

Evaluation thérapeutique en situation néoadjuvante: place de l'imagerie TEP-FDG

Olivier HUMBERT

MCU-PH – Médecine Nucléaire

Centre Antoine-Lacassagne, Nice

3^{es} JFMN

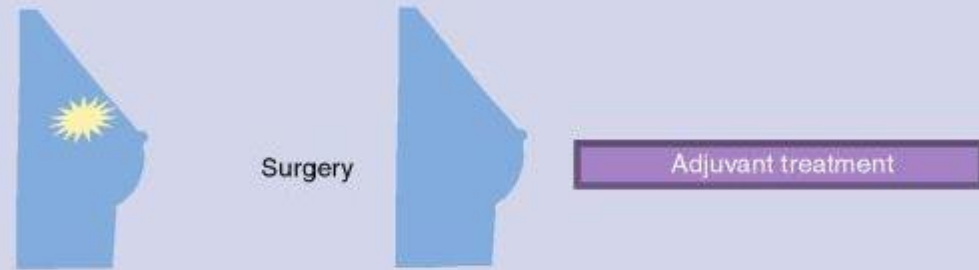
Journées
Francophones de
Médecine Nucléaire



18-21 mai 2017

La Cité-Nantes

Conventional systemic therapy (adjuvant)



Primary systemic therapy (neoadjuvant)



Source: Future Oncol © 2009 Future Medicine Ltd

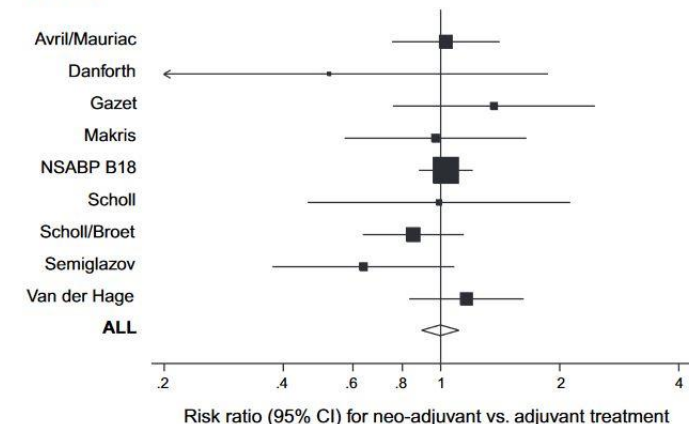
HISTORIQUE:

- 1980 : naissance du concept
- Indications: Sarcome , Kc sein inflammatoires et localement avancés (non opérables)
- Objectif : améliorer le contrôle loco-régional et la survie
- Résultats +++ :
 - intégration de la CT néoadjuvante dans la prise en charge des Kc du sein d'emblée opérables
 - Extension des indication : œsophage, poumon , rectum...

➤ Méta-analyse Mauri et al (Kc du sein)

- 3500 patientes
- Aucune différence de SG et de SSR neoadj vs adj
- Conservation mammaire : 28 à 89% selon les études

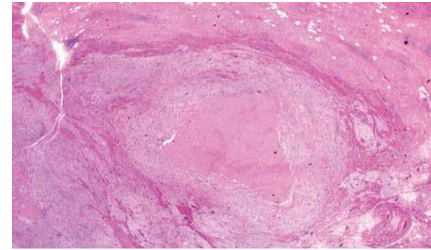
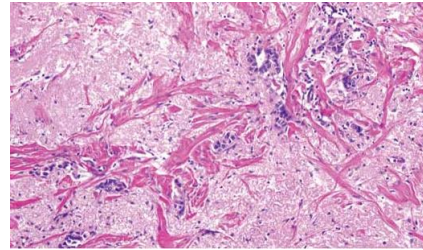
A Death



Intérêt du néoadjuvant:

- augmenter le taux de chirurgie conservatrice
- évaluer in vivo la chimiosensibilité tumorale

la réponse histologique complète (pCR) =
marqueur substitutif précoce de la survie



Chimio néoadjuvante = terrain idéal pour:

- recherche de facteurs prédictifs précoces de la réponse histologique
- Évaluation de l'efficacité de nouvelles molécules thérapeutiques.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

October 2014
Clinical/Medical

Guidance for Industry
Pathological Complete Response in
Neoadjuvant Treatment of High-Risk
Early-Stage Breast Cancer: Use as an
Endpoint to Support Accelerated
Approval

Quel intérêt des biomarqueurs prédictifs de la réponse tumorale

Une décision thérapeutique personnalisée:

- Si mauvaise réponse: switch thérapeutique précoce

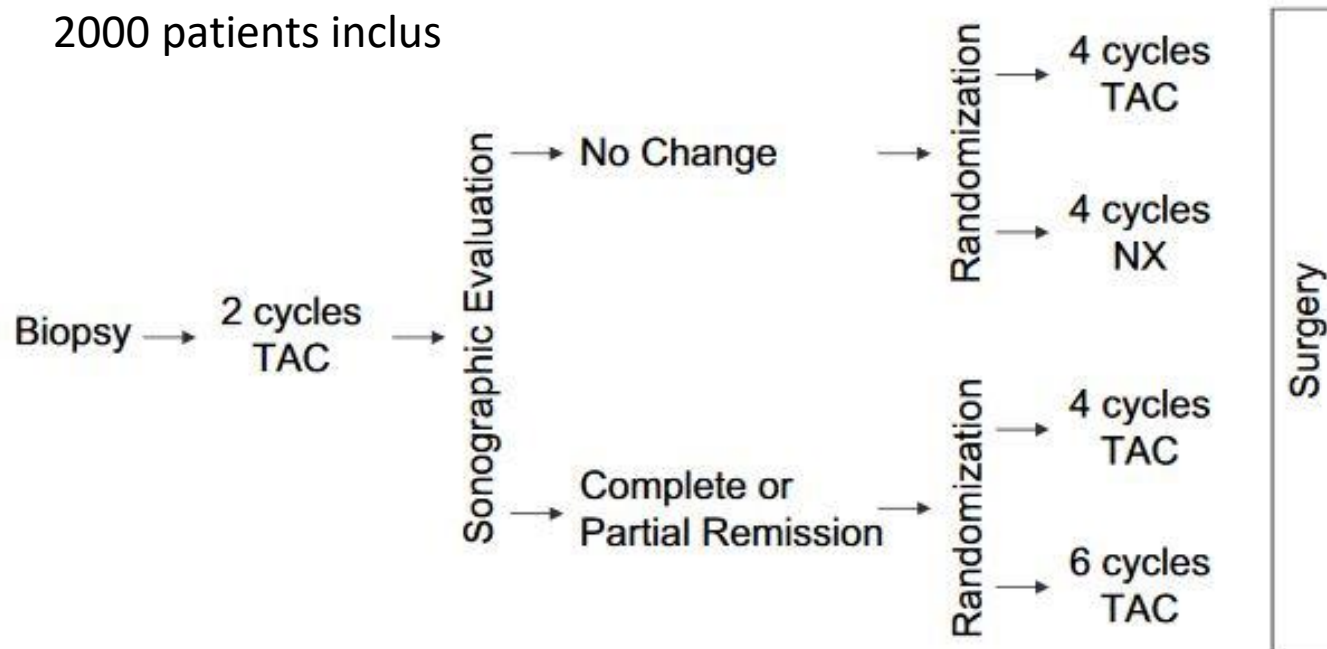
Avec quels résultats?

-Etude randomisée de phase III Gepar Trio)

Neoadjuvant Vinorelbine–Capecitabine Versus Docetaxel–Doxorubicin–Cyclophosphamide in Early Nonresponsive Breast Cancer: Phase III Randomized GeparTrio Trial

Gunter von Minckwitz, Sherko Kümmel, Petra Vogel, Claus Hanusch, Holger Eidtmann, Jörn Hilfrich, Bernd Gerber, Jens Huober, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Sibylle Loibl, Keyur Mehta, Manfred Kaufmann, On behalf of the German Breast Group

2000 patients inclus



pCR = 5% Segmentect = 57%

pCR = 6% Segmentect = 59%

pCR = 21% Segmentect = 67%

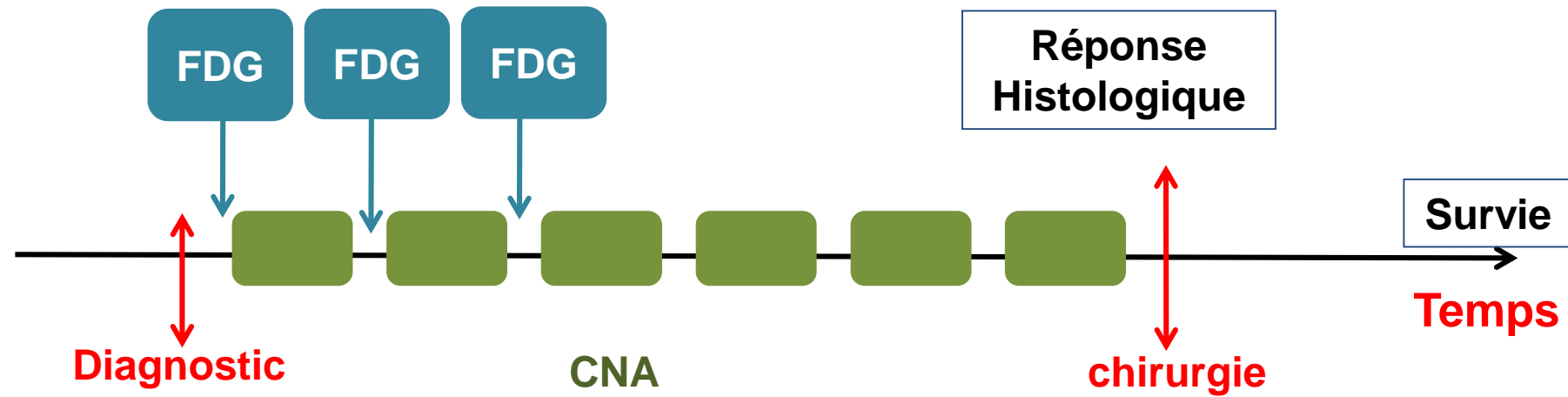
pCR = 23% Segmentect = 68%

**TAC = docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide
NX = vinorelbine and capecitabine**

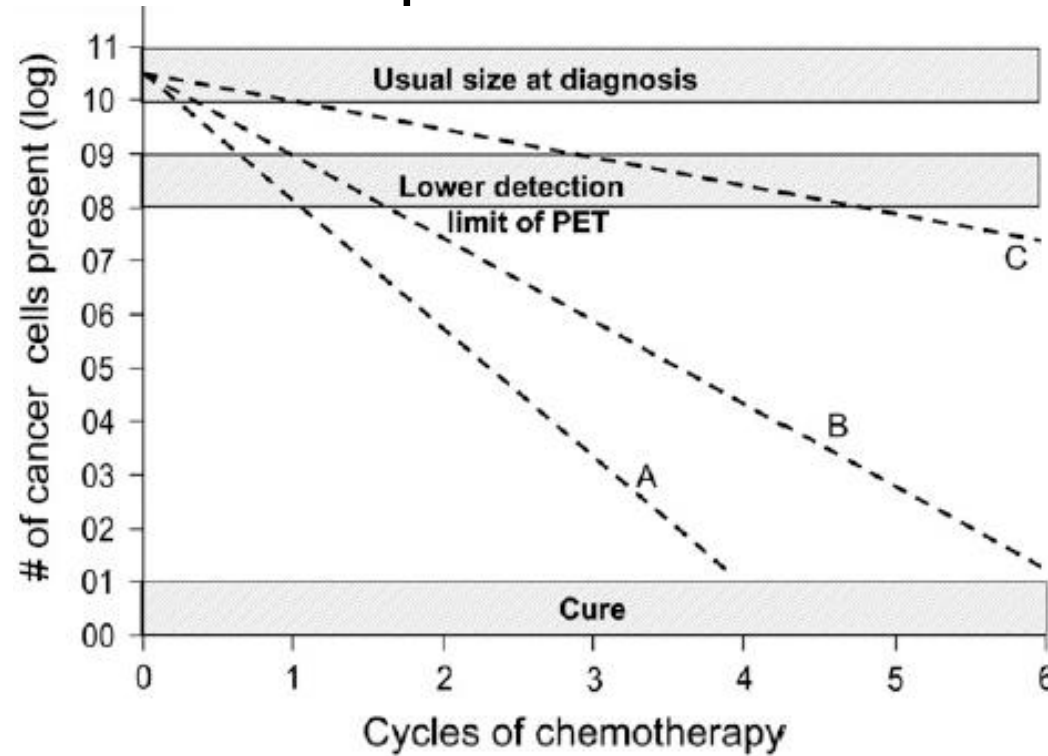
La TEP au ^{18}F FDG en situation néoadjuvante où en sommes nous?

