

# Évaluation de la pseudoprogression néoplasique après un traitement d'immunothérapie par imagerie métabolique.

Simon Pelletier<sup>1</sup>, Éric Turcotte<sup>1</sup>

1. Département de médecine nucléaire et radiobiologie, Université Sherbrooke, Sherbrooke, Qc

## INTRODUCTION

L'introduction de l'immunothérapie a révolutionné le traitement du cancer. L'immunothérapie neutralise l'action inhibitrice des cellules cancéreuses envers le système immunitaire. Les molécules utilisées sont des anticorps monoclonaux qui bloquent certains récepteurs cibles à la surface des lymphocytes T, tel le CTLA-4 et le PD-1, qui sont des inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immunitaire. Normalement, ces récepteurs servent à inhiber l'action des lymphocytes T contre les cellules de l'hôte et ainsi empêcher l'apparition de maladie auto-immune.

Les cellules cancéreuses exploitent cette voie inhibitrice physiologique à leur avantage en désactivant le système immunitaire. L'immunothérapie vise à bloquer cette voie inhibitrice afin de réactiver le lymphocyte T pour qu'il reconnaisse les cellules néoplasiques et les détruise.

Les études ont démontré des résultats impressionnants, telle une augmentation de la survie globale des patients atteint de différents types de cancer (1,2). L'immunothérapie est présentement utilisée pour traiter le mélanome, le carcinome endobronchique non à petites cellules, carcinome urothéliale, le carcinome rénal et le lymphome de Hodgkin. La liste des indications s'allonge au fil des mois.

