

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ LCNEC ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ICIs ?

ΕΧΕΙ ΡΟΛΟ Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕ FDG PET/CT ?

ΛΥΔΙΑ ΙΟΡΔΑΝΙΔΟΥ MD, MSc, PhD
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - PET/CT ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ

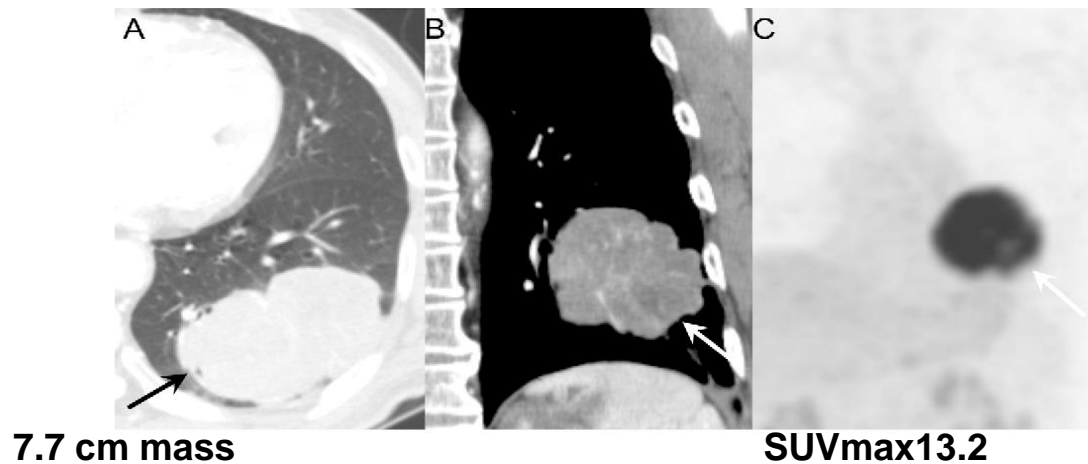
ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα του πνεύμονος είναι όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας με κακή πρόγνωση.

Η ανοσοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι η νέα θεραπεία πρώτης γραμμής στο SCLC.

Το LCNEC αντιπροσωπεύει μια σπάνια, ετερογενή νόσο με έλλειψη ισχυρών δεδομένων για βέλτιστη διαχείριση.

Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: CT and FDG PET findings



LCNECs : CT

median tumor size of **3.5 cm** (mean 3.7 ± 2.1 cm; 95% CI, **0.7–13.0 cm**).

- were more commonly located peripherally than centrally
- possessed well-defined and lobulated margins on CT.

