



#GGCP2019

A Coruña

15, 16 noviembre 2019

# XX REUNIÓN ANUAL

Grupo Gallego de Cáncer de Pulmón



## USO DEL PET-TC CON FDG PARA EVALUAR LA RESPUESTA DEL TUMOR A LA INMUNOTERAPIA.

**Dr. Fernando Zelaya Reinquet.**  
**Servicio de Medicina Nuclear COG**



# UNA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

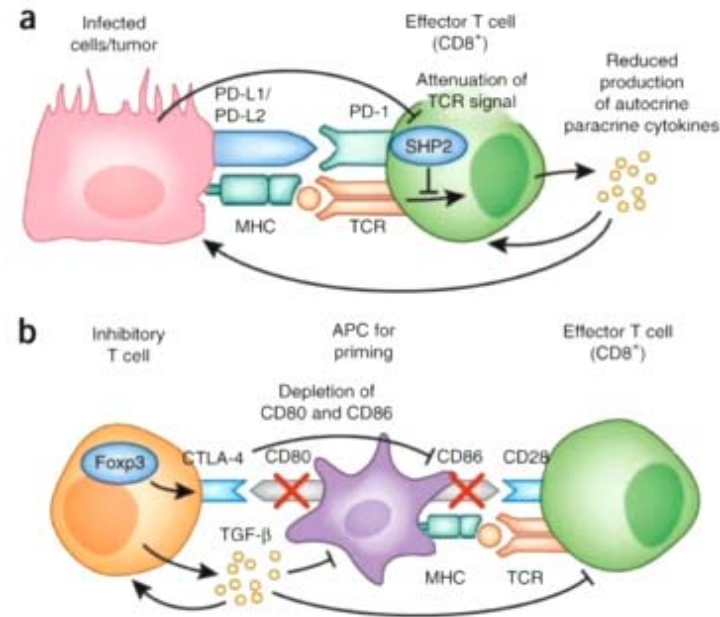
En 2016, en Francia, cerca de 13000 pacientes fueron tratados con Nivolumab, ipilimumab o Pembrolizumab bajo autorización ... con un costo de más de 340 millones de euros.

Algunas moléculas aprobadas por la FDA:

- (2) anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab),
- (1) anti-CTLA4 (ipilimumab),
- (2) anti PDL1 (Atezolizumab y avelumab)

# UNA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

## Imaging specific targets



### FDA approved antibodies for cancer immunotherapy

#### PD1

- Nivolumab
- Pembrolizumab

#### PD-L1

- Atezolizumab
- Avelumab

#### CTLA-4


- Ipilimumab

Established technologies to label antibodies with <sup>89</sup>Zr (<sup>64</sup>Cu) for immuno-PET

# UNA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

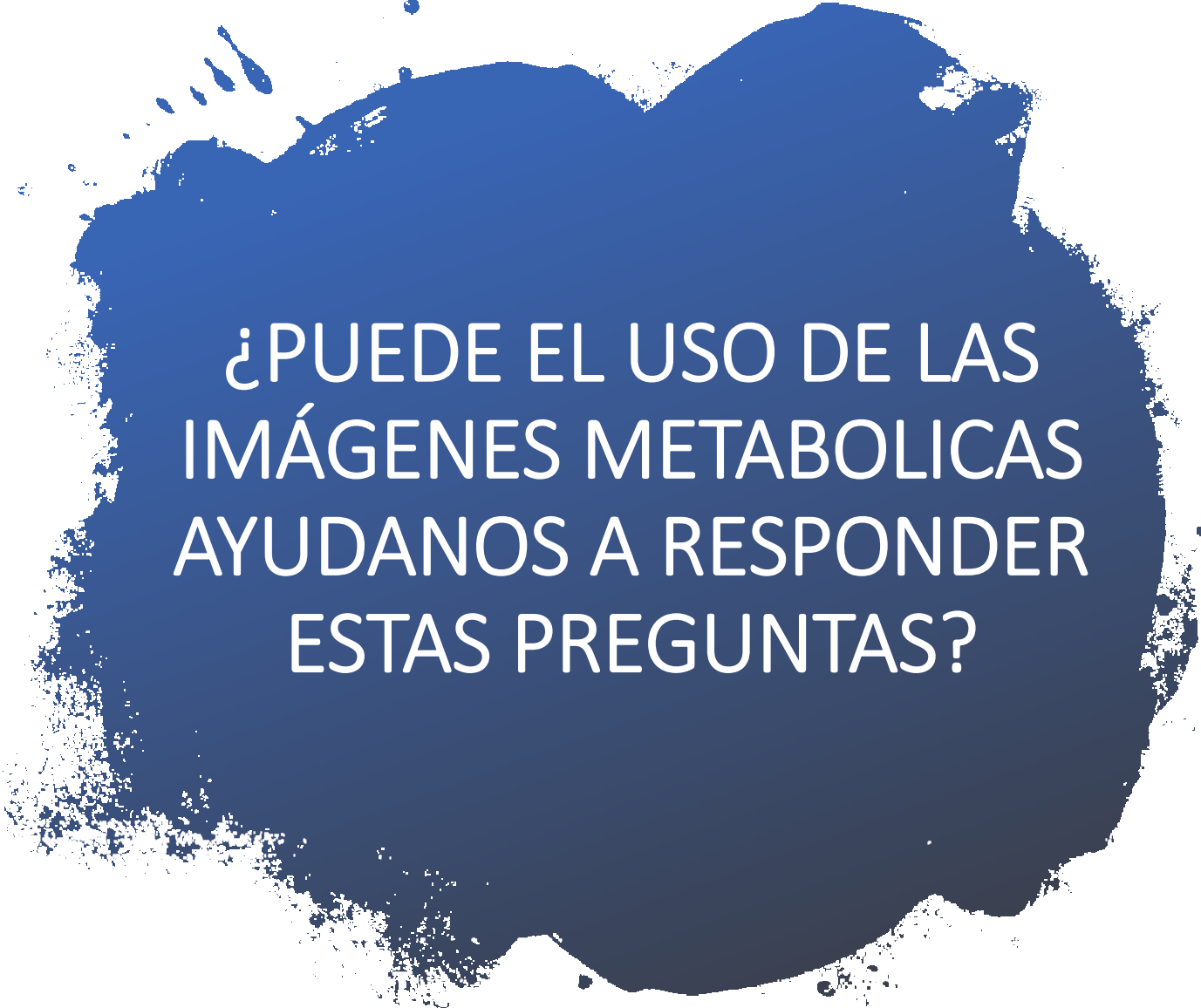
Generalmente se usan en 1ra o 2da línea en cánceres estadios III o IV.

Más recientemente, en el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma con afectación de ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que se han sometido a resección completa.

