement de + 114,9% (+42,1; +157,2) versus + 30,2% (+13,3; + 152,7) et leur Δ MTV médian était respectivement de +83,7 % (+4,2 ;+165,1) versus +37,7 % (+17,5% ; +114,8%) en utilisant la TEP TDM réalisée après 4 injections. Seul les Δ TLG et Δ MTV des patients présentant une réponse en RCP étaient significativement différents des Δ TLG et Δ MTV des autres groupes ($p < 0,0001$). Les Δ TLG et Δ MTV des patients présentant une pseudoprogression confirmée n'étaient pas significativement différents des Δ TLG et Δ MTV des patients présentant une progression confirmée ($p = 0,88$ et $p = 0,91$). En revanche, leur SSP était significativement différente de celle des patient avec une réponse ($p = 0,0028$). Un Δ TLG $< -30\%$ ou Δ MTV $< -30\%$ était également associé de manière significative à une survie sans progression et à une survie globale plus élevée par rapport à un Δ TLG $> + 30\%$ ou Δ MTV $> +30\%$ ($p < 0,0001$ et $p = 0,0041$ pour Δ TLG ; $p < 0,0001$ et $p = 0,0037$ pour le Δ MTV).

Conclusion : Cette étude a démontré les bonnes performances et la bonne valeur pronostique de la TEP TDM au 18F FDG dans l'évaluation de la réponse précoce au Nivolumab chez les patients atteints d'un CBNPC. En outre, la TEP TDM 18F FDG semblerait pouvoir aider à mieux classer les patients chez lesquels une pseudoprogression est suspectée.

Composition du Jury :

Président : Pr Damien HUGLO

Assesseurs : Pr Franck SEMAH, Pr Alexis CORTOT, Dr Gregory PETYT, Dr Dimitri BELLEVRE