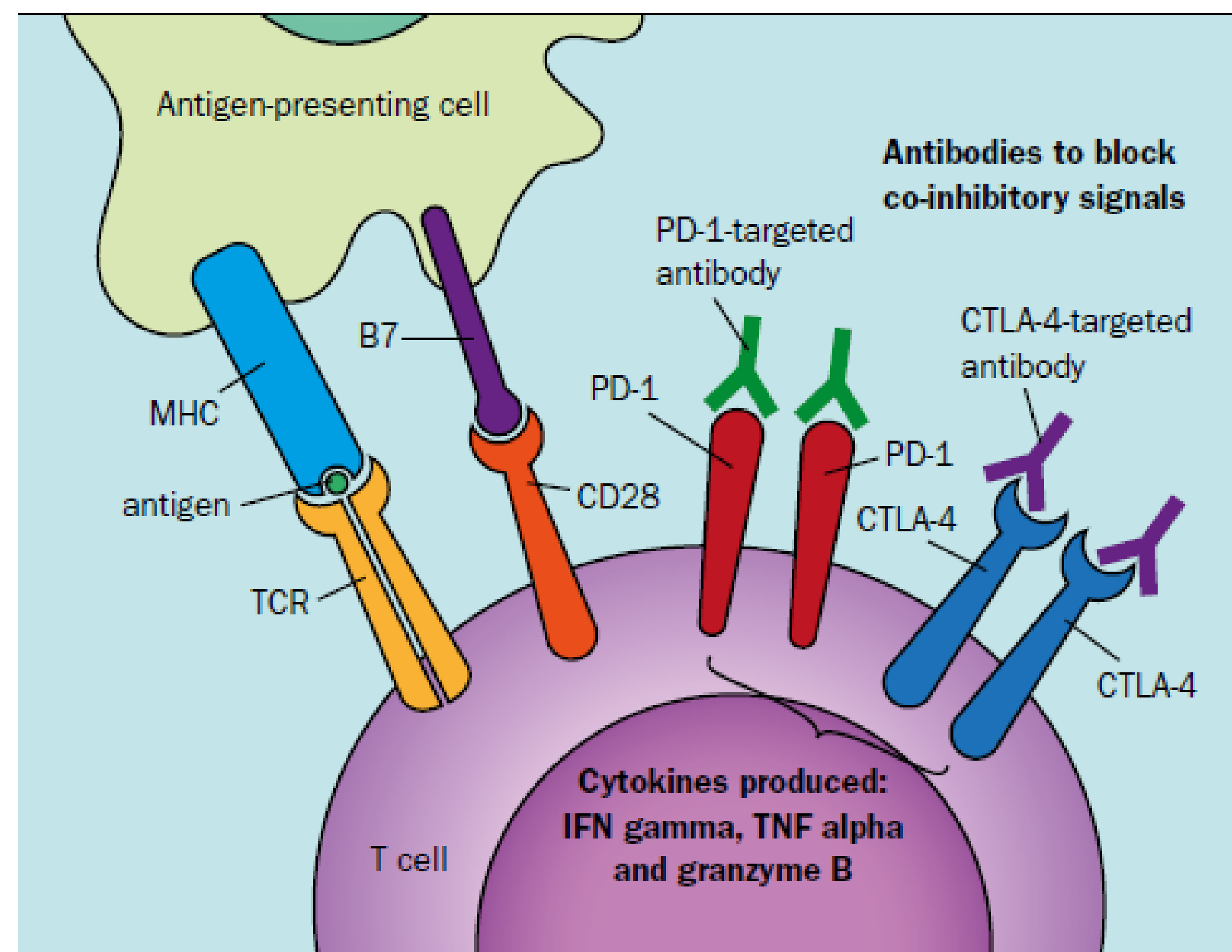


Figure 1 : issue de prescriber.co.uk, Immune checkpoint inhibitors: a new class of anticancer drug

## DÉFINITION DE LA PSEUDOPROGRESSION

Différents types de réponse à l'imagerie ont été observées avec ce nouveau traitement, rendant difficile de bien caractériser la réponse aux traitements. La pseudoprogression est celle qui occasionne les plus grands défis cliniques. Lors de la réponse immunitaire contre le cancer, les lymphocytes infiltrent massivement les tumeurs. En conséquence, les tumeurs se mettent à grossir à l'imagerie imitant ainsi une maladie qui progresse sous traitement. La progression d'une tumeur sous thérapie mène généralement au changement du régime thérapeutique afin d'introduire de nouvelles molécules pour éradiquer les cellules cancéreuses. En fait, la pseudoprogression est signe de bon pronostic et est associée avec une amélioration de la survie à long terme.

## ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Lors d'une progression à l'imagerie, l'hypothèse de pseudoprogression doit toujours être considérée, en particulier lorsqu'il y a amélioration clinique. Elle est observée plus fréquemment avec le mélanome traité sous inhibiteur du CTLA-4/Ipilimumab, avec une incidence de 10-15%, comparativement à 3% avec les autres types de néoplasie. Elle arrive habituellement dans les 12 semaines suivant l'initiation d'une nouvelle immunothérapie et peut survenir jusqu'à 7 mois.

Plusieurs critères d'évaluations de la réponse clinique ont été étudiés dans le but de différencier la pseudoprogression d'une vraie progression, dont le RECIST 1.1, irRC, iRECIST, irRECIST. À ce jour, la réponse à l'immunothérapie par imagerie métabolique est évaluée par imPERCIST5.