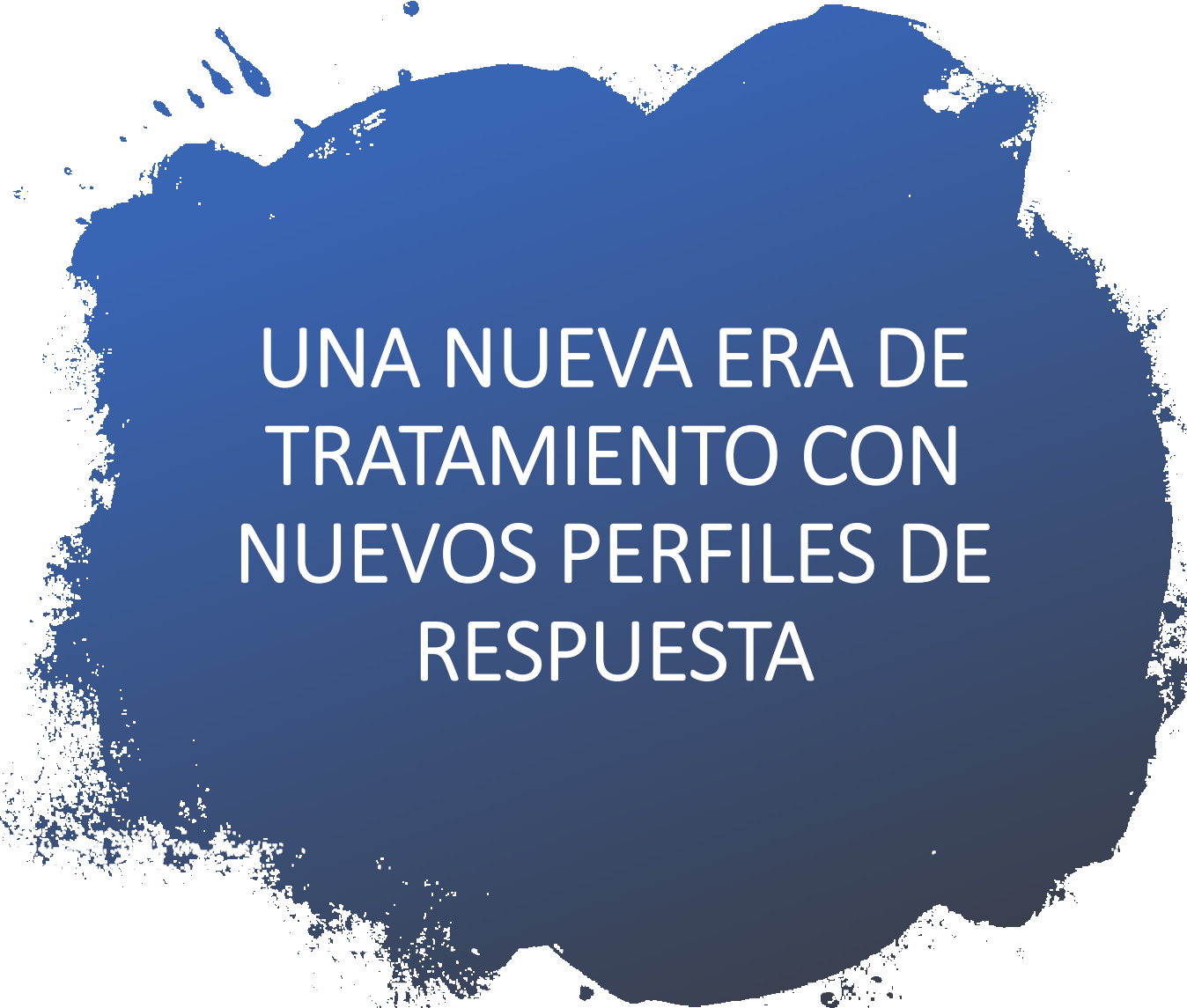


UNA NUEVA ERA DE  
TRATAMIENTO CON  
NUEVAS  
PREGUNTAS.

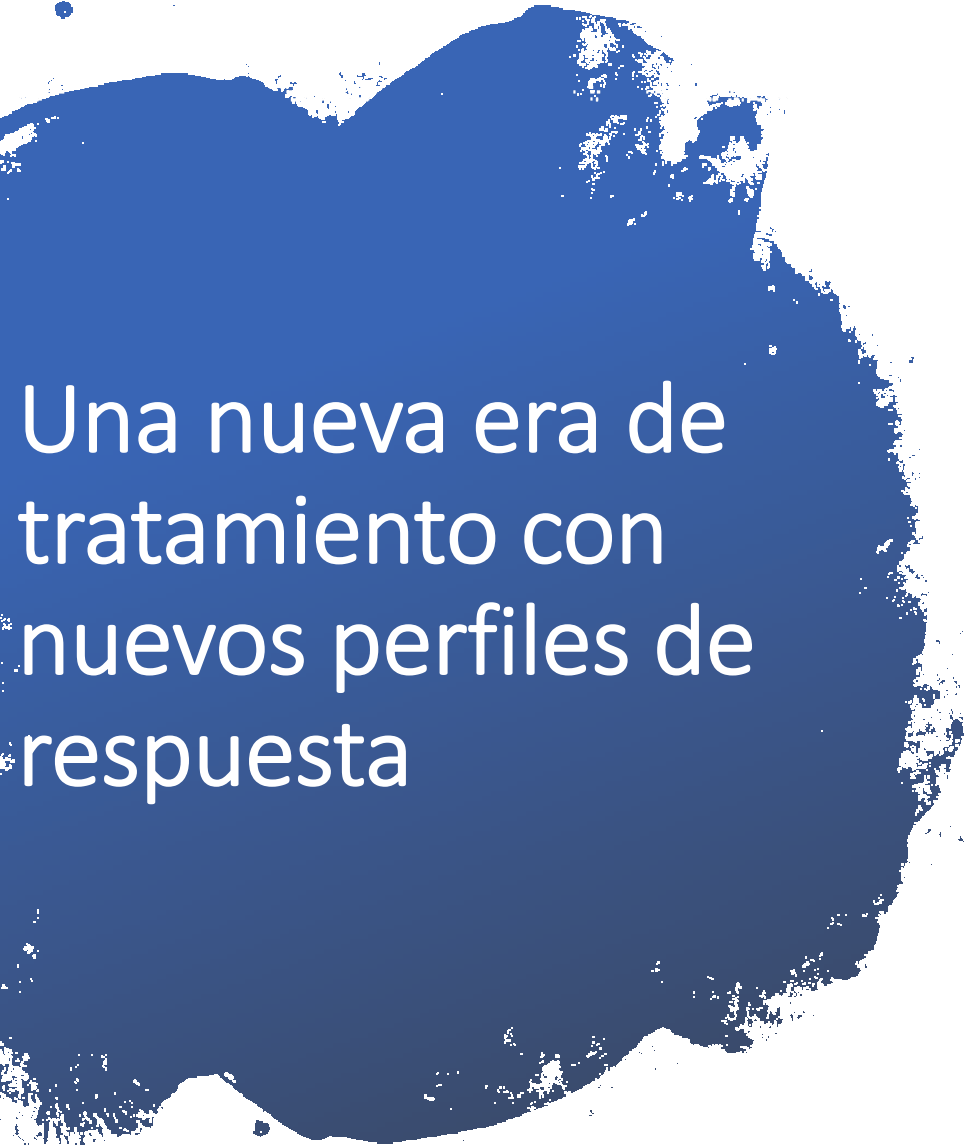
- ¿Cómo evaluar la eficacia de estas moléculas?
- ¿Se pueden evaluar la eficacia de la inmunoterapia?
- ¿Podemos determinar los factores predictores de respuesta a largo plazo o la recaída?



¿PUEDE EL USO DE LAS  
IMÁGENES METABOLICAS  
AYUDANOS A RESPONDER  
ESTAS PREGUNTAS?