- **Quelles indications de la TEP dans le néoadjuvant?**

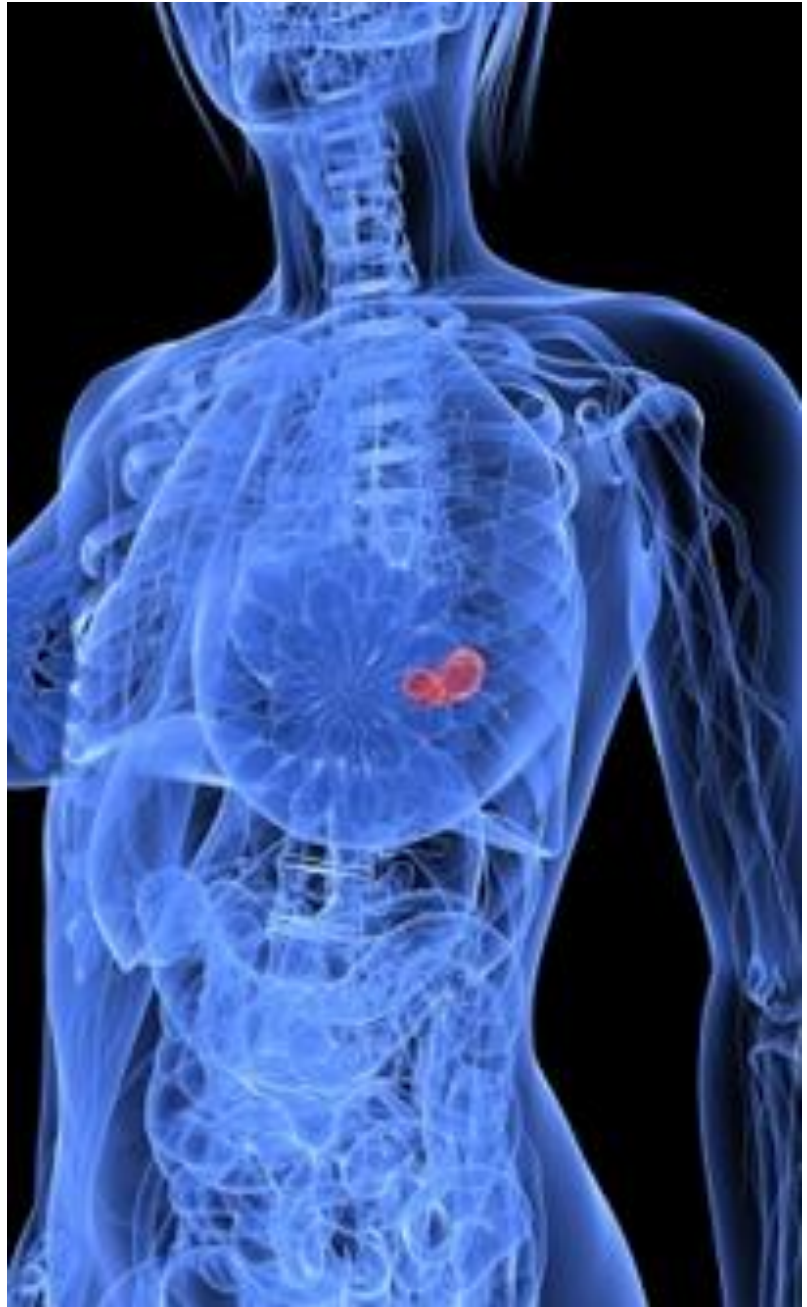
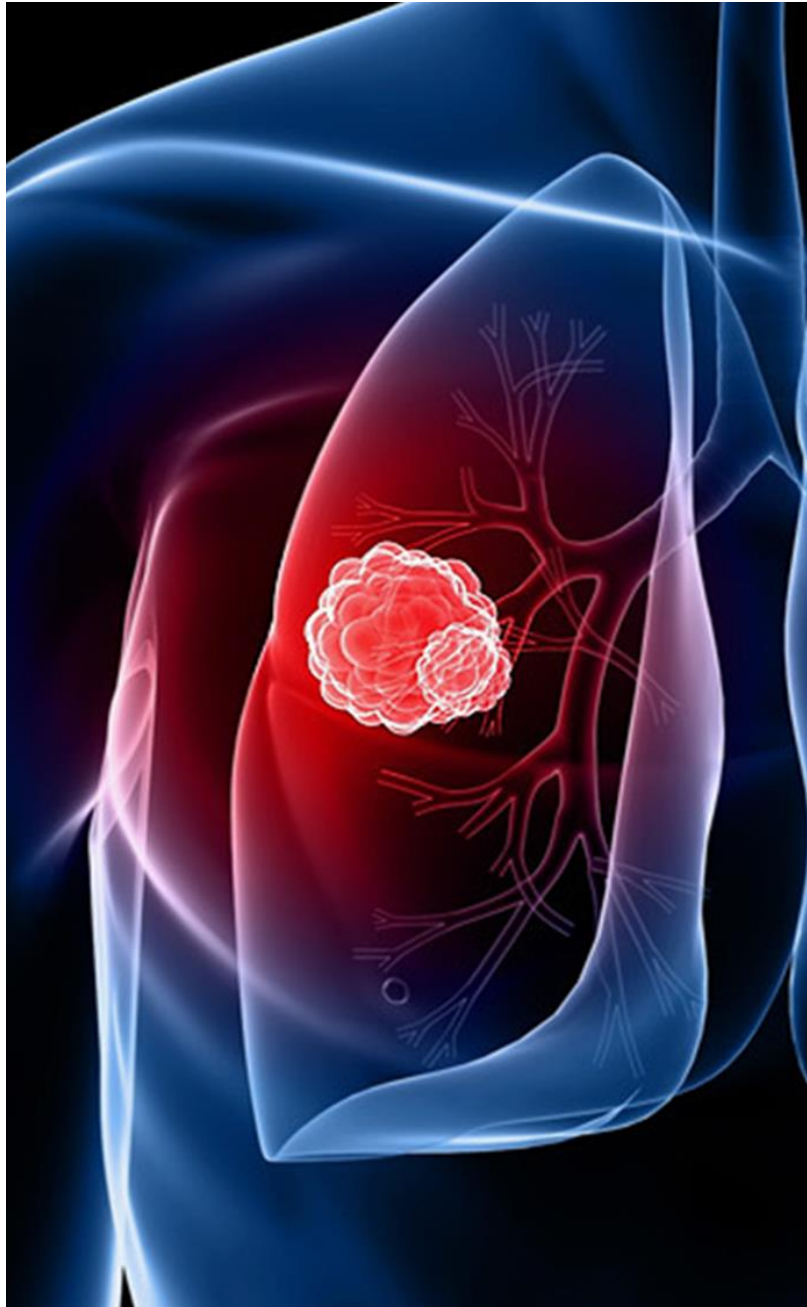
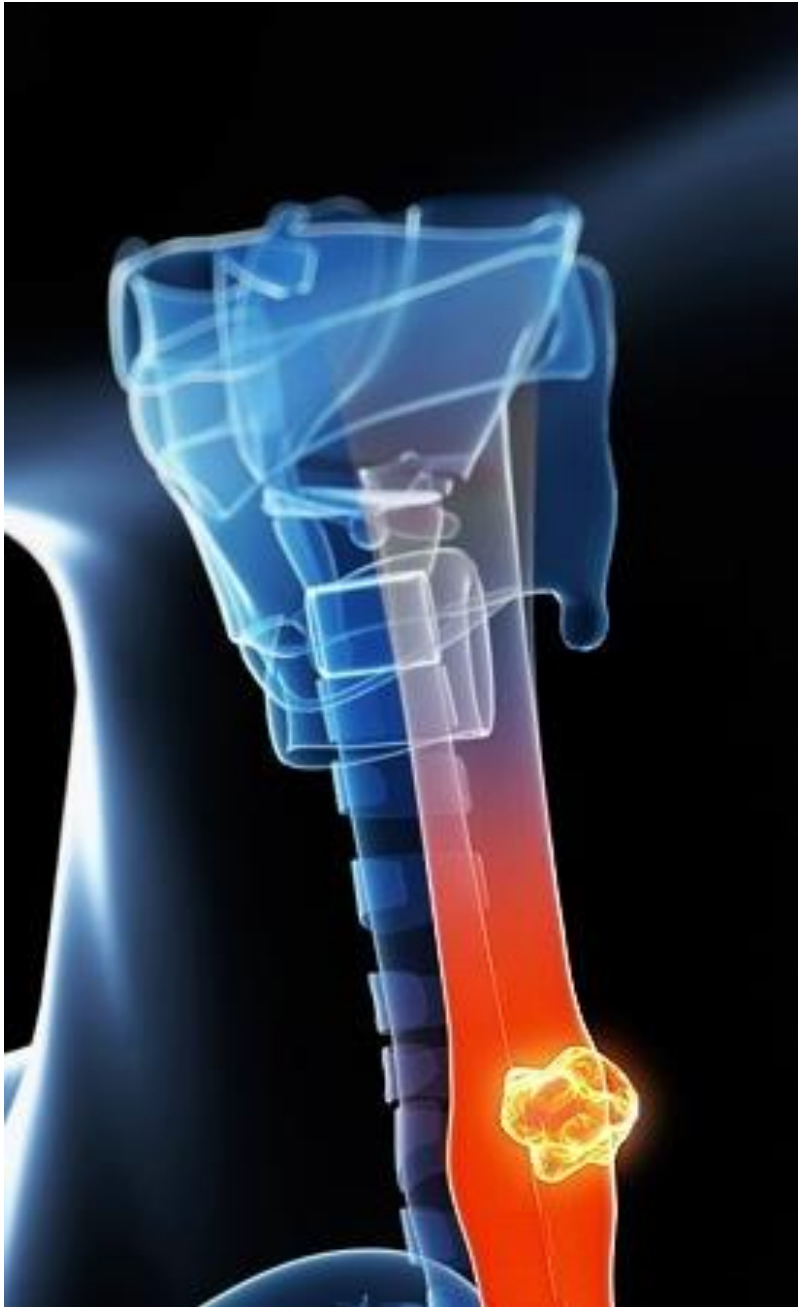
- ✓ En pré-thérapeutique ++
- ✓ Pour évaluer la réponse tumorale:
 - Plusieurs études publiées sur le sujet: résultats encourageants
 - pas d'indication systématique en routine

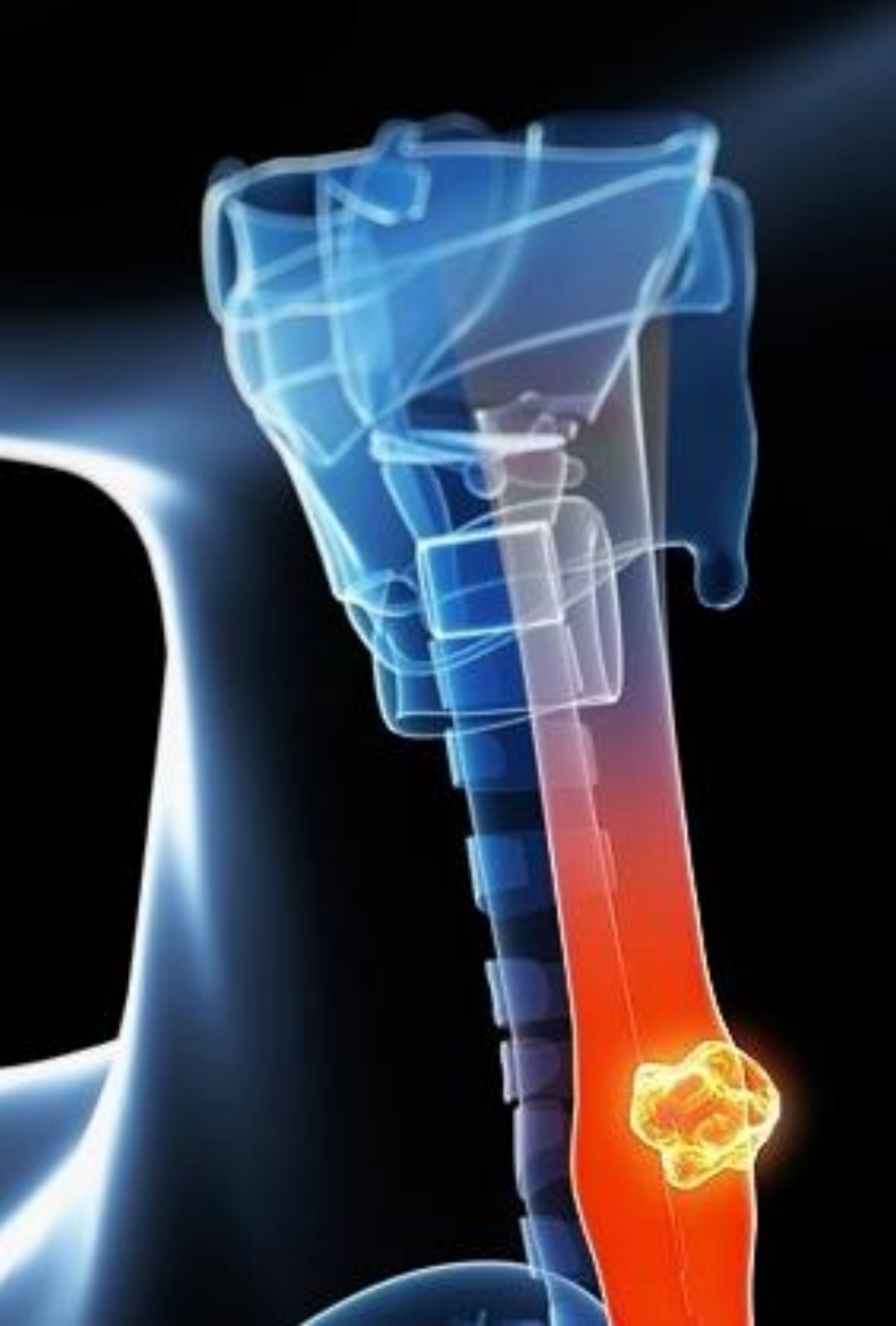


- A quelle moment évaluer la réponse TEP en néoadjuvant ?