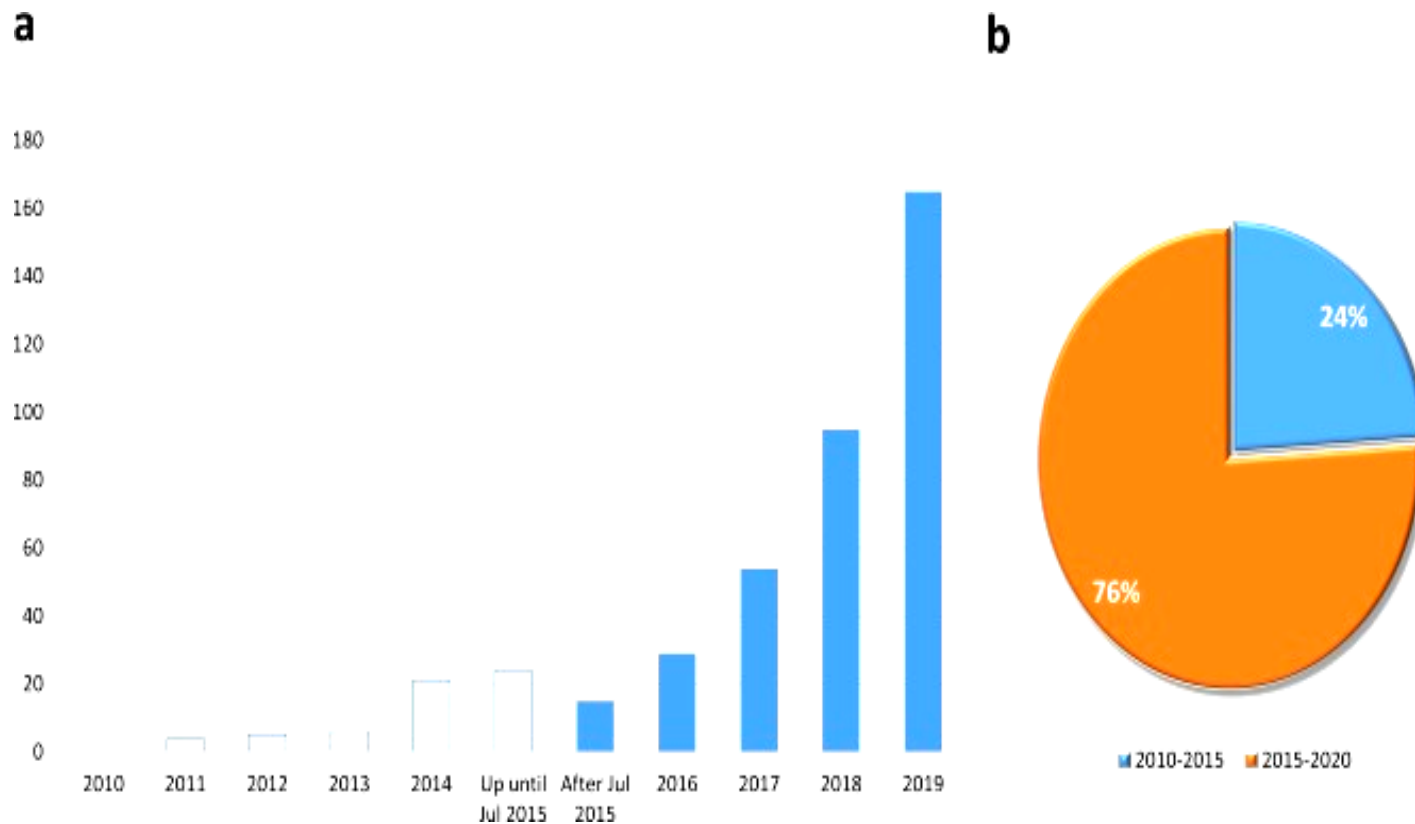
LCNECs : FDG PET

High SUVmax consistent with malignant tumours

**A larger tumour diameter, no lobulated margin, and higher SUVmax
were poor prognostic factors**

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα τελευταία 5 χρόνια, η ανοσοθεραπεία (ICIs) έχει ενταχθεί σαν τρίτος πυλώνας, μετά τη ΧΜΘ και στοχευμένη θεραπεία στις θεραπευτικές επιλογές στον καρκίνο του πνεύμονα.



FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy : a challenge

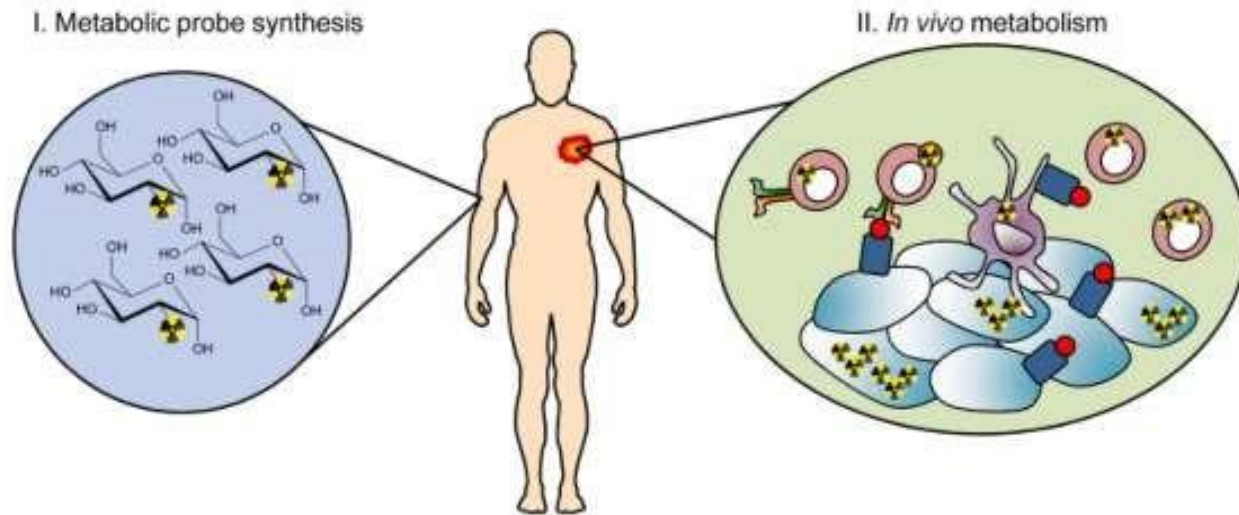
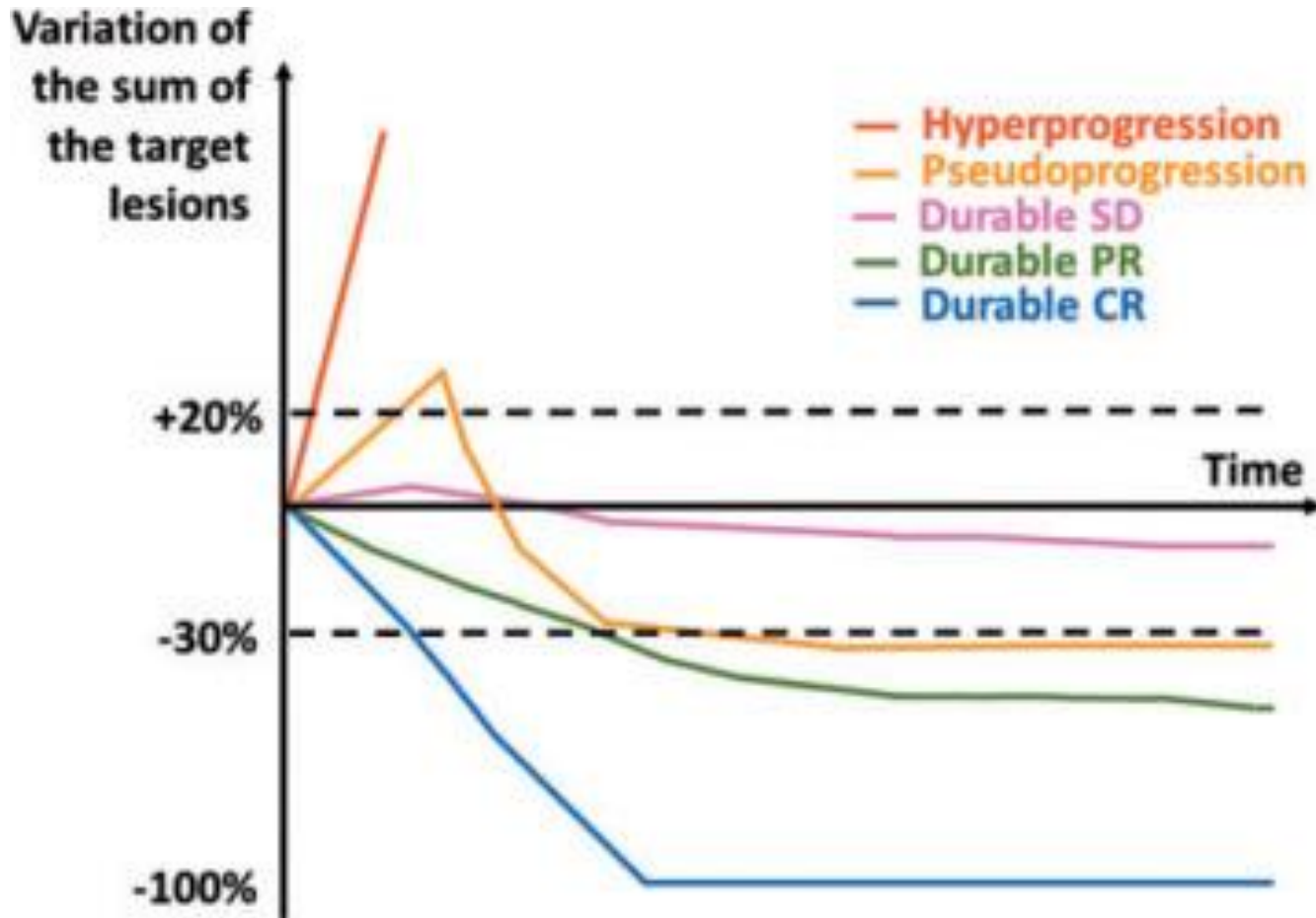