UNA NUEVA ERA DE  
TRATAMIENTO CON  
NUEVOS PERFILES DE  
RESPUESTA



Una nueva era de  
tratamiento con  
nuevos perfiles de  
respuesta

### **Eficacia retrasada**

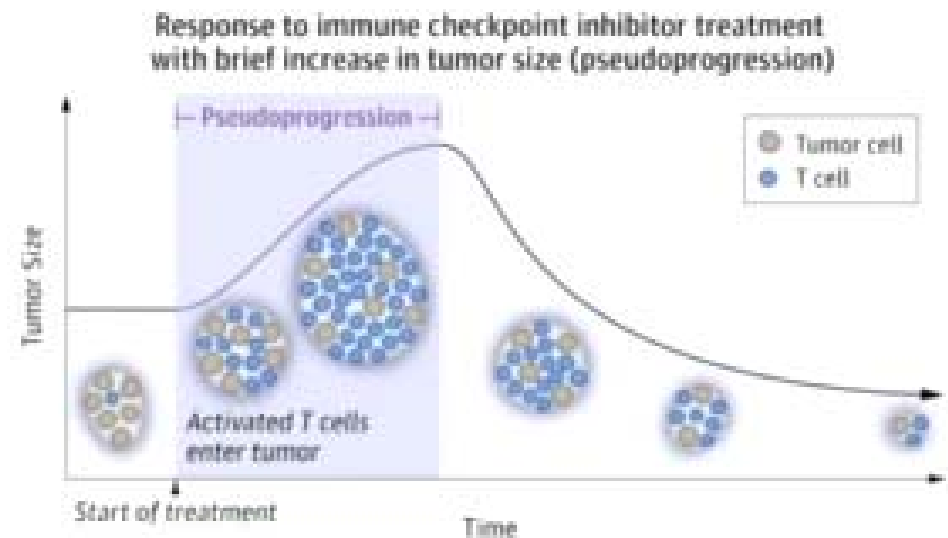
Una enfermedad estable de larga duración puede estar relacionada con la eficacia antitumoral .

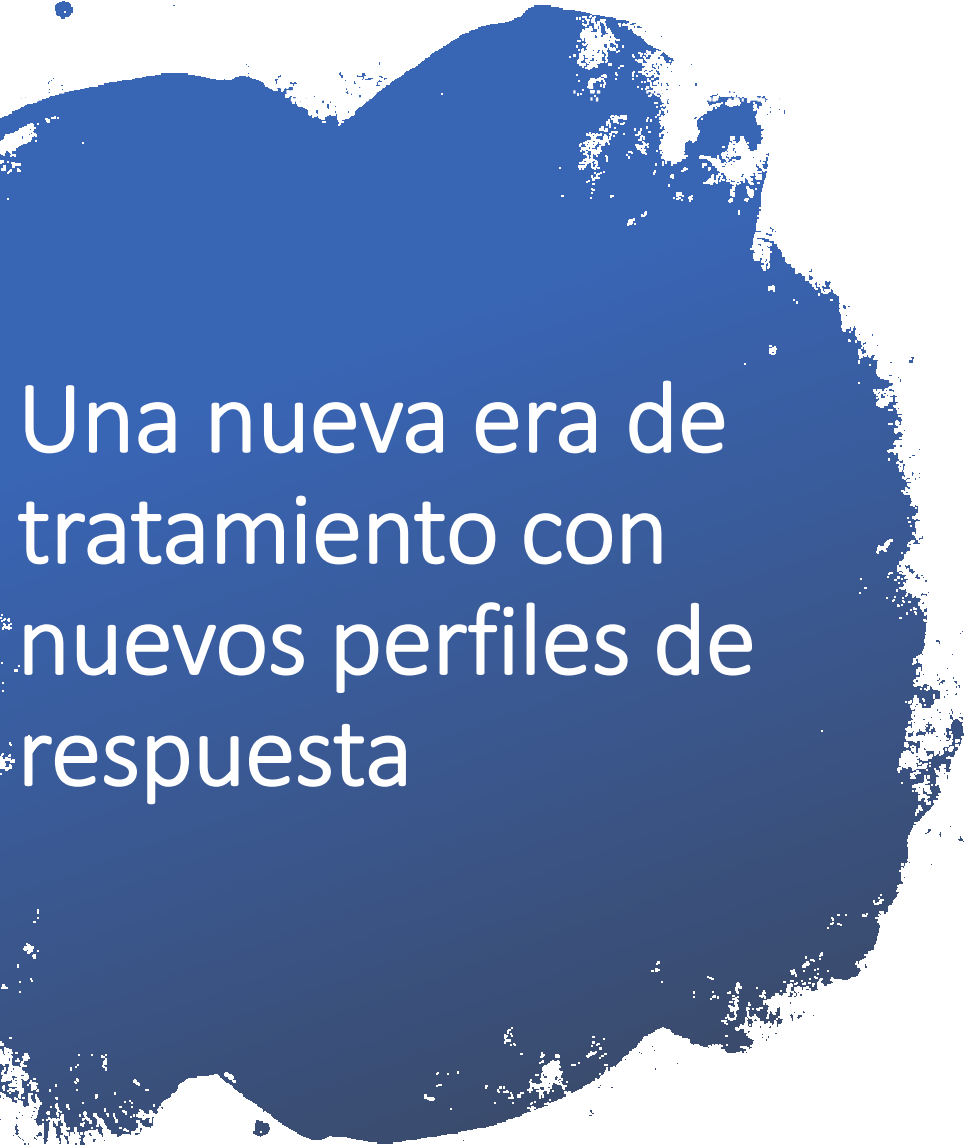


Una nueva era de  
tratamiento con  
nuevos perfiles de  
respuesta

## Pseudo-progresión:

Aumento inicial del tamaño del tumor debido a la infiltración de células T en el tumor antes de la regresión.





Una nueva era de  
tratamiento con  
nuevos perfiles de  
respuesta

## Pseudo-progresión

- Solo debe considerarse cuando la condición clínica del paciente esta mejorando concomitantemente.
- Más frecuente en pacientes con melanoma tratados con ipilimumab o Nivolumab (15%).
- Es mucho más rara en otros tipos de tumores (< 3%), lo que indica que la progresión observada en la imagen es autentica.