- Quels critères utiliser ?
 - ✓ PERCIST et critères EORTC peu pertinents dans ce contexte
 - ✓ Définitions de critères spécifiques pour chaque type/phénotype tumoral, traitement...

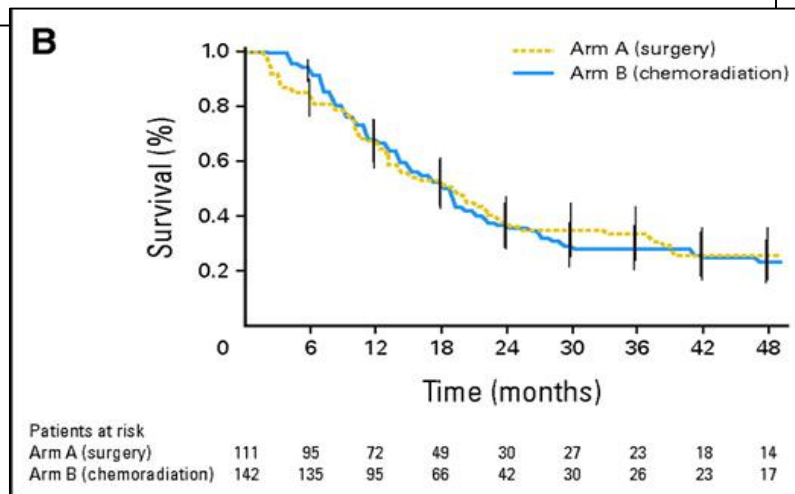
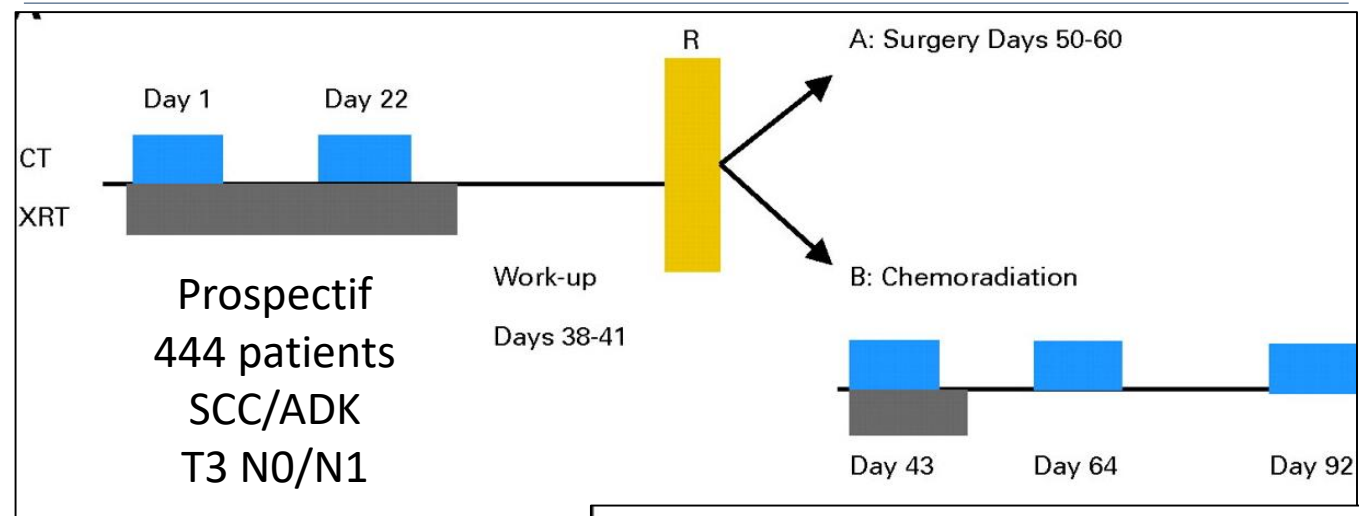
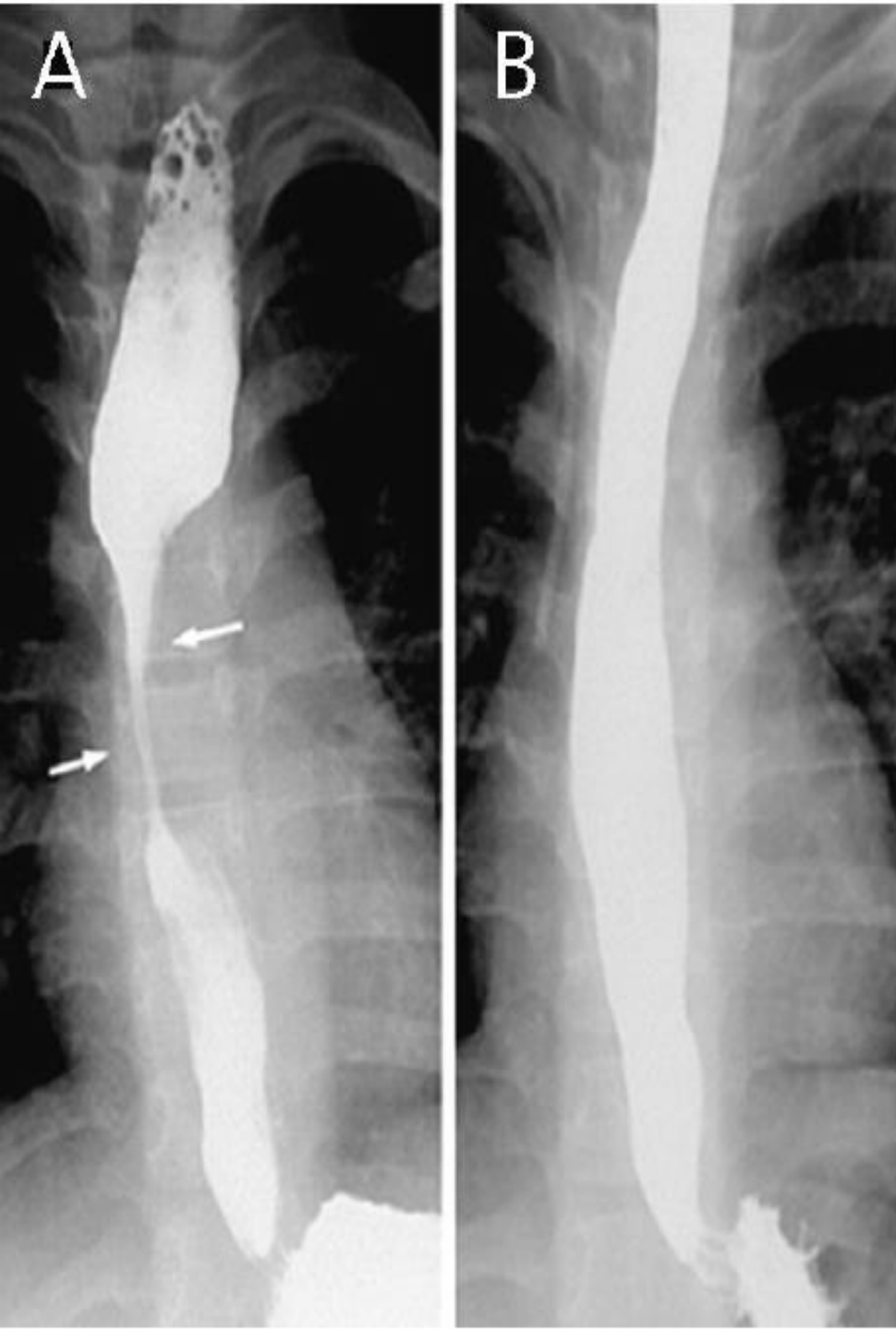