Figure 3.1. Metabolic imaging of cells

In this example, a radiolabeled glucose mimetic ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$) is directly given to patients. Cells with high glycolytic activity, including malignant cells and immune cells, will accumulate the probe.

Uptake by the T cell might affect the evaluation of response to immunotherapy

Πρότυπα απόκρισης και προόδου της νόσου υπό ανοσοθεραπεία.



Pseudoprogression

Η αρχική ανταπόκριση στους ICIs μπορεί να είναι αύξηση του μεγέθους στο CT και του μεταβολισμού των βλαβών του όγκου λόγω διήθησης από ανοσοκύτταρα, οδηγώντας σε εσφαλμένη ταξινόμηση ως PD.

- Η επίπτωσή της είναι στην πραγματικότητα χαμηλή 2-10% των ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία

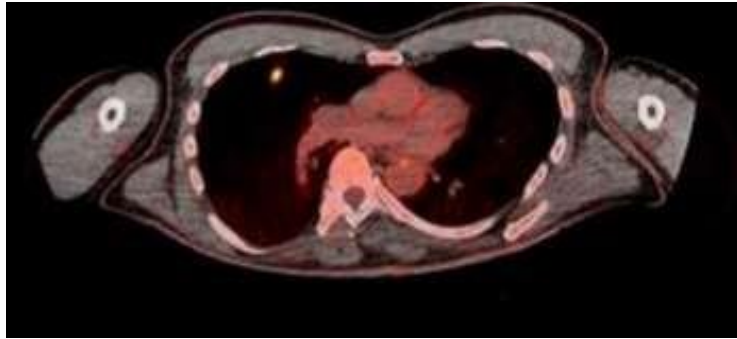
NSCLC (<5%)

μελάνωμα (<10%)

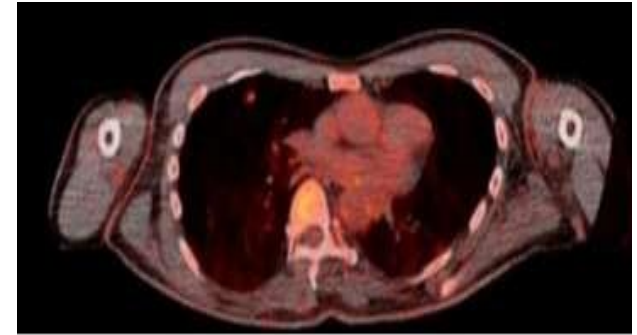
- η αύξηση του φορτίου του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ICI είναι πιο πιθανό να αντικατοπτρίζει την πραγματική πρόοδο της νόσου παρά την ψευδοπρόοδο.