**a** Baseline

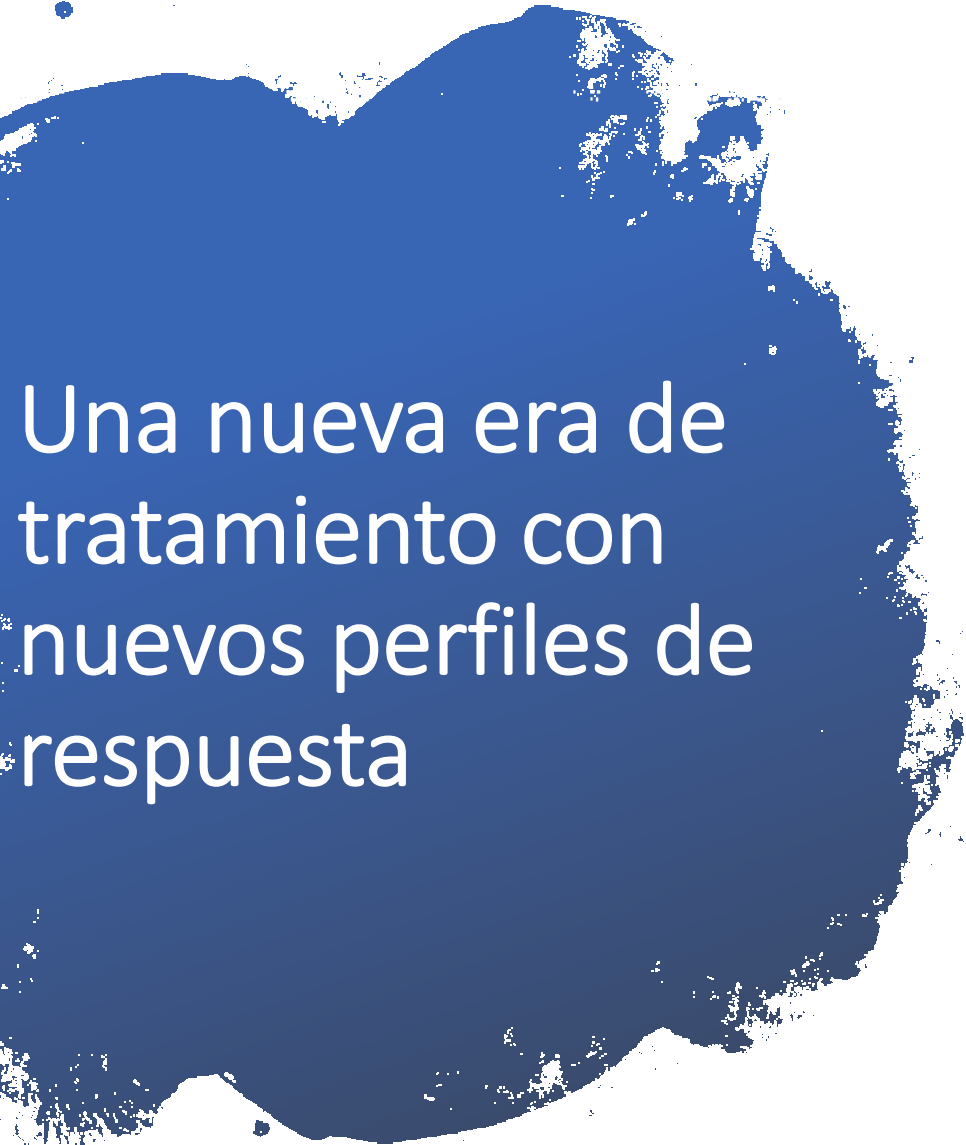


**b** Post 2 cycles



**c** Post 6 cycles



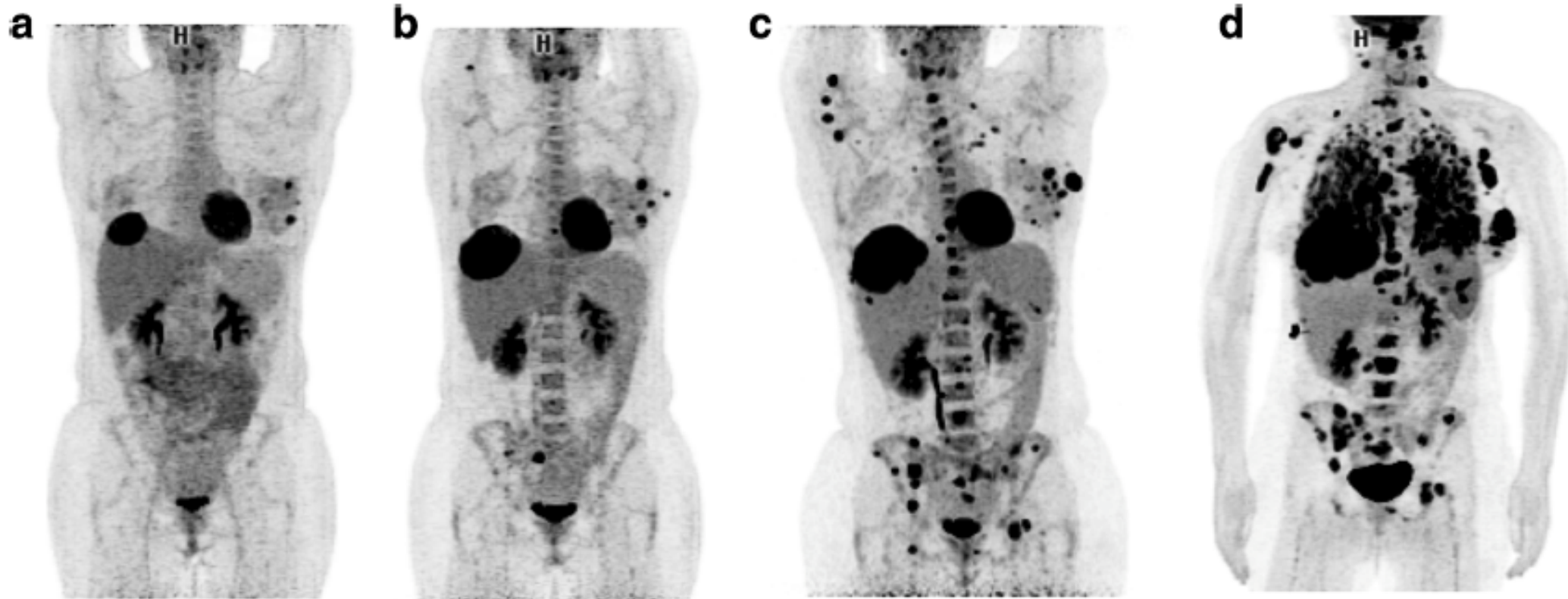


Una nueva era de  
tratamiento con  
nuevos perfiles de  
respuesta

## Hiper-progresión

Una aceleración de la cinética del crecimiento tumoral.

- En cáncer de cabeza y cuello en torno al 10 %
- En cáncer pulmón aproximadamente un 10 %
- En melanoma inferior al 10 %



# NUEVOS PERFILES DE RESPUESTA NUEVOS CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN MORFOLÓGICA

\*WHO and \*\*RECIST 1.1 se recomiendan en la práctica clínica para la evaluación por TC de tumores sólidos pero:

- Estos criterios no están adaptados para valorar de pseudo-progresión
- No tiene en cuenta el estado clínico del paciente

\*WHO, World Health Organisation; \*\*RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours version 1.1

## EN SEGUNDO LUGAR SE DISEÑARON LOS CRITERIOS iRECIST

### **Adaptación de RECIST a la aparición de los conceptos de:**

- iUPD (enfermedad progresiva no confirmada)
- La necesidad de confirmar la progresión.
- Consideración del estado clínico del paciente.

## Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST

	RECIST 1.1	iRECIST
Definitions of measurable and non-measurable disease; numbers and site of target disease	Measurable lesions are $\geq 10$ mm in diameter ( $\geq 15$ mm for nodal lesions); maximum of five lesions (two per organ); all other disease is considered non-target (must be $\geq 10$ mm in short axis for nodal disease)	No change from RECIST 1.1; however, new lesions are assessed as per RECIST 1.1 but are recorded separately on the case report form (but not included in the sum of lesions for target lesions identified at baseline)
Complete response, partial response, or stable disease	Cannot have met criteria for progression before complete response, partial response, or stable disease	Can have had iUPD (one or more instances), but not iCPD, before iCR, iPR, or iSD
Confirmation of complete response or partial response	Only required for non-randomised trials	As per RECIST 1.1
Confirmation of stable disease	Not required	As per RECIST 1.1
New lesions	Result in progression; recorded but not measured	Results in iUPD but iCPD is only assigned on the basis of this category if at next assessment additional new lesions appear or an increase in size of new lesions is seen ( $\geq 5$ mm for sum of new lesion target or any increase in new lesion non-target); the appearance of new lesions when none have previously been recorded, can also confirm iCPD
Independent blinded review and central collection of scans	Recommended in some circumstances —eg, in some trials with progression-based endpoints planned for marketing approval	Collection of scans (but not independent review) recommended for all trials
Confirmation of progression	Not required (unless equivocal)	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD

"i" indicates immune responses assigned using iRECIST. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. iUPD=unconfirmed progression. iCPD=confirmed progression. iCR=complete response. iPR=partial response. iSD=stable disease.



# EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA METABOLICA O COMBINADA

- En 1999 los primeros criterios propuestos fueron por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (**EORTC**).

**Table 1** Available and/or proposed response criteria for use with FDG PET

Response	EORTC <sup>a</sup>	PERCIST <sup>b</sup>	PECRIT <sup>c</sup>		PERCIMT <sup>d</sup>		
Complete response (CR)	Complete resolution of FDG uptake	Disappearance of all metabolically active tumours	RECIST 1.1 (disappearance of all target lesions; reduction in short axis of target lymph nodes to <1 cm; no new lesions)	Clinical benefit	Complete resolution of all preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions; no new <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions	Clinical benefit	
Partial response (PR)	Minimum reduction of ±15–25% in tumour SUV after one cycle of chemotherapy, and >25% after more than one treatment cycle	Decline in SULpeak by 0.8 unit (>30%) between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment	RECIST 1.1 (decrease in target lesion diameter sum >30%)	Clinical benefit	Complete resolution of some preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions. No new, <sup>18</sup> F-FDG avid lesions.	Clinical benefit	
Stable disease (SD)	increase in SUV of less than 25% or a decrease of less than 15%	Does not meet other criteria	Does not meet other criteria	Change in SUL peak of the hottest lesion of >15%	Clinical benefit	Neither PD nor PR/CR	Clinical benefit
				Change in SUL peak of the hottest lesion of ≤15%	No clinical benefit		
Progressive disease (PD)	Increase in tumour FDG uptake of >25%; increase in maximum tumour of >20%; new metastases	Increase in SULpeak of >30% or the appearance of a new metabolically active lesion	RECIST 1.1 (increase in target lesion diameter sum of >20% and at least 5 mm or new lesions)	No clinical benefit	Four or more new lesions of <1 cm in functional diameter or three or more new lesions of >1.0 cm in functional diameter or two or more new lesions of more than 1.5 cm in functional diameter	No clinical benefit	

# EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA METABOLICA O COMBINADA

- En 1999 los primeros criterios propuestos fueron por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (**EORTC**).
- En 2009 criterios de respuesta de PET (**PERCIST**).

**Table 1** Available and/or proposed response criteria for use with FDG PET

Response	EORTC <sup>a</sup>	PERCIST <sup>b</sup>	PECRIT <sup>c</sup>	PERCIMT <sup>d</sup>		
Complete response (CR)	Complete resolution of FDG uptake	Disappearance of all metabolically active tumours	RECIST 1.1 (disappearance of all target lesions; reduction in short axis of target lymph nodes to <1 cm; no new lesions)	Clinical benefit Complete resolution of all preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions; no new <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions	Clinical benefit	
Partial response (PR)	Minimum reduction of ±15–25% in tumour SUV after one cycle of chemotherapy, and >25% after more than one treatment cycle	Decline in SULpeak by 0.8 unit (>30%) between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment	RECIST 1.1 (decrease in target lesion diameter sum >30%)	Clinical benefit Complete resolution of some preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions. No new, <sup>18</sup> F-FDG avid lesions.	Clinical benefit	
Stable disease (SD)	increase in SUV of less than 25% or a decrease of less than 15%	Does not meet other criteria	Does not meet other criteria	Clinical benefit	Neither PD nor PR/CR	Clinical benefit
			Change in SUL peak of the hottest lesion of >15% Change in SUL peak of the hottest lesion of ≤15%	No clinical benefit		
Progressive disease (PD)	Increase in tumour FDG uptake of >25%; increase in maximum tumour of >20%; new metastases	Increase in SULpeak of >30% or the appearance of a new metabolically active lesion	RECIST 1.1 (increase in target lesion diameter sum of >20% and at least 5 mm or new lesions)	No clinical benefit	Four or more new lesions of <1 cm in functional diameter or three or more new lesions of >1.0 cm in functional diameter or two or more new lesions of more than 1.5 cm in functional diameter	No clinical benefit

# EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA METABOLICA O COMBINADA

- En 1999 los primeros criterios propuestos fueron por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (**EORTC**).
- En 2009 criterios de respuesta de PET (PERCIST).
- Cho .y colaboradores propusieron **PERCRIT**

**Table 1** Available and/or proposed response criteria for use with FDG PET

Response	EORTC <sup>a</sup>	PERCIST <sup>b</sup>	PECRIT <sup>c</sup>	PERCIMT <sup>d</sup>		
Complete response (CR)	Complete resolution of FDG uptake	Disappearance of all metabolically active tumours	RECIST 1.1 (disappearance of all target lesions; reduction in short axis of target lymph nodes to <1 cm; no new lesions)	Clinical benefit Complete resolution of all preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions; no new <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions	Clinical benefit	
Partial response (PR)	Minimum reduction of ±15–25% in tumour SUV after one cycle of chemotherapy, and >25% after more than one treatment cycle	Decline in SULpeak by 0.8 unit (>30%) between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment	RECIST 1.1 (decrease in target lesion diameter sum >30%)	Clinical benefit Complete resolution of some preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions. No new, <sup>18</sup> F-FDG avid lesions.	Clinical benefit	
Stable disease (SD)	increase in SUV of less than 25% or a decrease of less than 15%	Does not meet other criteria	Does not meet other criteria	Clinical benefit	Neither PD nor PR/CR	Clinical benefit
			Change in SUL peak of the hottest lesion of >15%	No clinical benefit		
Progressive disease (PD)	Increase in tumour FDG uptake of >25%; increase in maximum tumour of >20%; new metastases	Increase in SULpeak of >30% or the appearance of a new metabolically active lesion	Change in SUL peak of the hottest lesion of ≤15%	No clinical benefit	Four or more new lesions of <1 cm in functional diameter or three or more new lesions of >1.0 cm in functional diameter or two or more new lesions of more than 1.5 cm in functional diameter	No clinical benefit
			RECIST 1.1 (increase in target lesion diameter sum of >20% and at least 5 mm or new lesions)	No clinical benefit		

# EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA METABOLICA O COMBINADA

- En 1999 los primeros criterios propuestos fueron por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (**EORTC**).
- En 2009 criterios de respuesta de PET (**PERCIST**).