Cancer de l'œsophage en néoadjuvant

Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFC0 9102

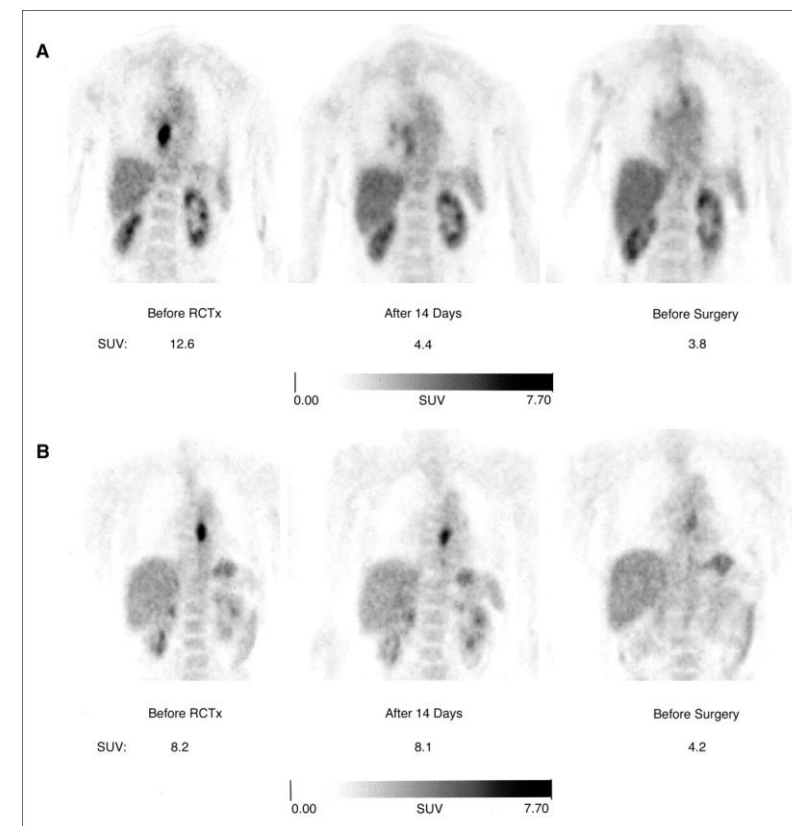
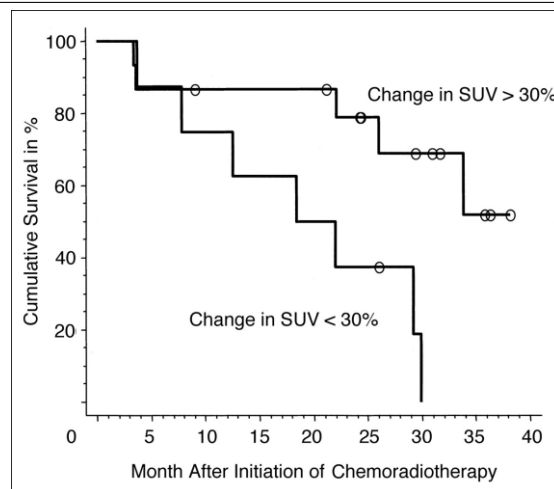
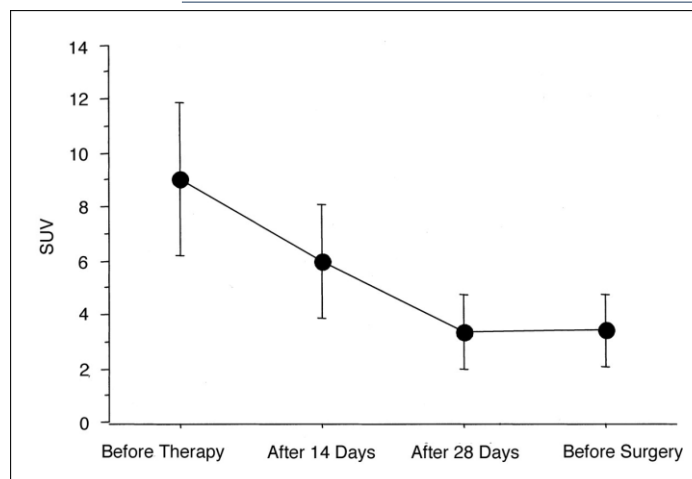
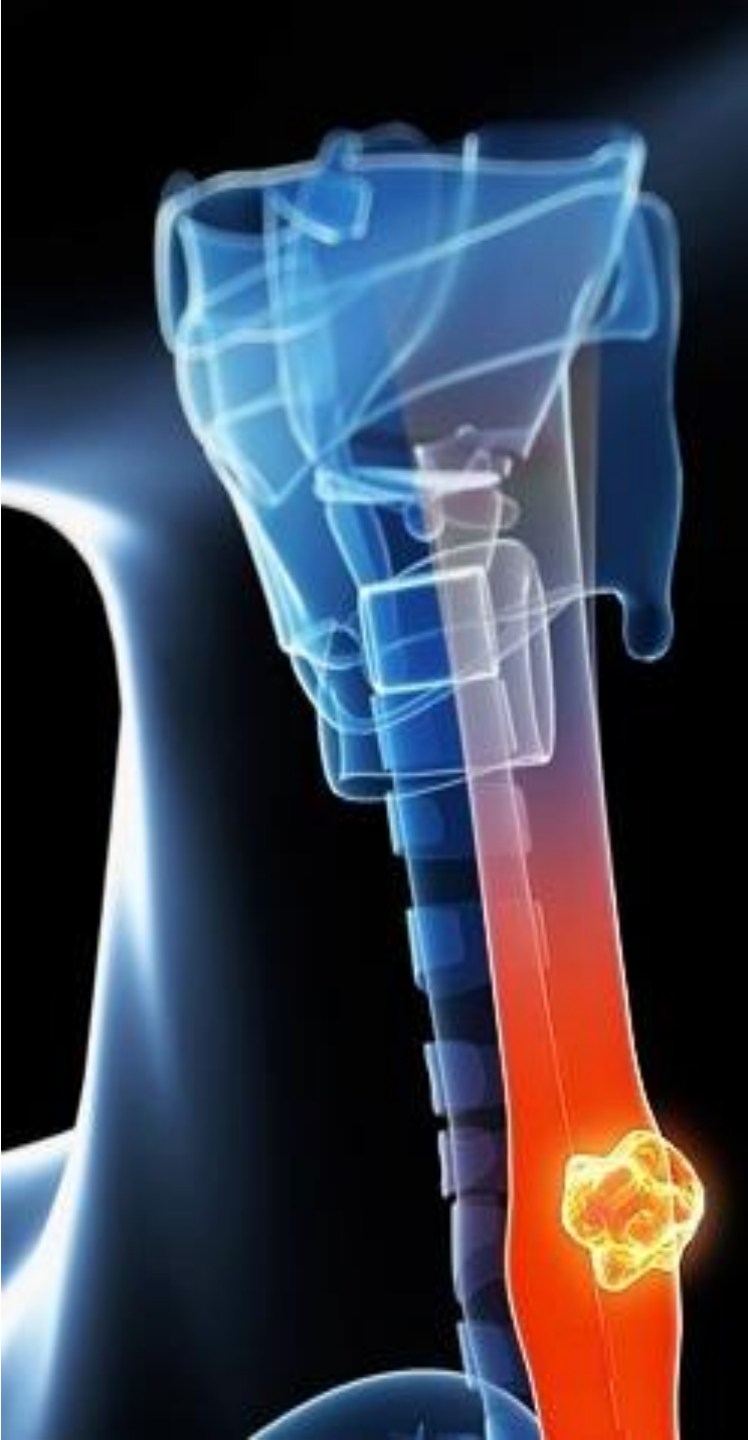
Laurent Bedenne, Pierre Michel, Olivier Bouché, Chantal Milan, Christophe Mariette, Thierry Conroy, Denis Pezet, Bernard Roulet, Jean-François Seitz, Jean-Philippe Herr, Bernard Paillot, Patrick Arveux, Franck Bonnetain, and Christine Binquet



Time Course of Tumor Metabolic Activity During Chemoradiotherapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Response to Treatment

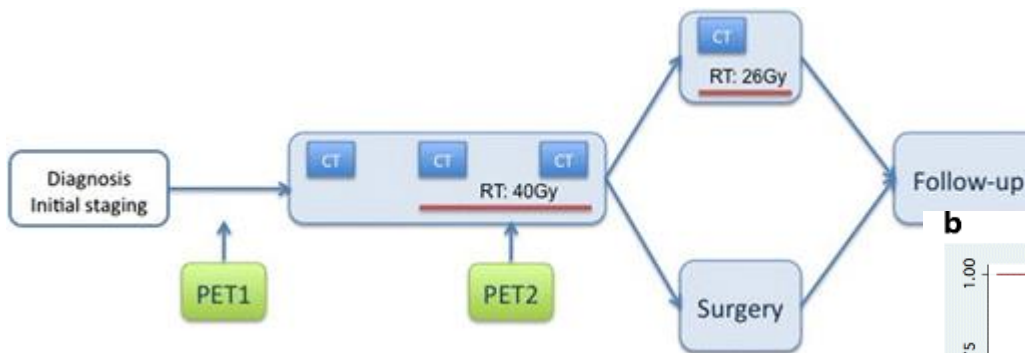
Hinrich A. Wieder, Björn L.D.M. Brücher, Frank Zimmermann, Karen Becker, Florian Lordick, Ambros Beer, Markus Schwaiger, Ulrich Fink, Jörg Rüdiger Siewert, Hubert J. Stein, and Wolfgang A. Weber

Prospective
38 patients
SCC
T3 N0/N1

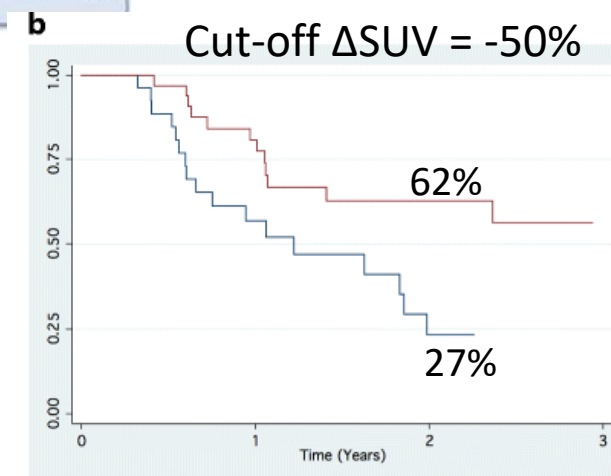


Evaluation of early response to concomitant chemoradiotherapy by interim ^{18}F -FDG PET/CT imaging in patients with locally advanced oesophageal carcinomas

Xavier Cuenca · Christophe Hennequin · Elif Hindîé ·
 Sofia Rivera · Laetitia Vercellino ·
 Valérie Baruch-Hennequin · Jean-Marc Gornet ·
 Pierre Cattan · Mircea Chirica · Laurent Quéro



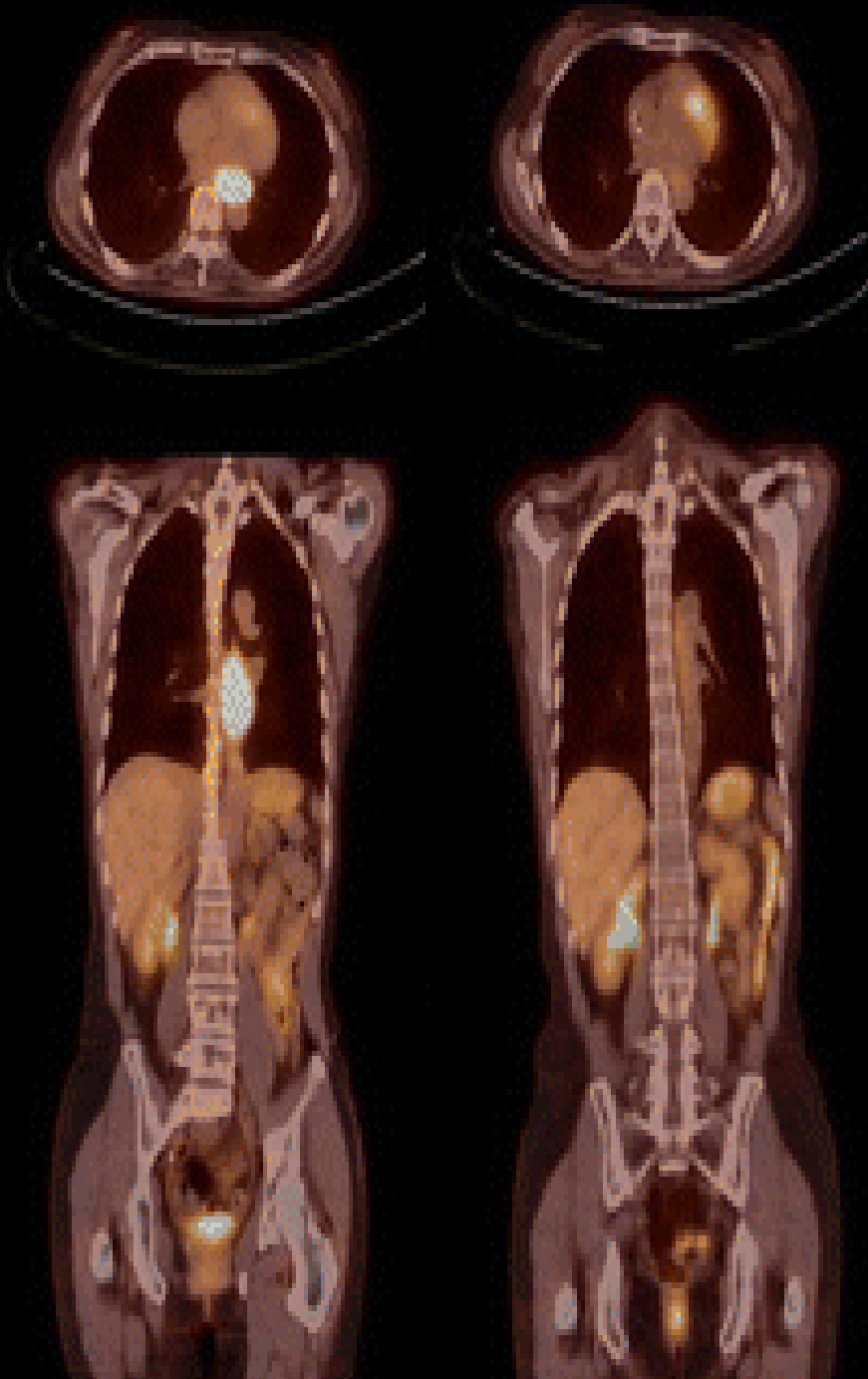
59 patients
 SCC/ADK
 T3/T4 or N1 M1a
 Accuracy ROC = 64%