Pseudoproggression at FDG PET

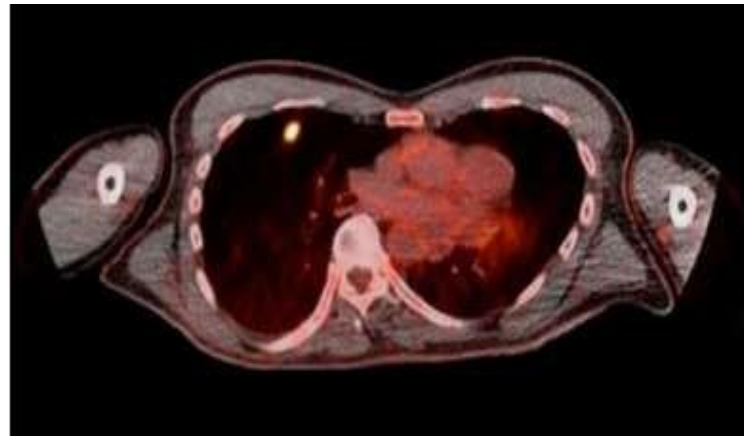
Increase in uptake intensity and extension (“immune flare”)



baseline

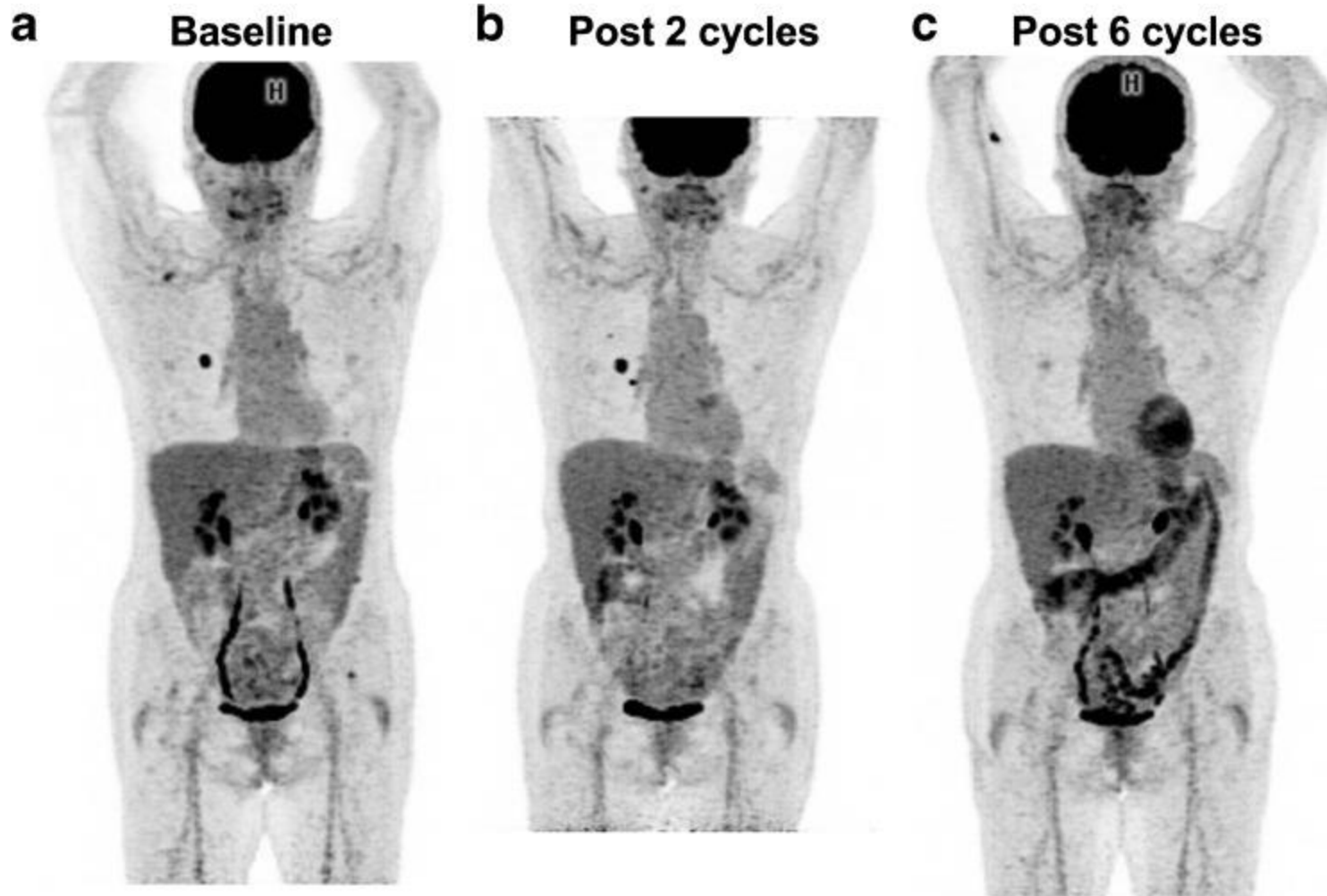