- Cho y colaboradores propusieron **PERCRIT**

- El grupo de Heidelberg propuso **PERCIMT**

} Ambos en melanoma

**Table 1** Available and/or proposed response criteria for use with FDG PET

Response	EORTC <sup>a</sup>	PERCIST <sup>b</sup>	PERCIT <sup>c</sup>		PERCIMT <sup>d</sup>		
Complete response (CR)	Complete resolution of FDG uptake	Disappearance of all metabolically active tumours	RECIST 1.1 (disappearance of all target lesions; reduction in short axis of target lymph nodes to <1 cm; no new lesions)	Clinical benefit	Complete resolution of all preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions; no new <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions	Clinical benefit	
Partial response (PR)	Minimum reduction of ±15–25% in tumour SUV after one cycle of chemotherapy, and >25% after more than one treatment cycle	Decline in SULpeak by 0.8 unit (>30%) between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment	RECIST 1.1 (decrease in target lesion diameter sum >30%)	Clinical benefit	Complete resolution of some preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions. No new, <sup>18</sup> F-FDG avid lesions.	Clinical benefit	
Stable disease (SD)	increase in SUV of less than 25% or a decrease of less than 15%	Does not meet other criteria	Does not meet other criteria	Change in SUL peak of the hottest lesion of >15%	Clinical benefit	Neither PD nor PR/CR	Clinical benefit
				Change in SUL peak of the hottest lesion of ≤15%	No clinical benefit		
Progressive disease (PD)	Increase in tumour FDG uptake of >25%; increase in maximum tumour of >20%; new metastases	Increase in SULpeak of >30% or the appearance of a new metabolically active lesion	RECIST 1.1 (increase in target lesion diameter sum of >20% and at least 5 mm or new lesions)	No clinical benefit	Four or more new lesions of <1 cm in functional diameter or three or more new lesions of >1.0 cm in functional diameter or two or more new lesions of more than 1.5 cm in functional diameter	No clinical benefit	





¿Cuales son  
nuestros desafios?

# LOS DESAFÍOS DE LAS IMÁGENES PET EN EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO (CPI)



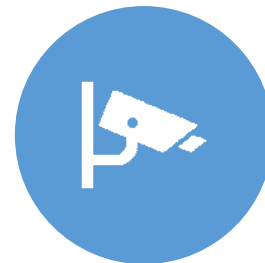
Caracterizar la respuesta y la enfermedad residual



Detectando respuesta a tratamiento



Ayudar a decidir cuándo suspender el tratamiento



Detectar toxicidades

# LOS DESAFÍOS DE LAS IMÁGENES PET EN EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO (CPI)



Como la FDG es introducido activamente por las células inmunes, relacionadas con el tumor, debemos descartar la pseudo-progresión antes de suspender el tratamiento.



Por lo tanto, se necesita confirmar la progresión además de considerar del estado clínico para interpretar correctamente las imágenes

## PRIMER DESAFÍO

Caracterizar la  
respuesta y la  
enfermedad  
residual

- FDG-PET puede detectar respuestas con impacto pronóstico en la supervivencia
- Debemos estandarizar los criterios de interpretación
- Los criterios actuales (EORTC, PERCIST) parecen ser efectivos, pero se necesitan la confirmar la progresión y tener en cuenta el estado clínico.

## SEGUNDO DESAFÍO:

Definir biomarcadores de pronóstico utilizando estado metabólico tumor.

- Aún no se ha identificado un predictor clínico o biológico largo plazo para predecir el riesgo de recaída en pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia.
- En pacientes con cáncer de pulmón, la selección de la primera línea de tratamiento depende del nivel de expresión del tumor PD-L1 (con el límite de la biopsia).

- Se observó asociación entre la expresión de PD-L1 y SUVmáx con FDG/PET.
- La expresión de PD-L1 en NSCLC se relacionó con un ALTO metabolismo de glucosa.
- El SUVmáx preoperatorio fue un predictor de la expresión de la proteína PD-L1 en pacientes con NSCLS.

Cancer Med. 2017 Nov;6(11):2552-2561. doi: 10.1002/cam4.1215. Epub 2017 Oct 4.

**Metabolic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography.**

Takada K<sup>1,2</sup>, Toyokawa G<sup>1</sup>, Okamoto T<sup>1</sup>, Baba S<sup>3</sup>, Kozuma Y<sup>1</sup>, Matsubara T<sup>1</sup>, Haratake N<sup>1</sup>, Akamine T<sup>1</sup>, Takamori S<sup>1</sup>, Katsura M<sup>1</sup>, Shoji F<sup>1</sup>, Honda H<sup>3</sup>, Oda Y<sup>2</sup>, Maehara Y<sup>1</sup>.

Un estudio Chino en 122 pacientes demostró:

SUVmax puede ser un indicador valioso para la expresión de PD-L1 y el uso de inhibidores de punto de control.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging  
<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04500-7>

ORIGINAL ARTICLE

**New insight on the correlation of metabolic status on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT with immune marker expression in patients with non-small cell lung cancer**

Yang Wang<sup>1,2,3,4,5</sup> · Ning Zhao<sup>2,3,4,5,6</sup> · Zhanbo Wu<sup>2,3,4,5,6</sup> · Na Pan<sup>2,3,4,5,6</sup> · Xuejie Shen<sup>2,3,4,5,6</sup> · Ting Liu<sup>2,3,4,5,6</sup>



Volumen metabólico tumoral total (**TMTV**) es un factor pronóstico significativo para la **PFS** (supervivencia libre de progresión) y **OS** (supervivencia global)

SUVmáx no fue significativo para OS ni para PFS

El aumento del metabolismo glicídico en medula ósea se asocio con una regulación positiva a la actividad reguladora de las células T.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging  
<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04411-7>

ORIGINAL ARTICLE

**Prognostic and theranostic 18F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma: association with outcome and transcriptomics**

Romain-David Seban<sup>1</sup> · John S. Nemer<sup>2,3</sup> · Aurélien Marabelle<sup>4,5</sup> · Randy Yeh<sup>3</sup> · Eric Deutsch<sup>4</sup> · Samy Ammari<sup>1</sup> ·