Log-rank: $p=0.016$

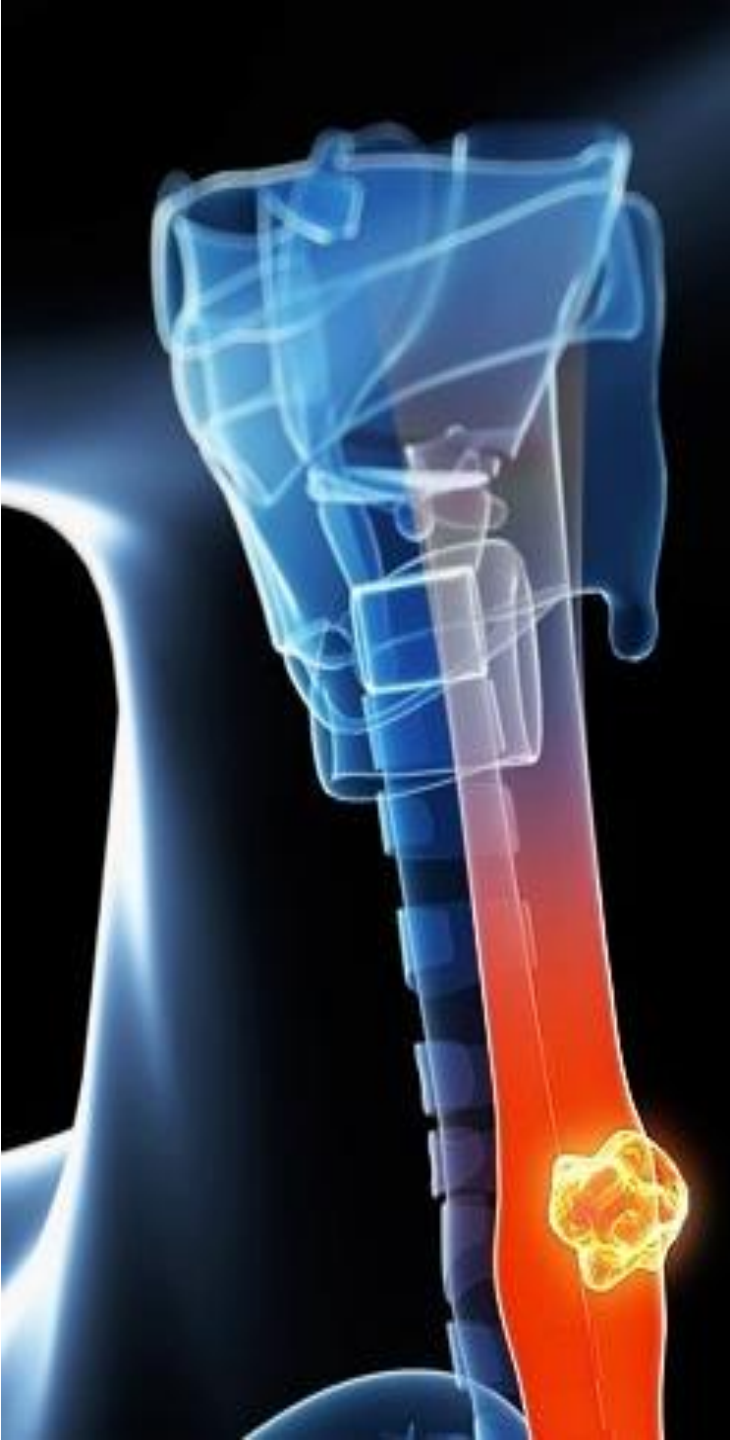
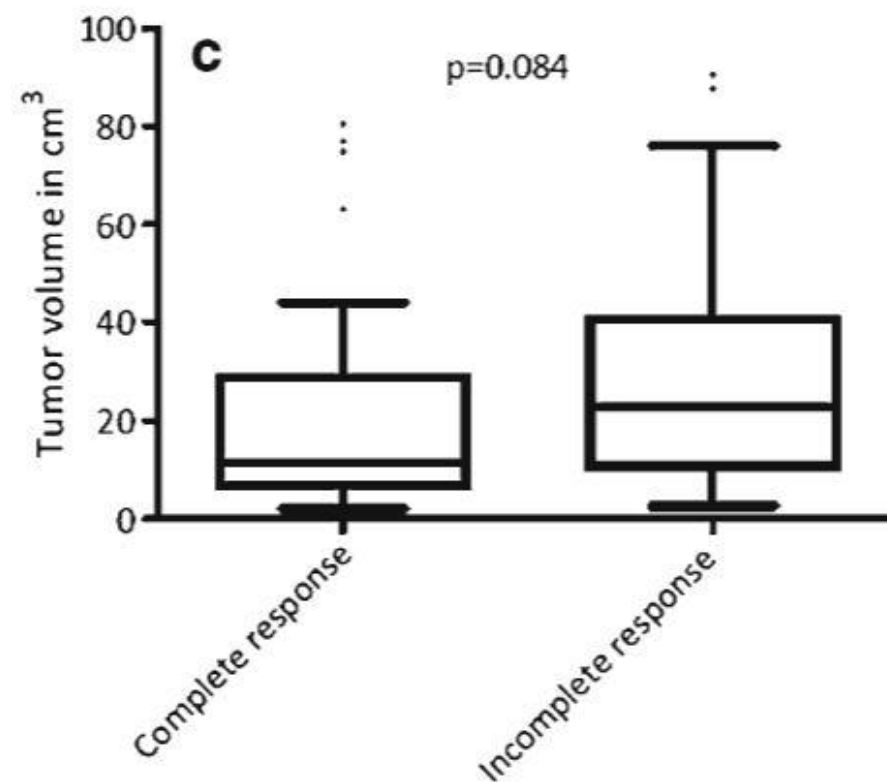
Numbers of patients at risk:

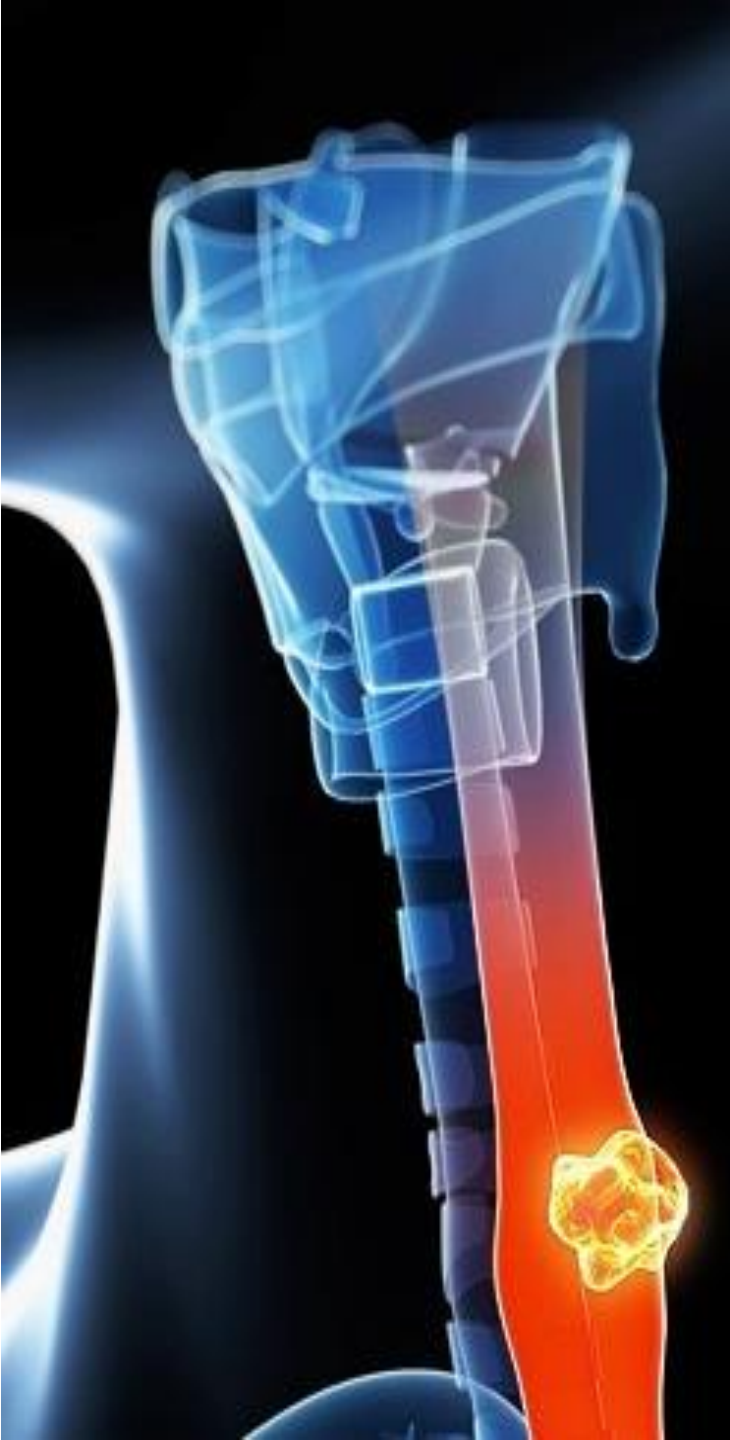
| Months | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Good Response | 33 | 32 | 25 | 16 | 12 | 8 | 5 |
| Poor Response | 26 | 23 | 13 | 8 | 4 | 2 | – |



PET/CT-based metabolic tumour volume for response prediction of neoadjuvant chemoradiotherapy in oesophageal carcinoma

Rachel L. G. M. Blom · Inge R. Steenbakkers · Guido Lammering · Roy F. A. Vliegen · Eric J. Belgers · Charlotte de Jonge · Wendy M. J. Schreurs · Marius Nap · Meindert N. Sosef





Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer with textural features derived from pre-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT imaging

Jorn Beukinga¹, Jan Binne Hulshoff¹, Lisanne van Dijk¹, Christina Muijs¹, Johannes Burgerhof¹, Gursah Kats-Ugurlu¹, Riemer Slart¹, Cornelis Slump², Véronique Mul¹ and John Plukker¹

97 patients
Prospectif
PET derived textural
feature 'long run low gray
level emphasis', and the
CT derived textural
feature 'run percentage'