Pseudoproggression



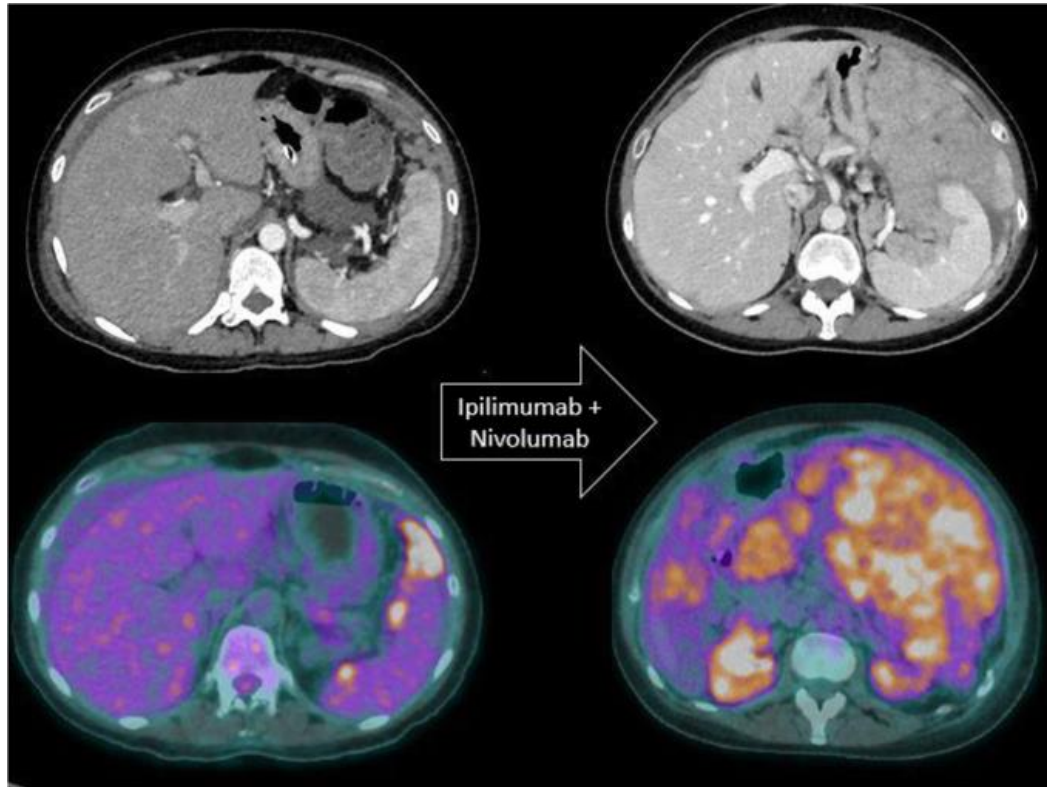
PR

Pseudoprogression at FDG PET



HYPERPROGRESSION

Πριν την
την έναρξη
της
ανοσοθερα
πείας

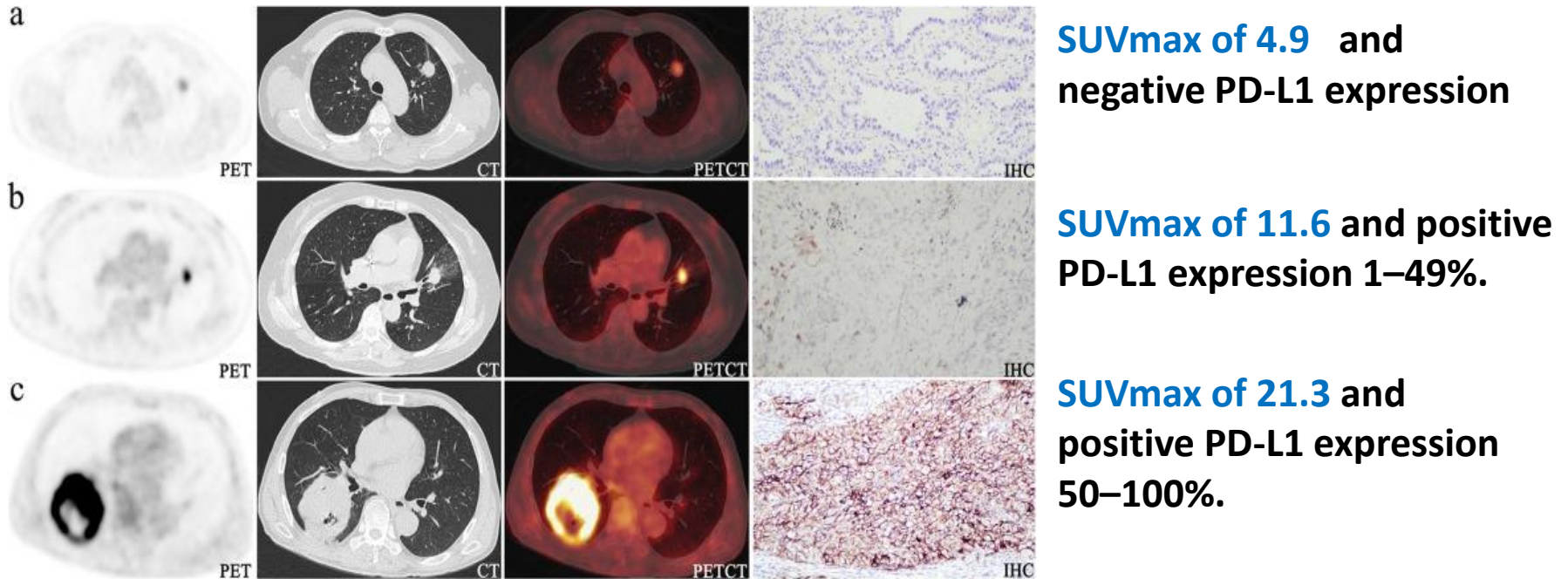


Δύο μήνες μετά

Μια παράδοξη επιτάχυνση της κινητικής ανάπτυξης όγκου.
έχει περιγραφεί μετά την έναρξη της θεραπείας με **αντι-PD1 / PD-L1** με
συχνότητα περίπου **10%** (4% -29%)

