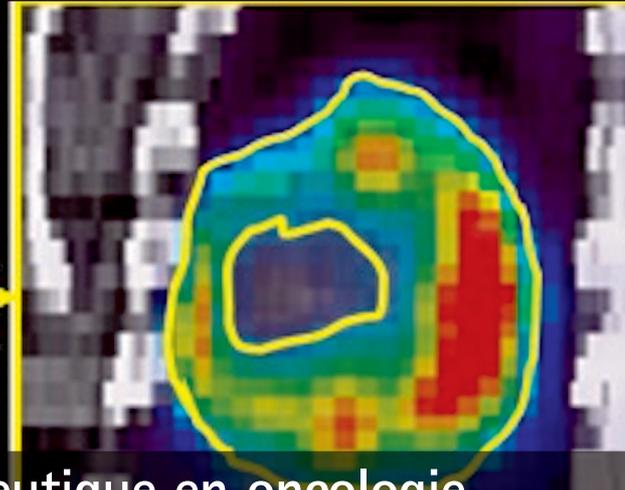
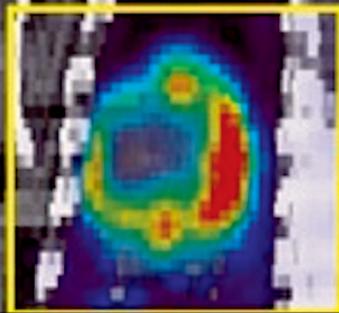


Modélisation multiparamétrique pronostique combinant des paramètres d'hétérogénéité tumorale issus de la TEP et de la TDM, le volume tumoral fonctionnel et le stade clinique en cancer du poumon.



## Imagerie prédictive et suivi thérapeutique en oncologie

La prise en charge des cancers connaît, ces dernières années, une révolution liée aux connaissances de plus en plus pointues de la biologie du cancer sur les plans cellulaire et moléculaire, avec pour conséquence l'apparition à une cadence accélérée de nouveaux traitements : thérapies ciblées, immunothérapie, nouvelles modalités de radiothérapie. La question de l'adaptation thérapeutique et du suivi de l'efficacité se pose donc plus que jamais, avec une acuité et une complexité nouvelles.

© C. CHEZE LE REST/NUCLEAR MEDICINE/CHU/UNIVERSITÉ POITIERS

### Les auteurs

Jean-Philippe Vuillez<sup>1,2</sup>  
et Dimitris Visvikis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médecine Nucléaire, Pôle d'Imagerie, CHU de Grenoble,

<sup>2</sup> Inserm, U1039 Radiopharmaceutiques Biocliniques, Université Grenoble Alpes, Site santé, Grenoble

<sup>3</sup> Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale (LaTIM), Inserm U1101, Institut Brestois de Recherche en Bio-Santé, Faculté de Médecine, Brest

\*1 Index reflétant la fixation tumorale de FDG, mesure sur l'image de la concentration du radiotracteur normalisée à la dose injectée et au poids du patient

\*2 PET Response Criteria in Solid Tumors : critères de réponse des tumeurs solides à la TEP

\*3 Prostate-specific membrane antigène

(1) Le Gouill S, Casasnovas R (2017)

*Blood* 129, 3059-70

(2) Gallamini A, Borra A (2014) *Curr Treat Options Oncol* 15, 248-61

(3) Barrington SF, Kluge R (2017)

*Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44, 97-110

(4) Pinker K et al. (2017) *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44, 55-66