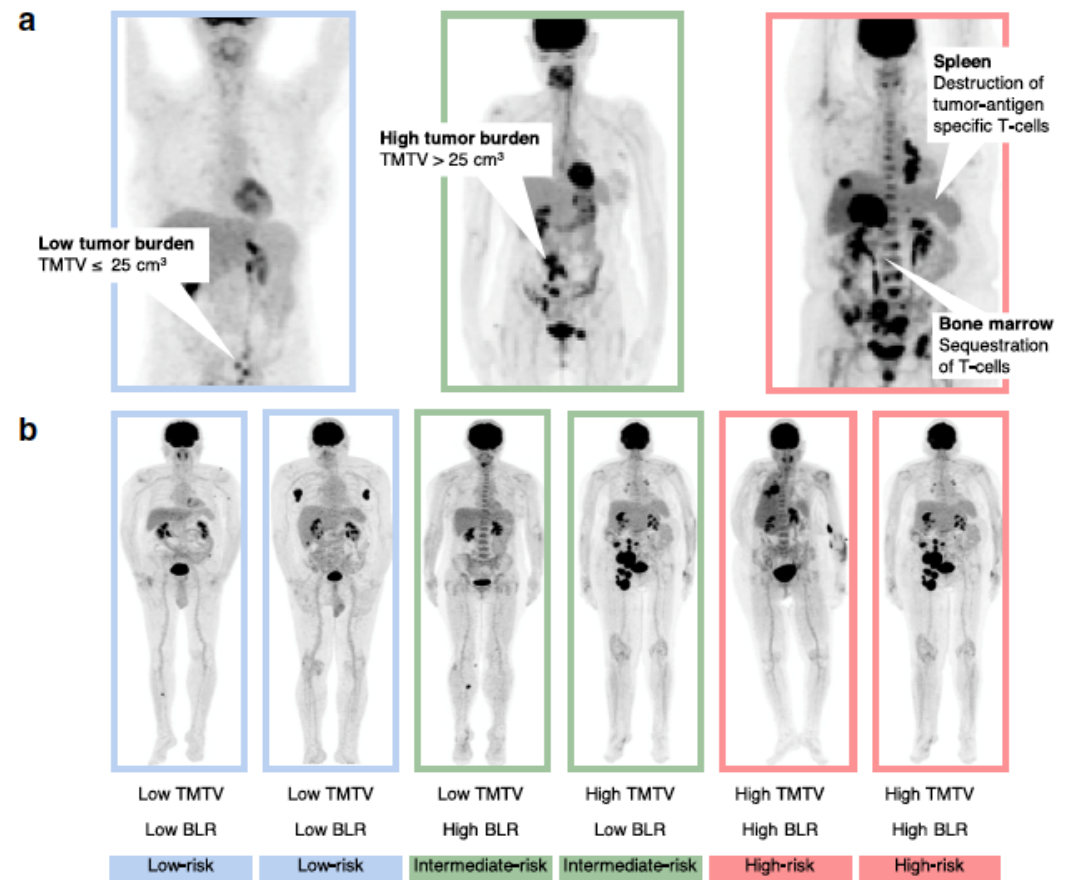






## Prognostic and theranostic $^{18}\text{F}$ -FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma: association with outcome and transcriptomics

Eur J Nucl Med Mol Imaging



Una puntuación que asocia TMTV y BLR puede separar a la población en 3 grupos de pronóstico diferentes.

BAJO RIESGO : bajo TMTV y bajo BLR

RIESGO INTERMEDIO: TMTV alto o BLR alto.

ALTO RIESGO: alto TMTV y alto BLR

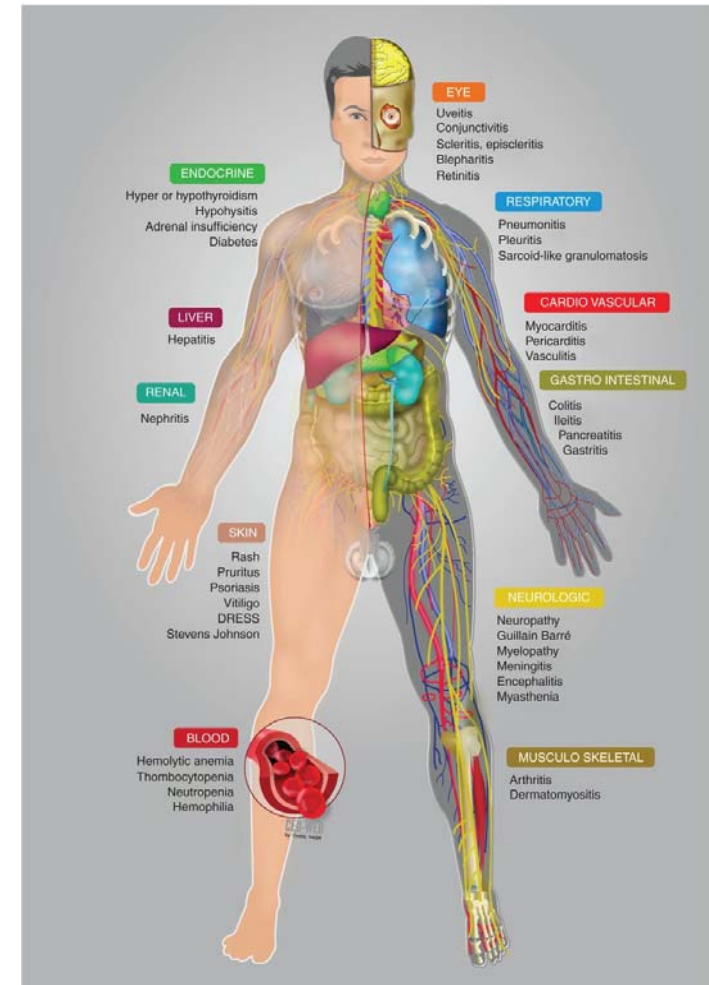
## SEGUNDO DESAFÍO:

Definir biomarcadores de pronóstico utilizando estado metabólico tumor.

- SUVmáx está asociado con la expresión de PDL1 en NSCLC por lo tanto podríamos usar el el **SUVmáx** para seleccionar pacientes
- Los factores metabólicos de carga tumoral (especialmente **TMTV**) proporciona una nueva forma prometedora de:
  - Predecir la eficacia anti-PD1 / PD1
  - Para seleccionar pacientes que se beneficiarán de CPI.