88 paramètres

least absolute shrinkage
and selection operator

AUC=0,78 multi-
paramétrique vs 0,58

FIGURE LEGENDS

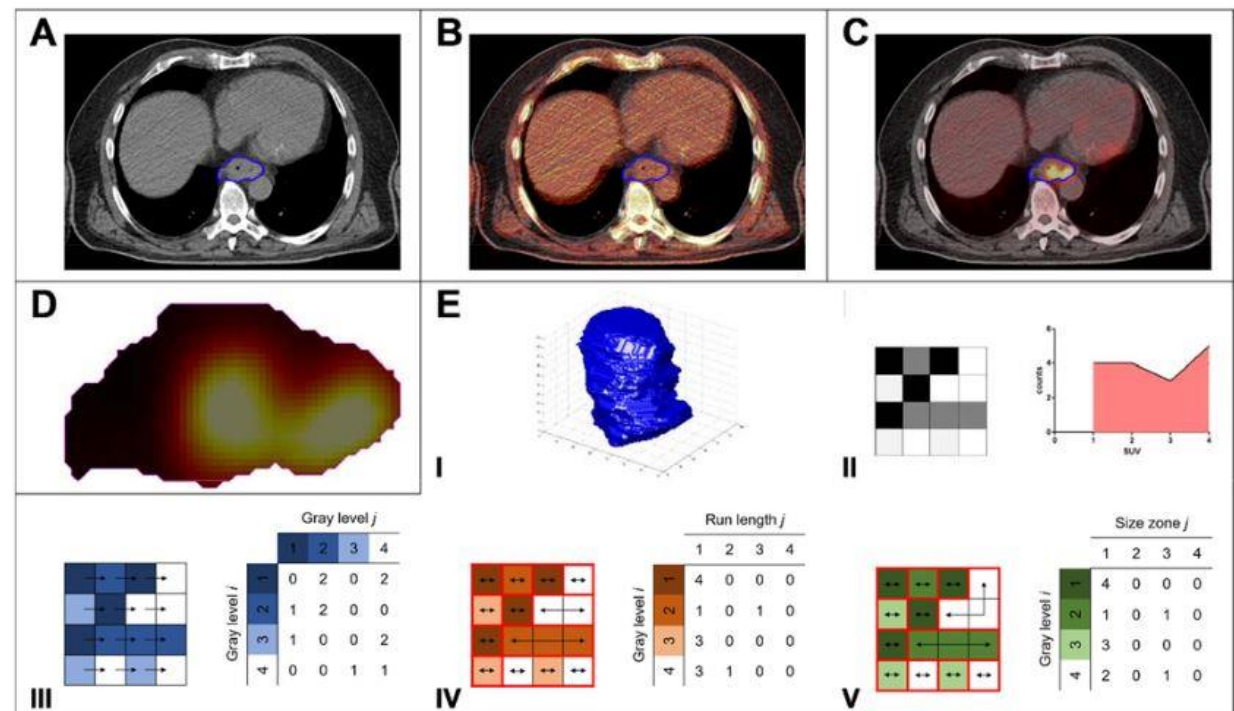
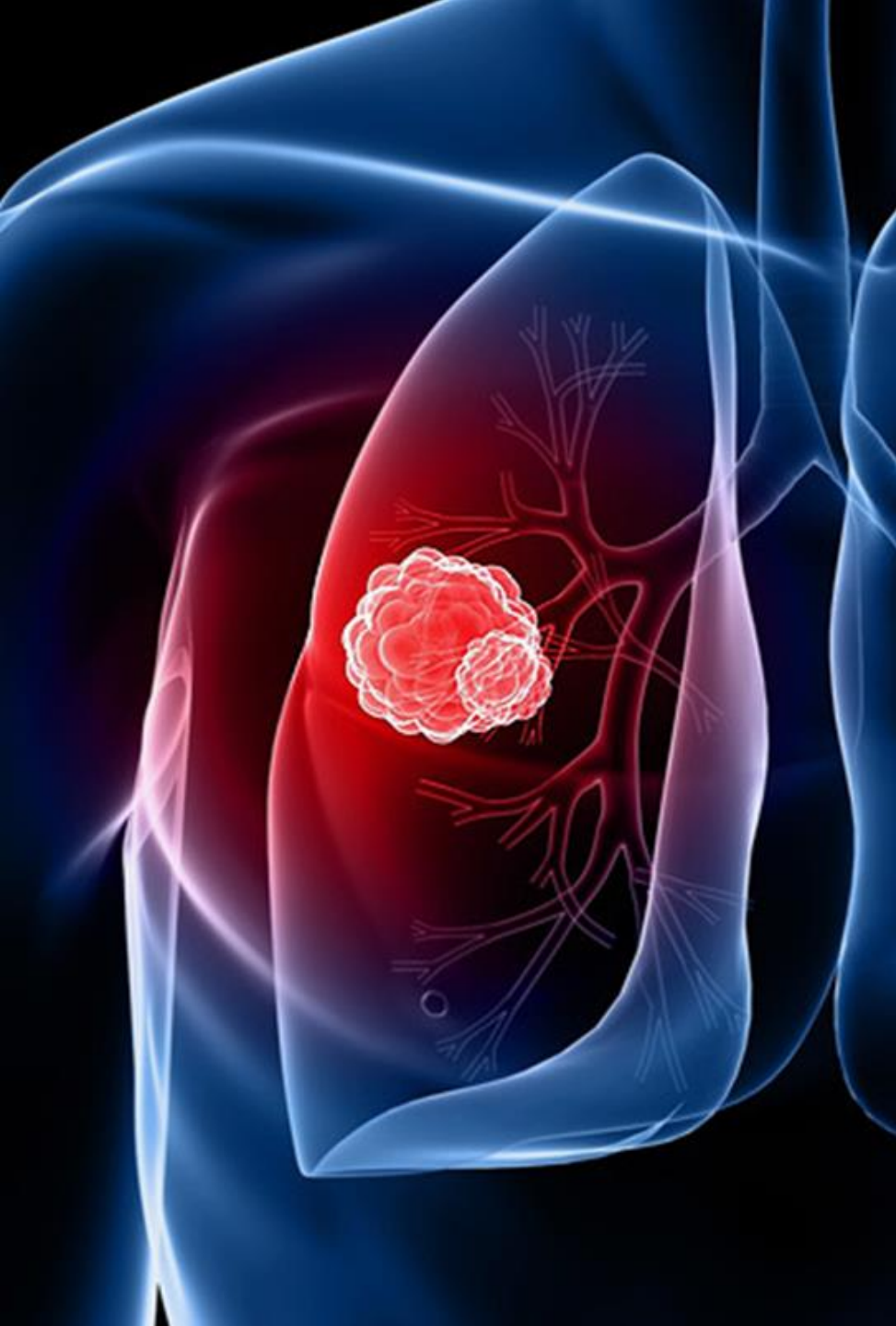
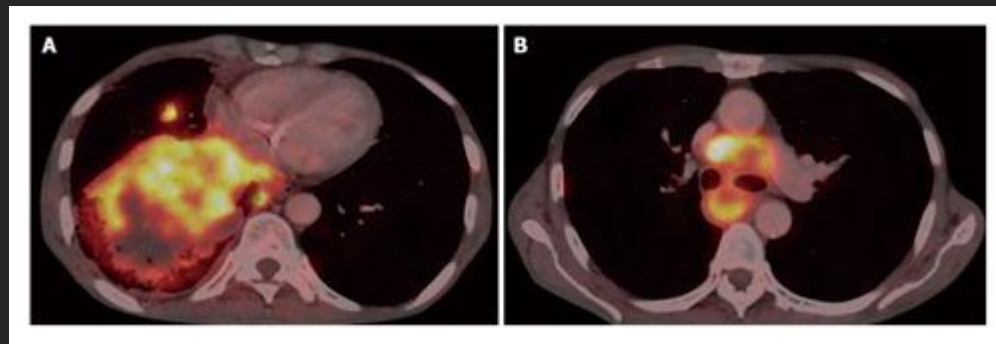
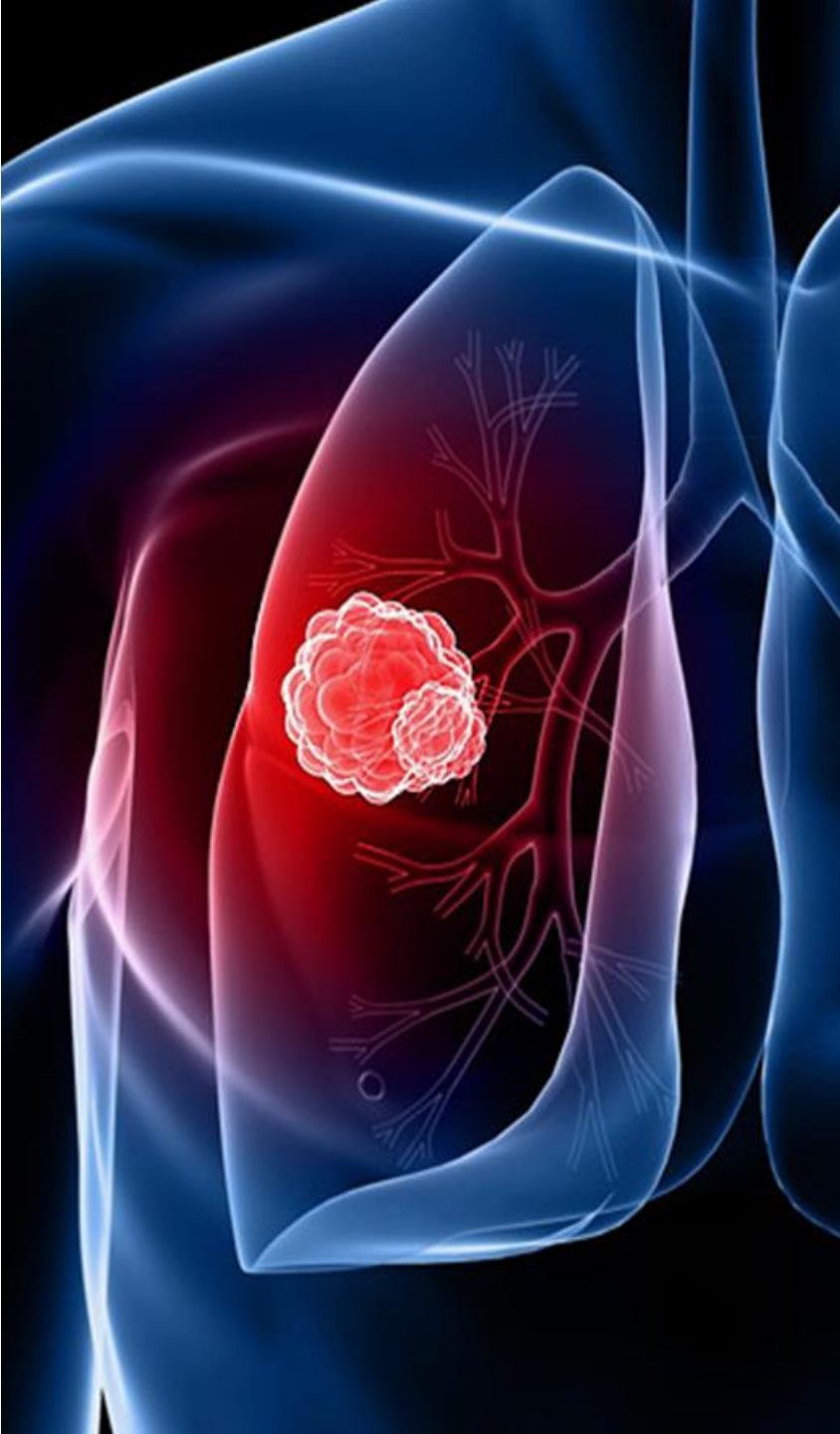


FIGURE 1: A) Manual delineation of the gross tumor volume on planning CT; B) Co-registration



Cancer du poumon en neoadjuvant





VOLUME 23 · NUMBER 33 · NOVEMBER 20 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

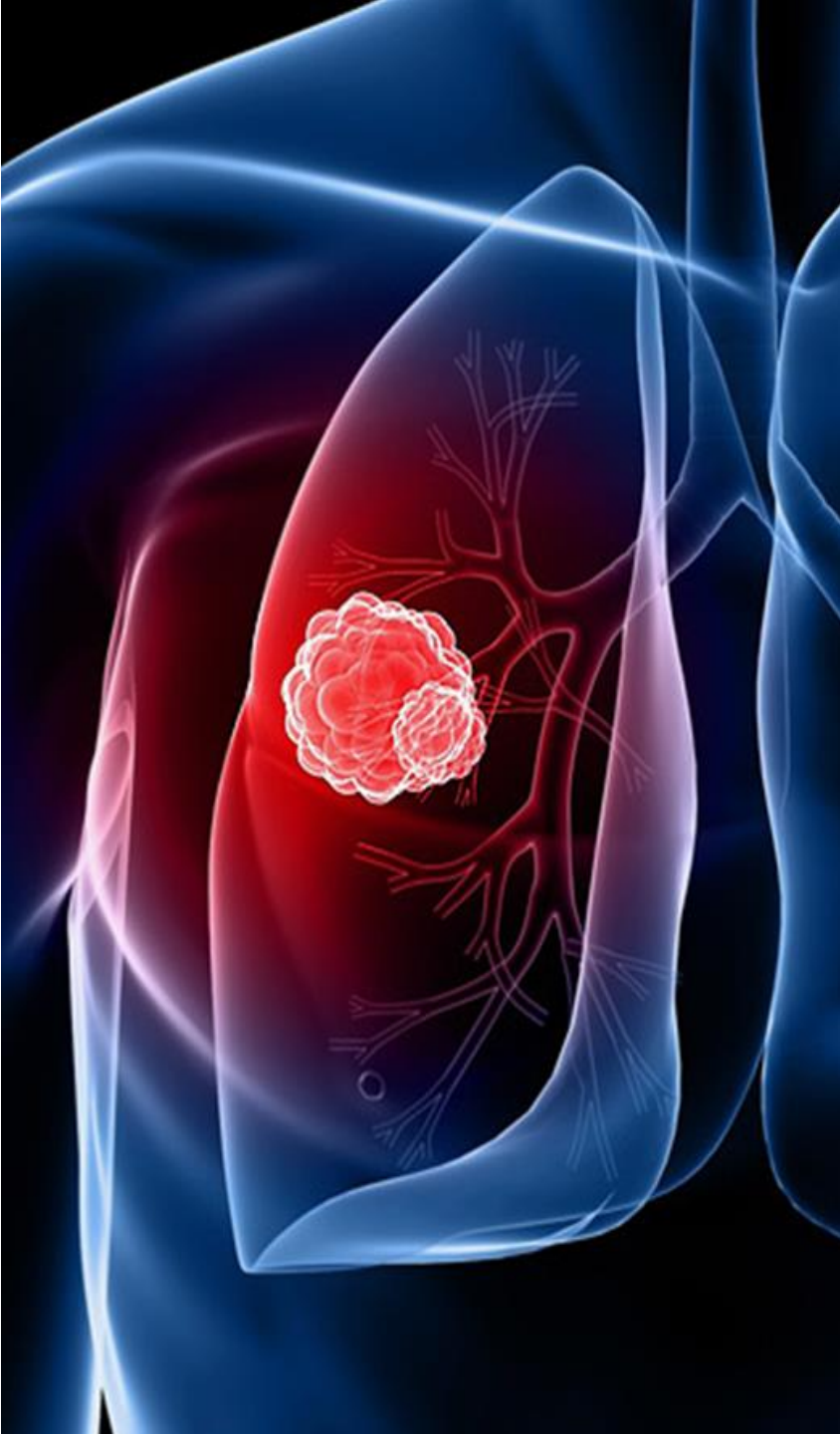
Prognostic Relevance of Response Evaluation Using [^{18}F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Corneline J. Hoekstra, Sigrid G. Stroobants, Egbert F. Smit, Johan Vansteenkiste, Harm van Tinteren, Pieter E. Postmus, Richard P. Golding, Bonne Biesma, Frans J.H.M. Schramel, Nico van Zandwijk, Adriaan A. Lammertsma, and Otto S. Hoekstra

Radiology. 2014 Sep;272(3):875-84. doi: 10.1148/radiol.14132191. Epub 2014 Apr 23.

Fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT volume-based indices in locally advanced non-small cell lung cancer: prediction of residual viable tumor after induction chemotherapy.

Soussan M¹, Cyrta J, Pouliquen C, Chouahnia K, Orlhac E, Martinod E, Eder V, Morère JF, Buvat I.

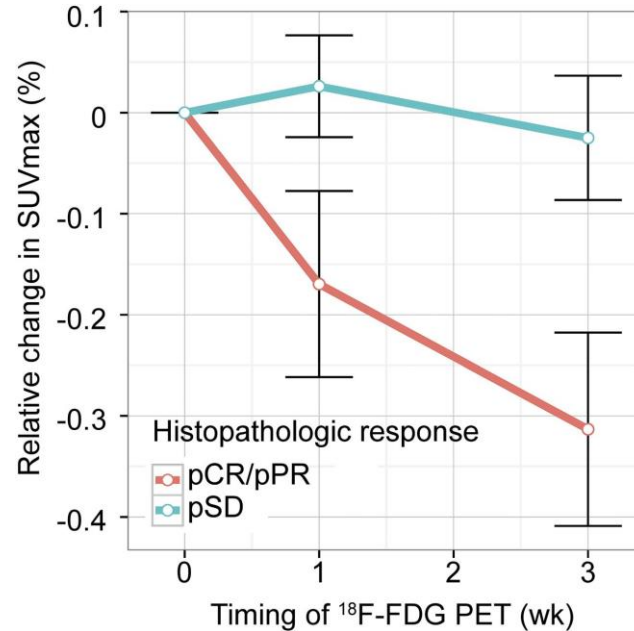


Timing of Metabolic Response Monitoring During Erlotinib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer

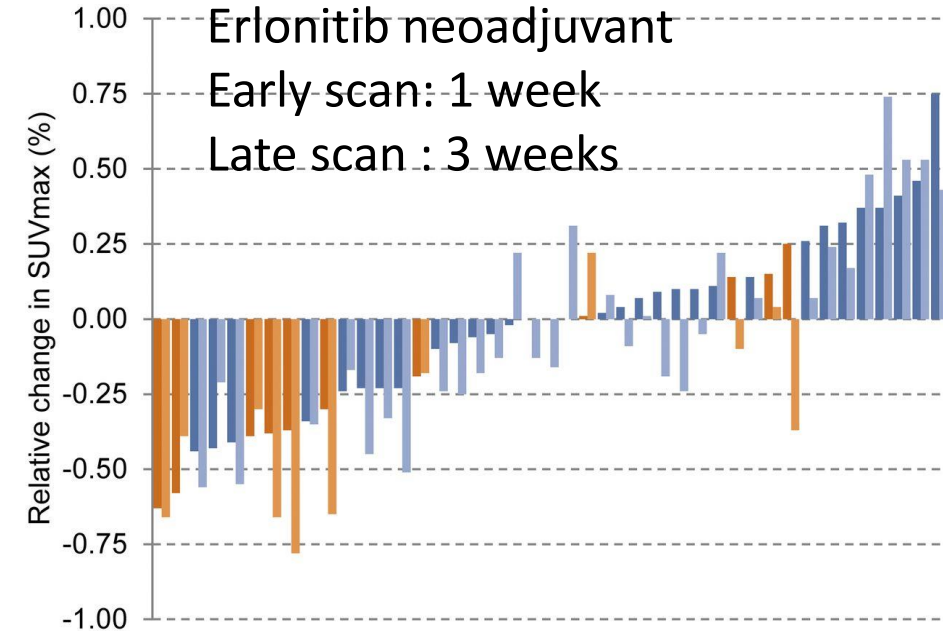
Matthijs H. van Gool, Tjeerd S. Aukema, Eva E. Schaake, Herman Rijna, Renato A. Valdés Olmos, Renée van Pel, Sjaak A. Burgers, Harm van Tinteren and Houke M. Klomp

J Nucl Med. 2014;55:1081-1086.
Published online: May 8, 2014.
Doi: 10.2967/jnumed.113.130674

Prospective
Phase II
60 patients



Relative change in SUVmax according to histopathologic response. pCR = more than 90% tumor necrosis; pPR = 50%–90% necrosis; pSD = less than 50% necrosis.



Waterfall plot of individual relative change in SUVmax according to histopathologic response.



Cancer du sein en neoadjuvant

Monitoring of Early Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II and III Breast Cancer by [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography

Caroline Rousseau, Anne Devillers, Christine Sagan, Ludovic Ferrer, Boumédiène Bridji, Loïc Campion, Myriam Ricaud, Emmanuelle Bourbouloux, Isabelle Doutriaux, Martine Clouet, Dominique Berton-Rigaud, Catherine Bouriel, Valérie Delecroix, Etienne Garin, Sophie Rouquette, Isabelle Resche, Pierre Kerbrat, Jean François Chatal, and Mario Campone



Prospectif
64 patientes
seuil Δ SUV = 40%
Exactitude = 87%

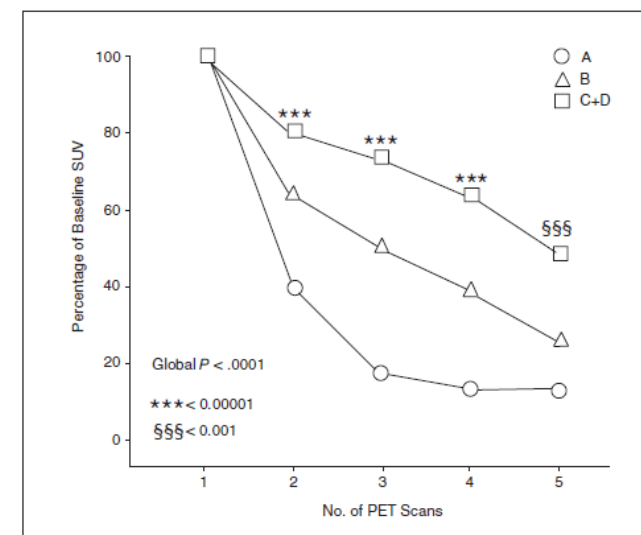
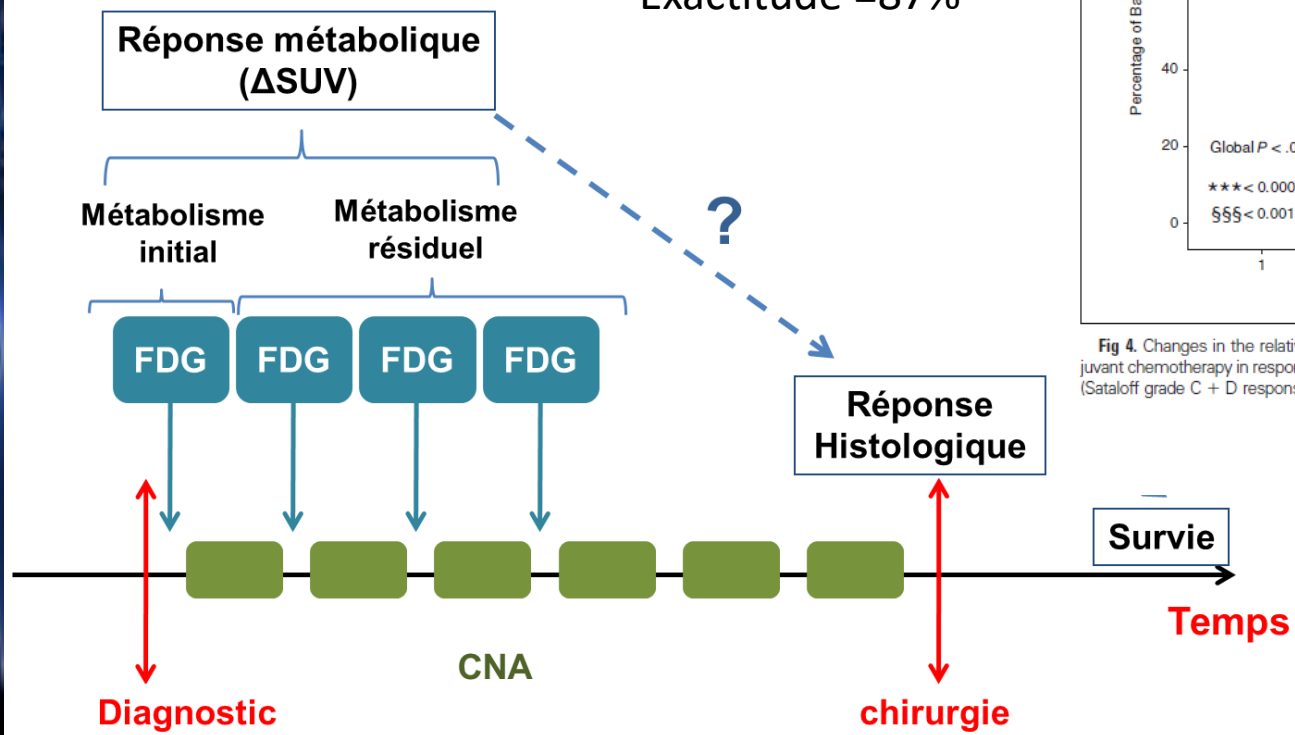


Fig 4. Changes in the relative standardized uptake value (SUV; mean) during neoadjuvant chemotherapy in responders (Sataloff grade A + B response) and nonresponders (Sataloff grade C + D response). PET, positron emission tomography.



Valeur prédictive de la TEP sur pCR

| ETUDE | N patients | TNM | Timing TEP | Déf. pCR | pCR | Cut-off SUV prédictif | exactitude |
|---------------------------|------------|-------------------|------------------|------------------------------|-----|---------------------------------|------------|
| Rousseau (2006) | 64 | IIA-B/IIIA-B-C | 1, 2 et 3 cycles | Sataloff (A+B) | 16% | 40% (2 cycles) | 87% |
| Berriolo-Riedinger (2007) | 47 | T2-T3 N0-N2 | 1 cycle | Sataloff (Tumeur + ganglion) | 23% | 60% | 78% |
| Schwarz-Dose (2009) | 104 | T2-T4; N0-N2 | 1 et 2 cycles | Honkoop | 12% | 50% (1 cycle) 55% (2 cycles) | 70% |
| Dutch (2009) | 50 | IIB/IIIA/II IB | 2 cycles | Miller-Payne | 9% | 50% | 77% |



Cancer du sein = pathologie hétérogène

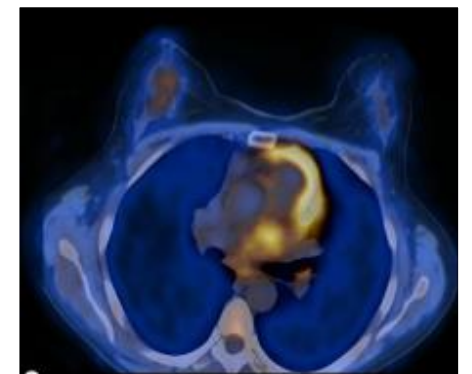
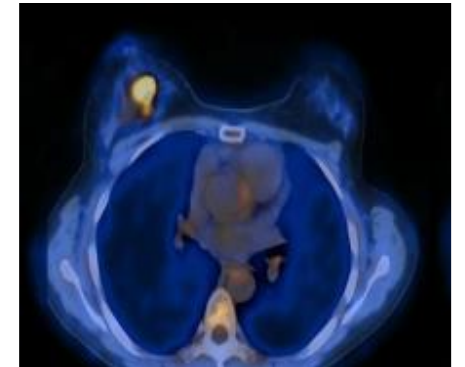
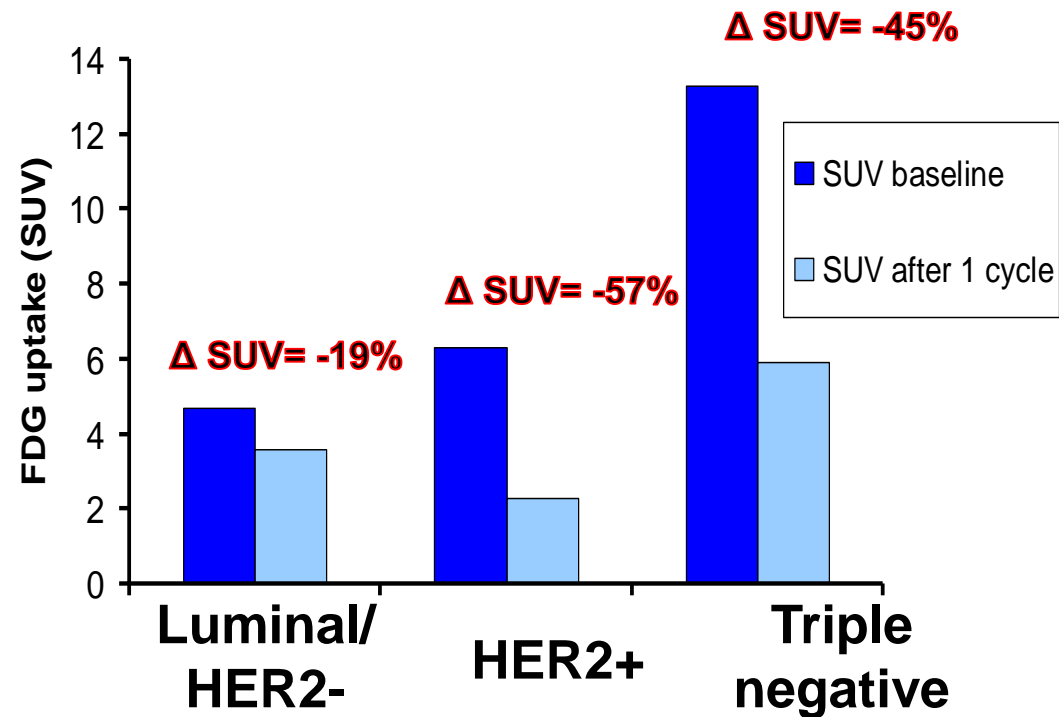
différentes entités génomiques avec des caractéristiques cliniques et biologiques, des traitements et des chimio-sensibilités très variables