(5) Lasnon C et al. (2017) *EJNMMI Phys* 4, 17

(6) Yordanova A et al. (2017) *Onco Targets Ther* 10, 4821-8

(7) Vera P et al. (2017) *J Nucl Med* 58, 1045-53

(8) Hatt M et al. (2017) *Eur J Nucl Med Mol Im* 44, 151-65

(9) Hatt M et al. (2015) *J Nucl Med* 56, 38-44

(10) Desserot MC et al. (2016) *Eur J Nucl Med Mol Im* 43, 1477-85

L'approche classique fondée sur la taille des lésions et plus globalement le volume tumoral perd de sa pertinence et de son efficacité. Le défi pour l'imagerie est d'inventer de nouveaux paramètres qui puissent servir de marqueurs biologiques de l'évolution de la maladie et être surveillés de façon itérative chez les patients. Grâce à des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) de plus en plus nombreux, la médecine nucléaire répond à cette attente en visualisant, à l'échelle de l'organisme entier, des phénomènes métaboliques et cellulaires (prolifération, viabilité, expression de cibles diverses). On dispose ainsi d'outils permettant la sélection des patients pour une modalité donnée, la prédiction de la réponse en évaluation précoce et la caractérisation de la réponse en fin de traitement. L'adaptation du traitement à chaque patient et au cours du temps ainsi permise donne aux examens scintigraphiques toute leur place dans le traitement personnalisé des cancers.

L'utilisation en tomographie par émission de positons (TEP) du fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 (<sup>18</sup>F-FDG) est maintenant parfaitement validée pour l'évalua-

tion, précoce et en fin de traitement, de la chimiothérapie des lymphomes (figure p. 39). Il est, en effet, bien établi qu'après les premiers cycles d'un traitement par chimiothérapie, la disparition de la fixation du FDG dans les lésions lymphomateuses est un facteur prédictif indépendant très significatif d'une bonne réponse en fin de traitement et d'une survie plus longue – survie sans rechute et survie brute (1). Et l'on savait déjà que la prise en compte de la fixation résiduelle ou de son absence en fin de traitement est un bien meilleur marqueur de la réponse au traitement – c'est-à-dire du pronostic et de la survie – que l'évolution morphologique des lésions (2). Les lymphomes malins sont, en effet, un cas exemplaire de maladie où persistent des lésions résiduelles, dont il était très difficile d'affirmer le caractère purement cicatriciel (fibrose) ou tumoral avant le marquage au FDG et l'évaluation métabolique qu'il permet. Seule l'évolution, en montrant une stabilité ou au contraire une reprise évolutive, permettait de classer la réponse, avec une perte de temps préjudiciable. La TEP au FDG apporte l'information dès la fin du traite-

ment, anticipant ainsi les récurrences, ce qui autorise à les traiter préventivement en poursuivant le traitement ou en initiant une seconde ligne. Dans le cas de la réponse au traitement des lymphomes, les critères d'évaluation, dits « de Deauville » (encadré), sont maintenant bien codifiés et sont l'objet d'un large consensus international (3).

Cette approche tend à s'étendre, avec plus de difficultés, pour bon nombre de tumeurs solides. Dans les tumeurs solides, l'avidité pour le glucose diminue plus lentement que dans le cas des lymphomes, de sorte qu'il est nécessaire de définir des critères quantitatifs dont les valeurs seuil sont l'objet de compromis qui cherchent à minimiser les « fausses bonnes réponses » – la tumeur répond mal à la chimiothérapie en dépit d'une diminution supérieure au seuil, par exemple 25 % de variation de la *standardized uptake value* (SUV\*) – et les « fausses mauvaises réponses » – les cas où l'on conclut à tort à l'échec du traitement, du fait d'une diminution de fixation inférieure au seuil. Les seuils sont difficiles à définir et varient d'une publication à l'autre, ce qui rend les comparaisons difficiles. En d'autres termes, on cherche encore

l'équivalent du score de Deauville et les critères de réponse, approchés à travers le score PERCIST<sup>®2</sup>, restent compliqués pour un usage en routine (4,5).

Les progrès se font grâce à des MRP plus spécifiques que le <sup>18</sup>F-FDG : citons les marqueurs d'hypoxie pour adapter, en sus du <sup>18</sup>F-FDG, les volumes d'irradiation – supplément de dose sur les zones hypoxiques –, les marqueurs de prolifération ou les marqueurs spécifiques d'une tumeur donnée, comme les ligands du PSMA<sup>\*3</sup> dans les cancers de la prostate. Le concept émergent est celui d'agent théranostique, où le MRP utilisé pour faire les images est l'agent thérapeutique lui-même (6).