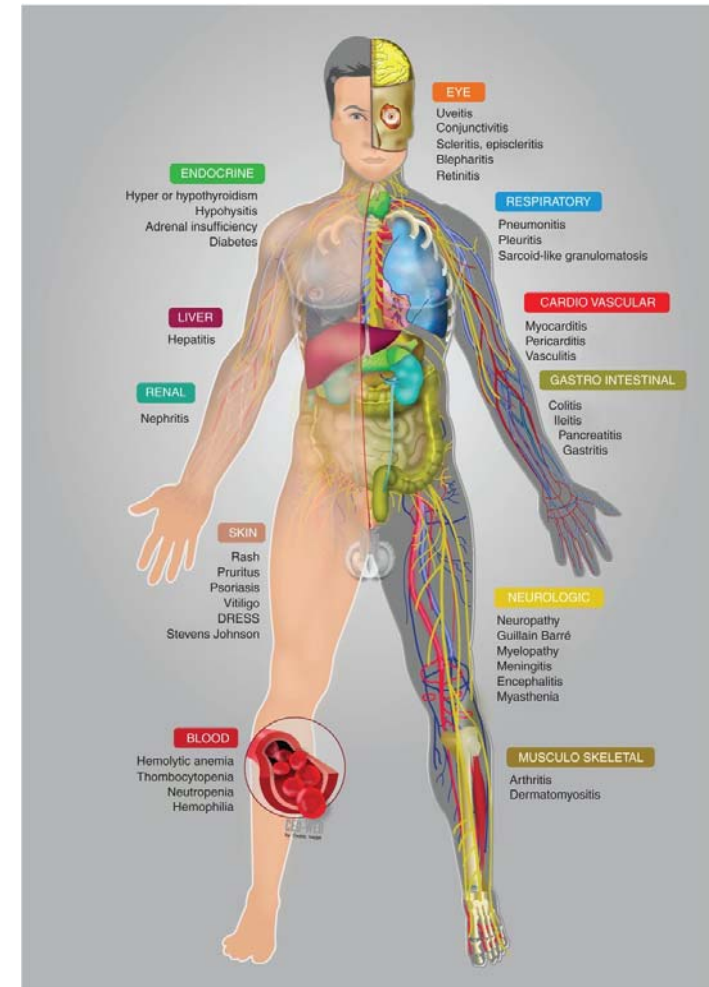
# TERCER DESAFIO

## Detectar toxicidades



S. Champiat, annals of oncology 2016

# EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNITARIO (irAES).



S. Champiat, *annals of oncology* 2016



Los irAES deben mencionarse en nuestro informe

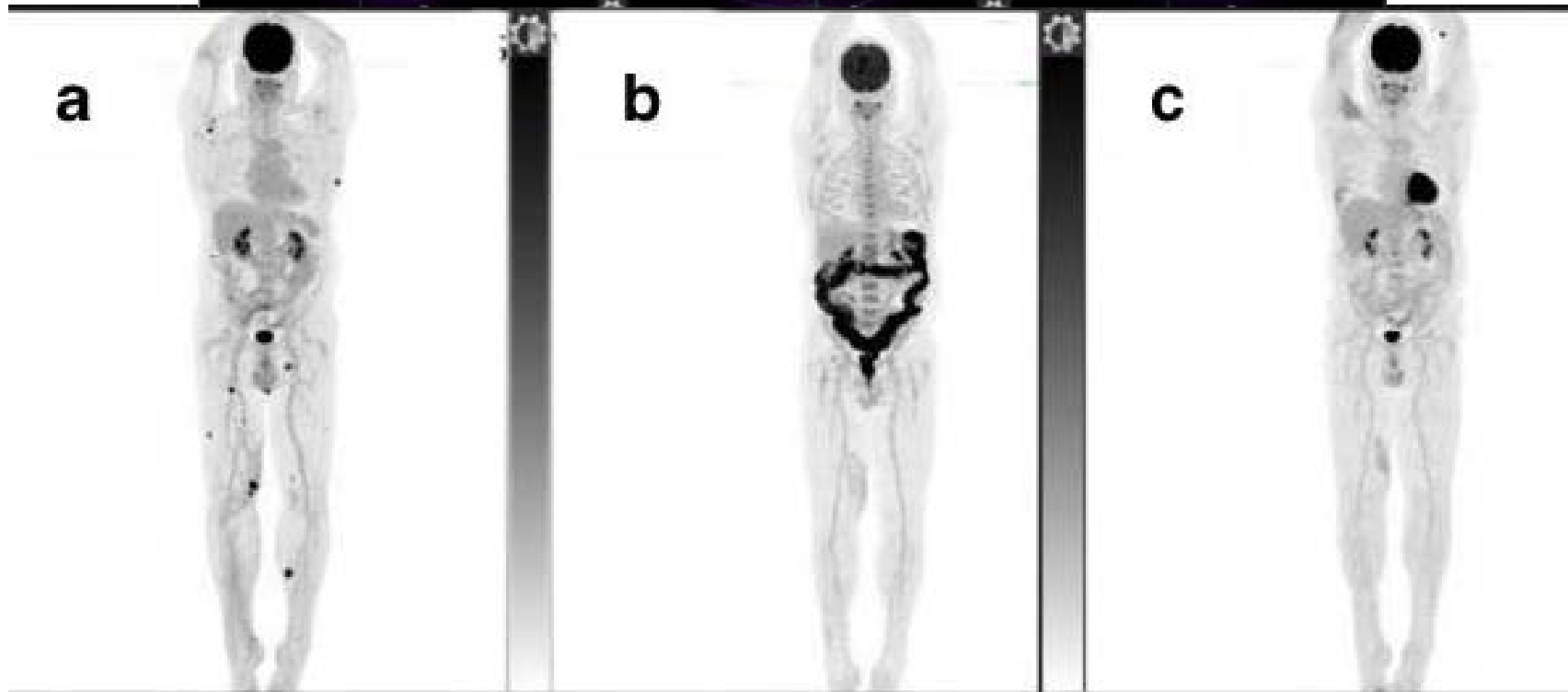
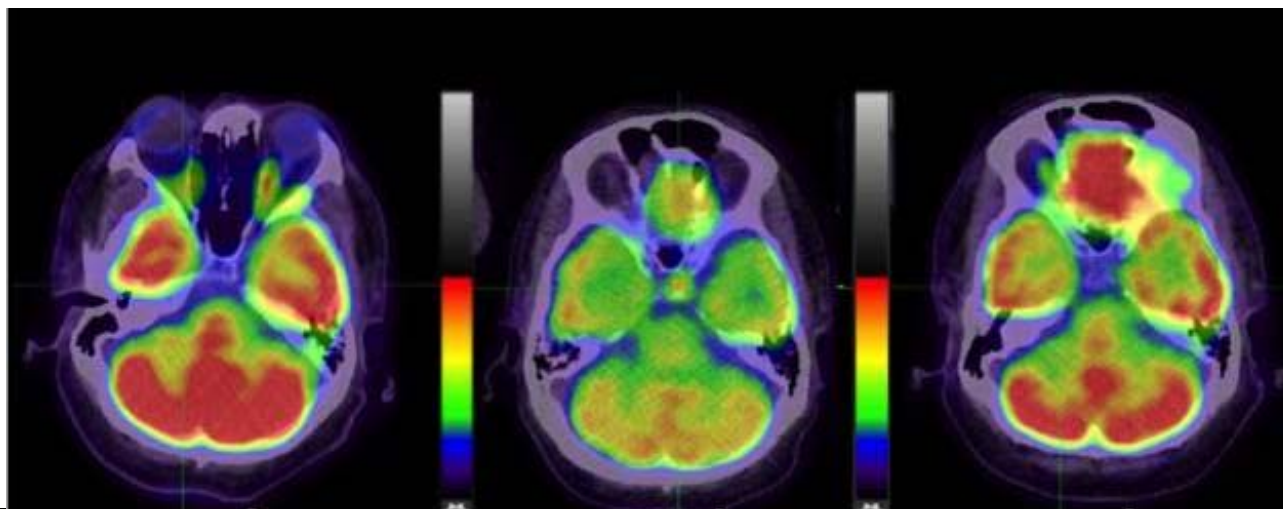
- Pueden ocurrir con frecuencia en pacientes tratados con inmunoterapia .
- Se ha encontrado que el desarrollo de irAES está asociado con un mejor resultado en melanoma y NSCLC



Los irAES deben mencionarse en nuestro informe

La comparación con la FDG-PET pre tratamiento se debe hacer para detectar los efectos adversos.

- Es probable que la aparición de una captación difusa en órganos diana o una captación ganglionar (signo lambda) sean signos de respuesta inmune.



## INDICACIONES DE PET-FDG

- Se debe realizar antes del inicio de la inmunoterapia
- Debe repetirse generalmente a las 8-9 semanas del inicio de la inmunoterapia(después de 2º- 3º ciclo).
- Se recomienda realizar un PET al final de la inmunoterapia o antes de suspender el tratamiento.



## INDICACIONES DE PET-FDG

- El valor agregado del PET en pacientes sin respuesta morfológica o en pacientes que presentan síntomas de irAES.
- Junto con el beneficio clínico la presencia de una respuesta metabólica a pesar de progresión morfológica, puede ayudar a tomar decisiones.

# CONCLUSIONES

- 1- La imagen PET con FDG, se debe realizar antes del inicio y a las 8/9 semanas de la inmunoterapia
- 2- SUV<sub>máx</sub> está asociado con la expresión de PDL1 en NSCLC por lo tanto el **SUV<sub>máx</sub>** puede usarse para seleccionar pacientes
- 3- El TMTV proporciona una nueva forma prometedora para:
  - Predecir la eficacia anti-PD1
  - Seleccionar pacientes que se beneficiarán de la inmunoterapia.

## CONCLUSIONES

- 4- La rápida identificación con estudio FDG- PET de los irAES y el inicio de la inmunosupresión sistémica, pueden mejorar los resultados del paciente.
- 5- EL FDG- PET puede detectar respuesta y pronosticar el impacto en la supervivencia



**MUCHAS GRACIAS**