Quel est l'impact de ces différentes entités sur la réponse métabolique précoce?



Les s cancers s du sein et la TEP

TEP avant et après la 1^{ère} cure de chimiothérapie néoadjuvante





Les s cancers s du sein et la TEP

| phénotype | Δ SUV moy * | Prédiction de la pCR** | critère | Exactitude | pCR Von Minckwitz, JCO 2012 |
|---------------------------|-----------------------|---|----------------------------------|--|---|
| LUMINAL | -20 à -30% | Différentes études: NON | - | - | Rare (10%), Corrélée survie si luminal B |
| HER2+ | -60% | Koolen et al. 2012: NON (N=26) Groheux et al. 2013: OUI (N=30) Humbert et al. 2014: OUI (N=57) | $SUV_{2_{max}} < 2 \text{ à } 3$ | Exact. = 75-90% AUC = 0,75-0,90 | Très fréquente si trastu (40% vs 23% sans trastu) corrélée à la survie si RH- |
| TRIPLE NEGATIF | -45% | Groheux et al. 2014: OUI (N=50) Koolen et al. 2012: OUI (N=31) Humbert et al. 2015: OUI (N=50) | Δ SUV \geq 50% | Exact. = 77-90% AUC = 0,80-0,92 | Fréquente Corrélée à la survie. Rechute +++ si pas de pCR |

* Kean BMC Cancer 2011 / Humbert Annals of Oncol 2012

**Groheux JNM 2012 / Groheux Eur J cancer 2014 / Humbert EJNMMI 2014 / Humbert Clin Cancer Research 2015 / Koolen EJNMMI 2014



Les s cancers s du sein et la TEP

| phénotype | Δ SUV moy * | Prédiction de la pCR** | critère | Exactitude | pCR Von Minckwitz, JCO 2012 |
|---------------------------|-----------------------|---|----------------------------------|--|---|
| LUMINAL | -20 à -30% | Différentes études: NON | - | - | Rare (10%), Corrélée survie si luminal B |
| HER2+ | -60% | Koolen et al. 2012: NON (N=26) Groheux et al. 2013: OUI (N=30) Humbert et al. 2014: OUI (N=57) | $SUV_{2_{max}} < 2 \text{ à } 3$ | Exact. = 75-90% AUC = 0,75-0,90 | Très fréquente si trastu (40% vs 23% sans trastu) corrélée à la survie si RH- |
| TRIPLE NEGATIF | -45% | Groheux et al. 2014: OUI (N=50) Koolen et al. 2012: OUI (N=31) Humbert et al. 2015: OUI (N=50) | Δ SUV \geq 50% | Exact. = 77-90% AUC = 0,80-0,92 | Fréquente Corrélée à la survie. Rechute +++ si pas de pCR |

* Kearn BMC Cancer 2011 / Humbert Annals of Oncol 2012

**Groheux JNM 2012 / Groheux Eur J cancer 2014 / Humbert EJNMMI 2014 / Humbert Clin Cancer Research 2015 / Koolen EJNMMI 2014



Les s cancers s du sein et la TEP

| phénotype | Δ SUV moy * | Prédiction de la pCR** | critère | Exactitude | pCR Von Minckwitz, JCO 2012 |
|---------------------------|-----------------------|--|--|--|---|
| LUMINAL | -20 à -30% | Différentes études: NON | - | - | Rare (10%), Corrélée survie si luminal B |
| HER2+ | -60% | Koolen et al. 2012: NON (N=26) Groheux et al. 2013: OUI (N=30) Humbert et al. 2014: OUI (N=57) | SUV2_{max} < 2 à 3 | Exact. = 75-90% AUC = 0,75-0,90 | Très fréquente si trastu (40% vs 23% sans trastu) corrélée à la survie si RH- |
| TRIPLE NEGATIF | -45% | Groheux et al. 2014: OUI (N=50) Koolen et al. 2012: OUI (N=31) Humbert et al. 2015: OUI (N=50) | Δ SUV \geq 50% | Exact. = 77-90% AUC = 0,80-0,92 | Fréquente Corrélée à la survie. Rechute +++ si pas de pCR |

* Kean BMC Cancer 2011 / Humbert Annals of Oncol 2012

**Groheux JNM 2012 / Groheux Eur J cancer 2014 / Humbert EJNMMI 2014 / Humbert Clin Cancer Research 2015 / Koolen EJNMMI 2014



Les s cancers s du sein et la TEP

| phénotype | Δ SUV moy * | Prédiction de la pCR** | critère | Exactitude | pCR Von Minckwitz, JCO 2012 |
|---------------------------|-----------------------|--|---|--|---|
| LUMINAL | -20 à -30% | Différentes études: NON | - | - | Rare (10%), Corrélée survie si luminal B |
| HER2+ | -60% | Koolen et al. 2012: NON (N=26) Groheux et al. 2013: OUI (N=30) Humbert et al. 2014: OUI (N=57) | SUV_{max}^2 < 2 à 3 | Exact. = 75-90% AUC = 0,75-0,90 | Très fréquente si trastu (40% vs 23% sans trastu) corrélée à la survie si RH- |
| TRIPLE NEGATIF | -45% | Groheux et al. 2014: OUI (N=50) Koolen et al. 2012: OUI (N=31) Humbert et al. 2015: OUI (N=50) | ΔSUV \geq 50% | Exact. = 77-90% AUC = 0,80-0,92 | Fréquente Corrélée à la survie. Rechute +++ si pas de pCR |

* Kearn BMC Cancer 2011 / Humbert Annals of Oncol 2012

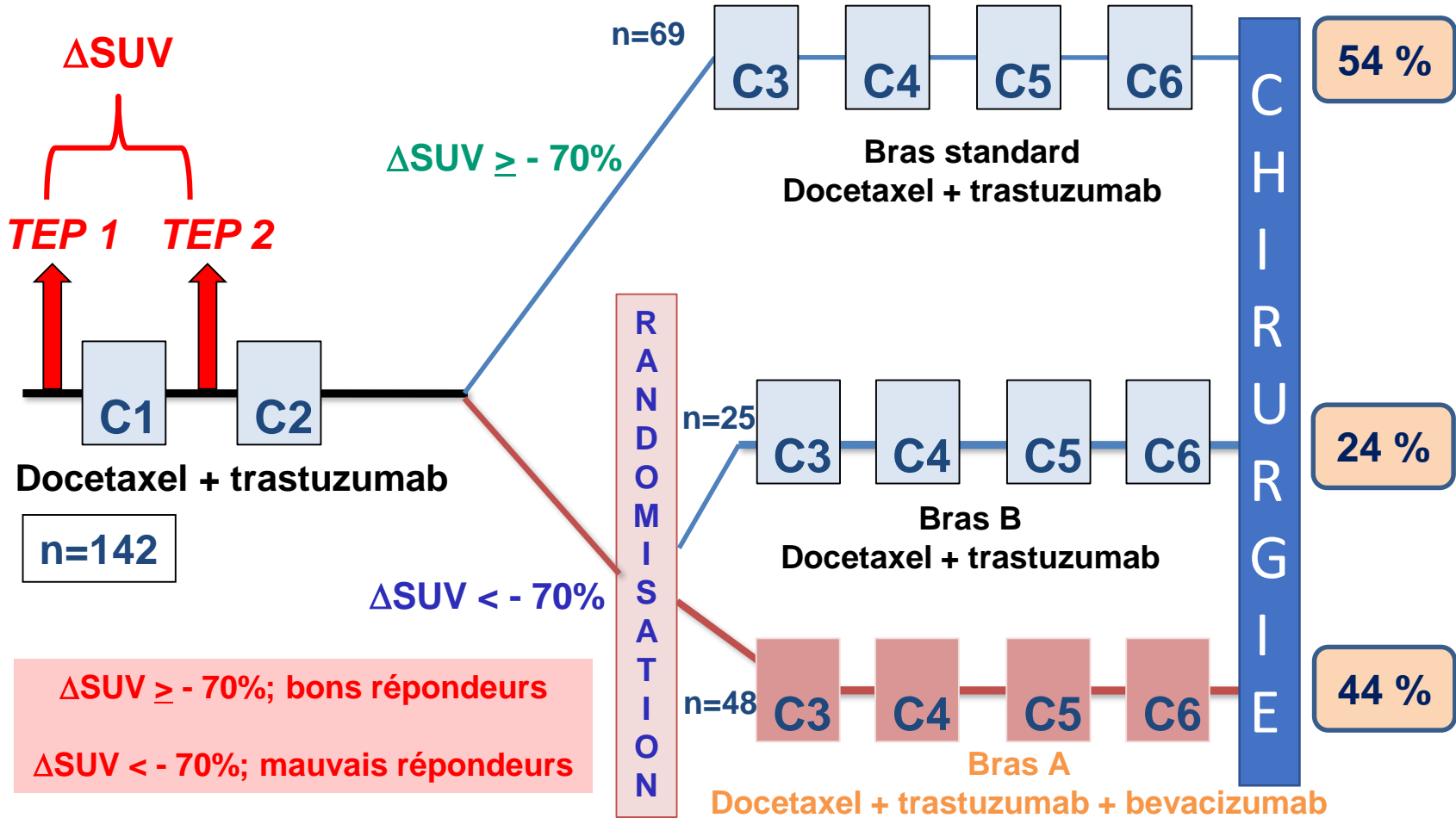
**Groheux JNM 2012 / Groheux Eur J cancer 2014 / Humbert EJNMMI 2014 / Humbert Clin Cancer Research 2015 / Koolen EJNMMI 2014



THE LANCET
Oncology

Use of [¹⁸F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [¹⁸F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial

Bruno Coudert, Jean-Yves Pierga, Marie-Ange Mouret-Reynier, Kaldoun Kerrou, Jean-Marc Ferrero, Thierry Petit, Pierre Kerbrat, Pierre-François Dupré, Thomas Bachelot, Philippe Gabelle, Sylvia Giard, David Coeffic, Philippe Bougnoux, Jean-Briac Prevost, Gilles Paintaud, Gilles Thibault, Juana Hernandez, Mathieu Coudert, Laurent Arnould, Alina Berriolo-Riedinger



Take Home Messages



- Réponse métabolique = biomarqueur prédictif et pronostique **précoce** de la réponse histologique finale
- Pas de critère de réponse universel : impact +++ du primitif, de sa biologie, du traitement...
 - des critères spécifiques sont en cours d'évaluation
- Le bénéfice pour le patient d'une adaptation thérapeutique précoce guidée par la TEP n'est pas démontré



Perspectives de la TEP dans le néoadjuvant



- Amélioration nécessaire du niveau de preuve:
 - Homogénéisation des protocoles
 - Multicentrique
 - essais randomisés de phase III (bénéfice de survie?)
- Autres radiopharmaceutiques (FLT, FES...)
- Evaluation multimodale TEP/IRM