L'utilisation du <sup>18</sup>F-FDG s'étend actuellement à l'évaluation de la radiothérapie, des thérapies ciblées et des immunothérapies, en sachant que les critères d'interprétations doivent être définis et validés pour chaque type de traitement en fonction de la façon dont celui-ci influence le métabolisme glucidique des cellules tumorales. En radiothérapie, au-delà de l'évaluation de l'efficacité, on fait de plus en plus appel à la médecine nucléaire pour définir les volumes à irradier : le FDG est utilisé pour définir le « volume tumoral biologique » au sein du volume déterminé par l'approche conventionnelle, qu'il tend souvent à modifier en adaptant le schéma d'irradiation en fonction des zones les plus métaboliquement actives. Par ailleurs, les MRP marqueurs de l'hypoxie, comme le fluoro-misonidazole marqué au fluor 18 (FMISO) ou le <sup>64</sup>Cu-ATSM (Cuivre(II)-diacétyl-bis(N(4)-méthylthiosemicarbazone), permettent de cibler les zones hypoxiques, moins radiosensibles, au sein des tumeurs afin d'y appliquer un supplément de dose (7).

## MODÉLISATION PREDICTIVE

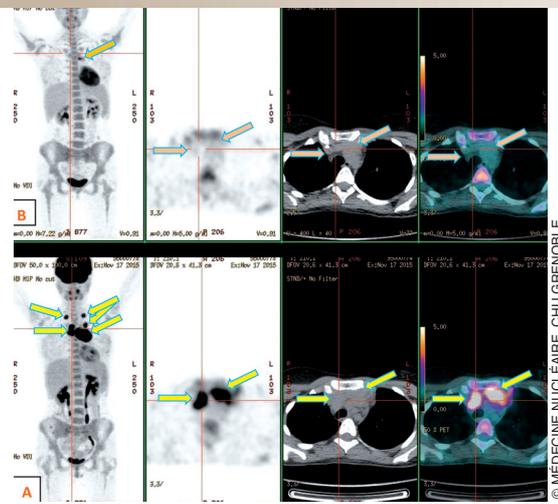
L'évaluation et le suivi temporel de la réponse thérapeutique en oncologie représentent l'une des applications les plus prometteuses de l'imagerie multi-modalité en pleine évolution. Dans cette indication, la tomographie par émission de positons (TEP) avec le radiotracer <sup>18</sup>F-FDG (fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18), qui permet d'étudier le métabolisme tumoral *in vivo*, est une méthode d'imagerie fonctionnelle à fort potentiel. En

revanche, l'information fournie par cette modalité est, en routine, grandement sous-exploitée car l'analyse de la quantification en TEP se limite le plus souvent à l'utilisation du SUVmax, c'est-à-dire à ne considérer que la valeur mesurée dans un seul voxel de l'image, celui possédant la valeur de fixation la plus élevée dans la tumeur. Dans la plupart des études cliniques, une réponse thérapeutique est alors, en général, estimée par la variation de paramètres semi-quantitatifs souvent restreints aux indices de SUV, mesurés sur les images TEP acquises au cours ou en fin de traitement.

Il est clair que d'autres paramètres caractérisant la fixation tumorale de façon plus complète, comme le volume métabolique actif – qui est souvent différent du volume anatomique en termes de forme 3D et de taille – ou l'activité glycolytique totale de la lésion, pourraient fournir une information quantitative plus pertinente sur le métabolisme de la tumeur. La fixation tumorale est, en effet, influencée par plusieurs phénomènes physiopathologiques sous-jacents, eux-mêmes variables au sein de la tumeur, tels que l'hypoxie, le métabolisme, la perfusion, la prolifération ou encore l'angiogénèse. Ceux-ci, conditionnant, au moins en partie, la réponse au traitement, il est légitime de penser que la distribution de la fixation du traceur doit être liée à la réponse thérapeutique que l'on observera chez un patient donné. Il a ainsi été montré que ces paramètres ont une valeur pronostique indépendante, en prédisant par exemple la réponse à la radio-chimiothérapie dans les cancers localement avancés comme ceux de l'œsophage, du sein, ORL ou encore du poumon.