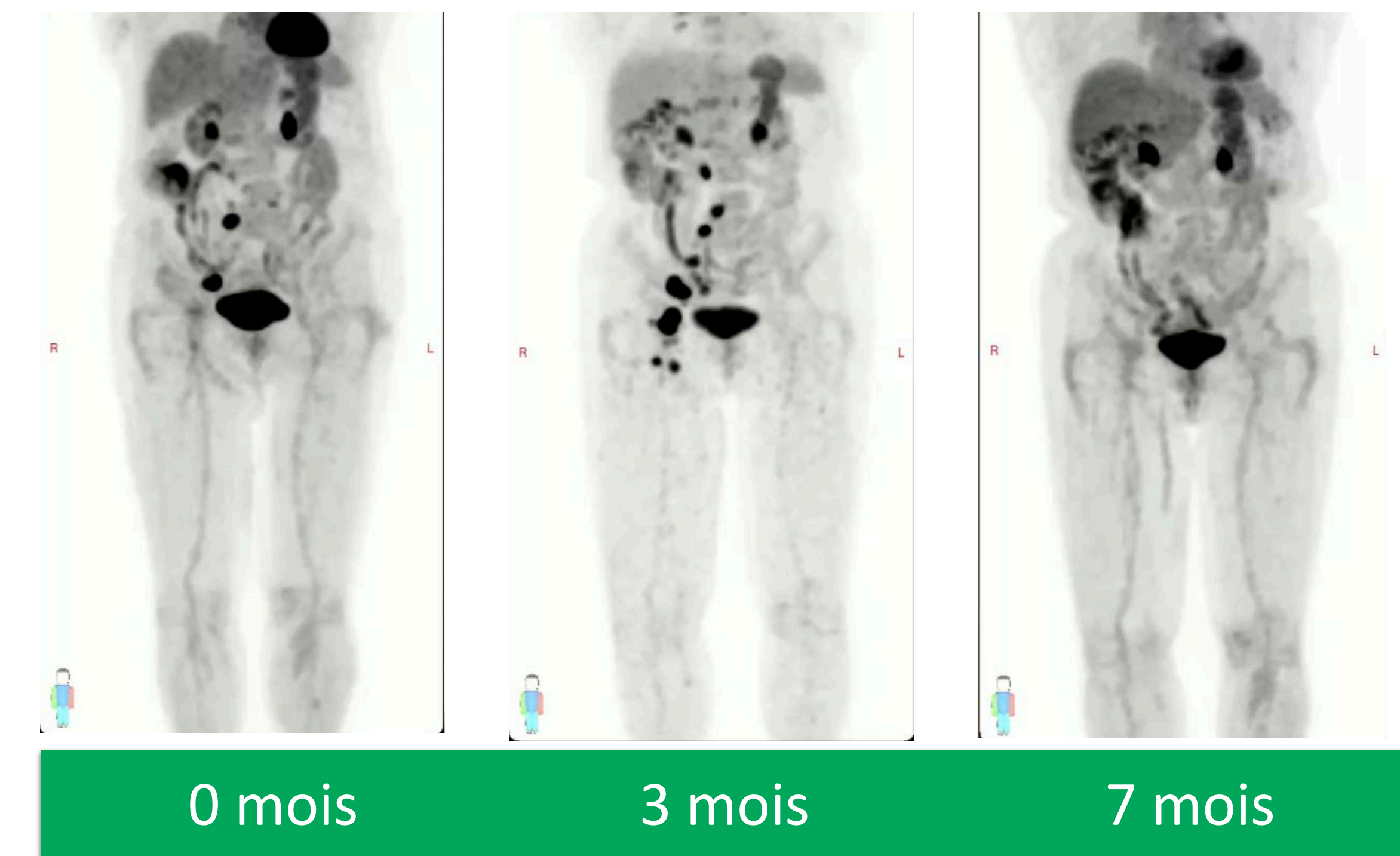
Selon les nouveaux critères TEP imPERCIST5, le suivi doit comprendre une imagerie TEP pré-thérapie, puis une autre à 3 mois après le début du premier cycle. De plus, la mesure de la captation prend en compte le poids maigre du patient, soit le SUL plutôt que le SUV.

Le calcul se fait à partir de 5 lésions, dont 2 maximum par organe. Les SUL des lésions est comparé à celui du foie ou de l'aorte thoracique. Les SUL doivent être >1.5x + 2 variations normales hépatiques ou 2x celui de l'aorte thoracique pour être valable.