## UN SUIVI DANS LE TEMPS ET L'ESPACE

Dans le même temps, il est possible et cliniquement pertinent d'aller plus loin en termes d'analyse d'images, en caractérisant notamment l'hétérogénéité spatiale de la distribution du FDG au sein des lésions (8). Cette information importante issue de l'imagerie rend compte de l'hétérogénéité tumorale à l'échelle des tissus et reflète sans doute, au moins en partie, les phénomènes physiopathologiques impliqués dans l'hétérogénéité des réponses aux traitements consta-



tés en routine clinique. Quelques études sur des cohortes multi-site et multi-cancer ont montré l'intérêt complémentaire de différents biomarqueurs (volume et hétérogénéité tumorale) extraits de l'image avant traitement qui peuvent prédire la réponse thérapeutique avec une sensibilité et une spécificité élevées (>80 %) (9). Jusqu'à présent, la plupart des études ont été consacrées à l'analyse d'images obtenues par TEP, tomodensitométrie (TDM) ou IRM, considérées séparément. Très récemment, sur une cohorte de patients atteints d'un cancer du poumon, une étude a mis en évidence le bénéfice d'un modèle multiparamétrique pronostique, combinant des paramètres d'hétérogénéité tumorale issus à la fois de la TEP et de la TDM, le volume tumoral fonctionnel et le stade clinique (figure p. 38) (10). Un tel modèle peut, en effet, posséder un pouvoir discriminant complémentaire de la stratification du stade clinique plus élevé que celui des différents biomarqueurs considérés de façon indépendante.

La caractérisation toujours plus poussée d'une tumeur en combinant les informations fournies par les images multimodales peut aller encore plus loin et offrir une meilleure compréhension des mécanismes impliqués, et, en définitive, améliorer la prise en charge des patients. Cette combinaison n'est toutefois pas évidente car les différentes modalités ont des caractéristiques différentes, qu'il s'agisse de sensibilité, de résolution spatiale/temporelle ou encore des propriétés de bruit (type et intensité). Par ailleurs, d'autres paramètres – notamment des données cliniques, phénotypiques et génotypiques, ainsi que des résultats d'analyses biologiques (biopsies, marqueurs...) – sont disponibles et doivent être pris en compte. ■



Patiente de 22 ans présentant un lymphome de Hodgkin, au moment du diagnostic (novembre 2015, en haut/à gauche). Les localisations de la maladie dans le thorax (médiastin), grâce à une forte fixation du F18-FDG sont visibles sur les images planaires de la TEP ainsi que sur les coupes TEP, et correspondent à des masses importantes en TDM (flèches jaunes). Après deux cures de chimiothérapie ABVD (février 2016, en bas/droite), alors que des masses résiduelles persistent sur les coupes TDM, il n'y a plus de fixation du F18-FDG, ce qui permet de conclure à une bonne réponse à la chimiothérapie (flèches oranges).

## Les critères de Deauville

Ces critères sont traduits par un score :

1. Absence de fixation supérieure au bruit de fond ;
2. Fixation < au médiastin TEP-FDG négative ;
3. Fixation > médiastin mais < foie ;
4. Fixation modérée comparée à la fixation du foie ;
5. Augmentation prononcée de la fixation comparée à la fixation du foie.

Dans la classification de Lugano, les scores 1, 2 et 3 correspondent à une réponse métabolique complète. Les scores 4 et 5 avec diminution de l'intensité de fixation des masses résiduelles correspondent à une réponse métabolique partielle. Les scores 4 et 5 avec fixation inchangée (non réponse métabolique) ou augmentée (progression métabolique) et l'apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques sont, quant à eux, considérés comme des échecs thérapeutiques.

Cheson BD *et al.* (2014) *J Clin Oncol* 32, 3059-68