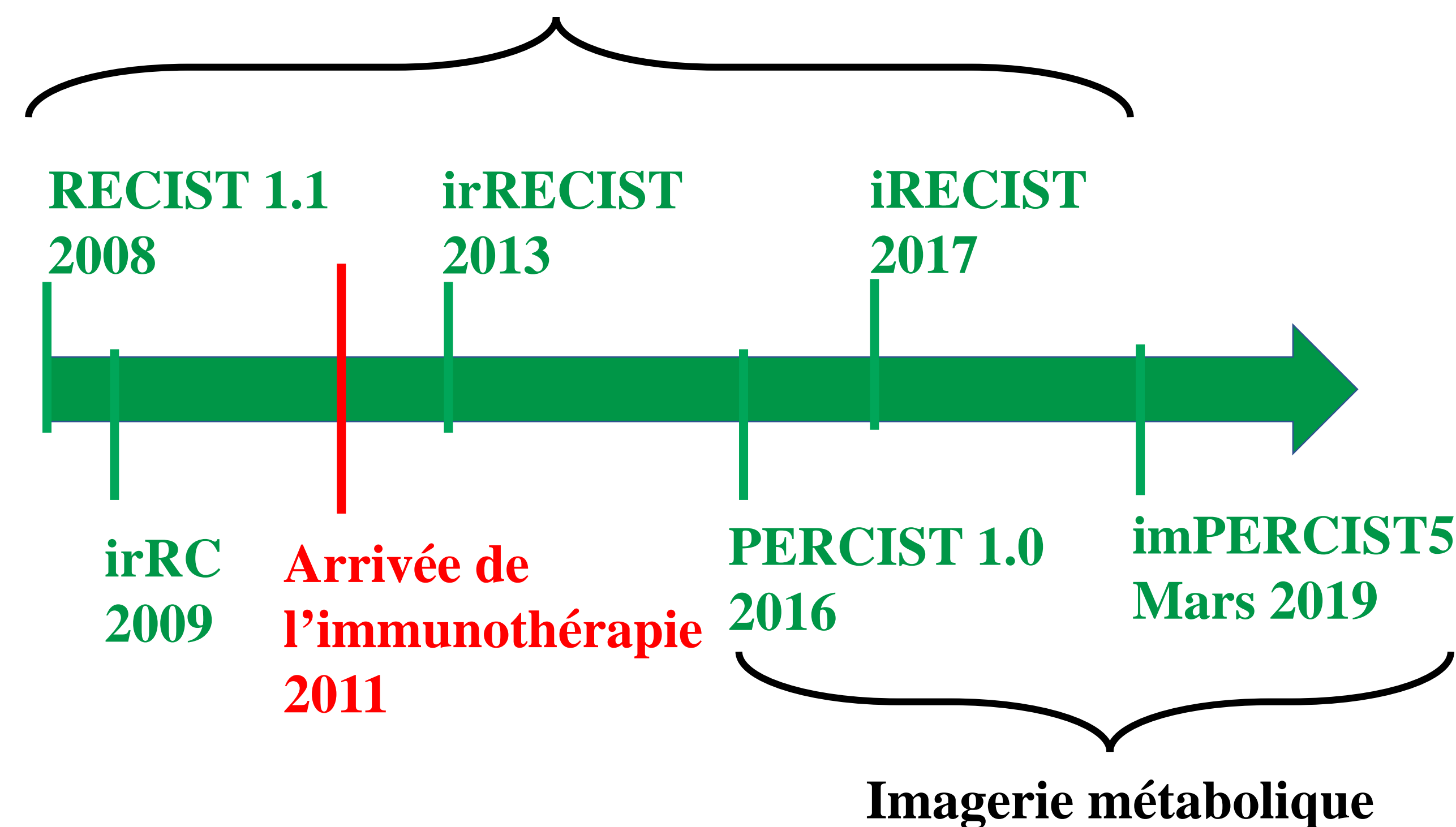
Une progression est définie comme une augmentation minimale de 0.8 de la sommation des SULpeak et d'un ratio de >30%. À noter qu'une nouvelle lésion n'est pas classée comme une maladie progressive.

## ImPERCIST5

Voici le cas d'une pseudoprogression d'une patiente atteinte d'un lymphome de Hodgkin, traitée sous pembrolizumab. L'image de 0 mois correspond à la TEP pré-traitement. Au suivi à 3 mois post-traitement, la TEP montre une augmentation en taille et en intensité de la captation de la lésion primaire en plus de l'apparition d'une nouvelle lésion. Cliniquement, la patiente se portait bien et avait une amélioration de son statut fonctionnel.



## Imagerie anatomique



Si on évalue la réponse selon les critères ImPERCIST5, la somme des SULpeak = 20.88 à 0 mois. À 3 mois post initiation du traitement, la somme des SULpeak = 32.12, ce qui correspond à une augmentation de 53.8% du SUL pendant les traitements. Si on se fie au critère, cela correspondrait à une progression. Par contre, au TEP de contrôle à 7 mois, on observe une réponse complète de la maladie. C'est seulement en rétrospective qu'on peut conclure que la progression était en fait une pseudoprogression.

## CONCLUSION

La pseudoprogression est un type de réponse à l'immunothérapie à toujours garder en tête, en particulier avec les anti-CTLA4. De plus, l'apparition d'une nouvelle lésion ne signifie pas nécessairement une progression. Finalement, il n'y a pas de critère fiable afin de distinguer une progression d'une pseudoprogression excepté le temps.

## RÉFÉRENCES

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364:2517-2526.
- Cinzia Solinas, Clinical features and challenges associated with imaging in patient undergoing cancer immunotherapy. Critical Reviews in Oncology / Hematology 120 (2017) 13-21
- Martina Vrankar, immune RECIST criteria and symptomatic pseudoprogression in non-small cell lung cancer patient treated with immunotherapy, Radiol Oncol 2018; 52(4): 365-369
- Nicolas Aide, FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2019) 46:238-250
- É Fréneaux, Évaluation de la réponse thérapeutique après traitement par inhibiteur des checkpoints, Médecine Nucléaire 41(2017) 307-312