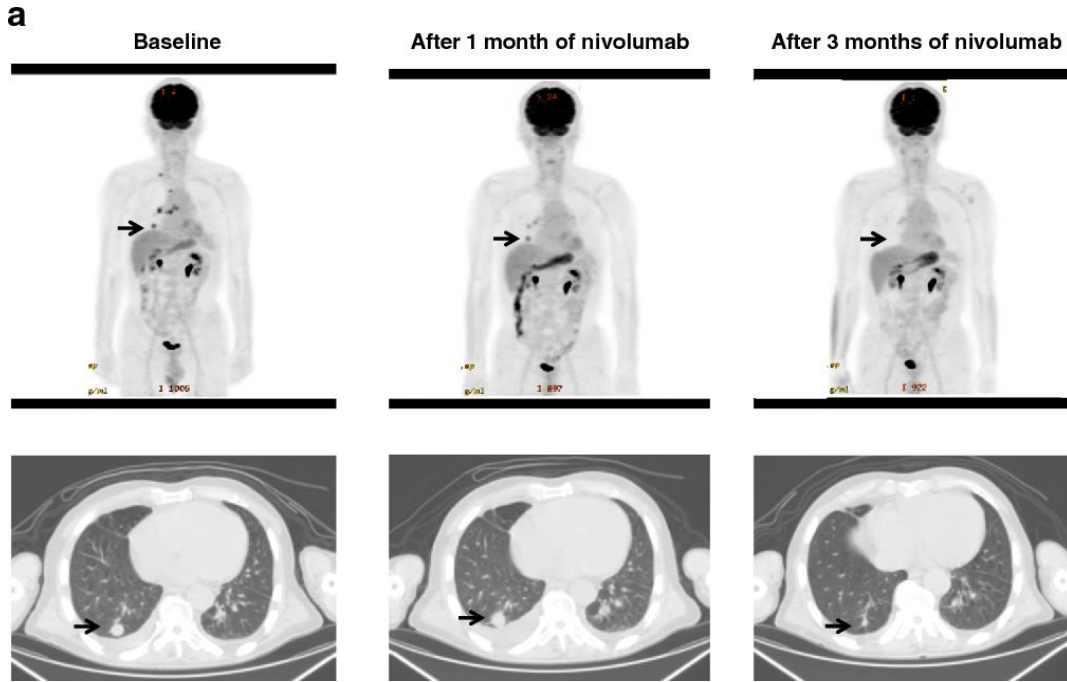
	RECIST 1.1	iRECIST	PERCIST	iPERCIST
Complete response	Disappearance of all target and non-target lesions nodes, must regress to < 10 mm in the short axis		Complete resolution of FDG uptake within the target lesion	
Partial response	≥ 30% decrease in tumor burden compared to baseline (largest diameter in axial plane)		≥ 30% decrease in the target tumor FDG SULpeak	
Stable disease	Neither partial response, complete response nor progressive disease		Neither partial response, complete response nor progressive disease	
Disease progression	≥ 20% + 5 mm absolute increase in tumor burden compared with nadir. Appearance of new lesions or progression of non-target lesions	≥ 20% + 5 mm absolute increase in tumor burden compared with nadir. Appearance of new lesions or progression of non-target lesions. (iUPD) Need to be confirmed 4–8 weeks later (iCPD); if progression is followed by tumor shrinkage, the bar is reset. Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD	≥ 30% increase in FDG SULpeak or advent of new 18F-FDG-avid lesions	≥ 30% increase in FDG SULpeak or advent of new 18F-FDG-avid lesions (UPMD) Need to be confirmed by a second PET at 4–8 weeks later (CPMD); if progression is followed by PMR or SMD, the bar is reset. Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after UPMD

PD-L1 expression correlation with metabolic parameters of FDG PET/CT in non-small cell lung cancer

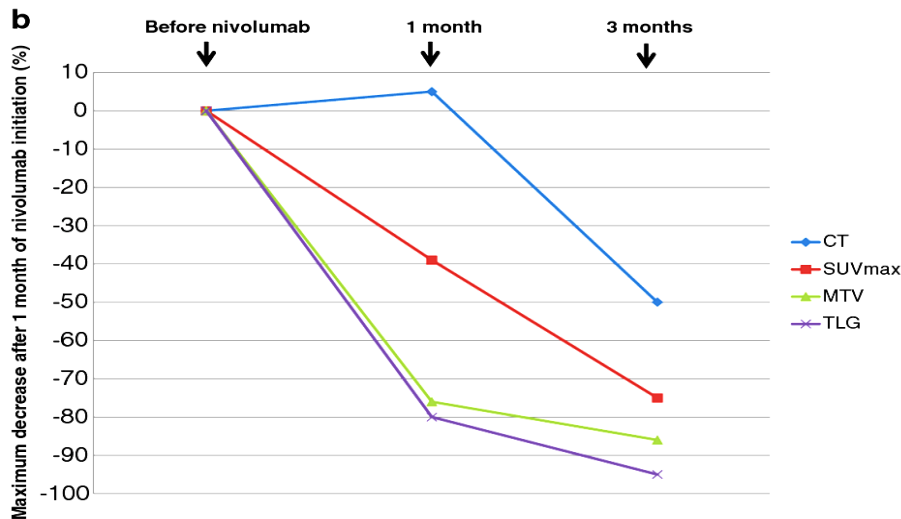


374 patients 215 men; 159 women; age 63 ± 9 years, 283 (ACs) and 91 (SCCs), PD-L1 + in ACs and SCCs was 21.6% and 47.5%

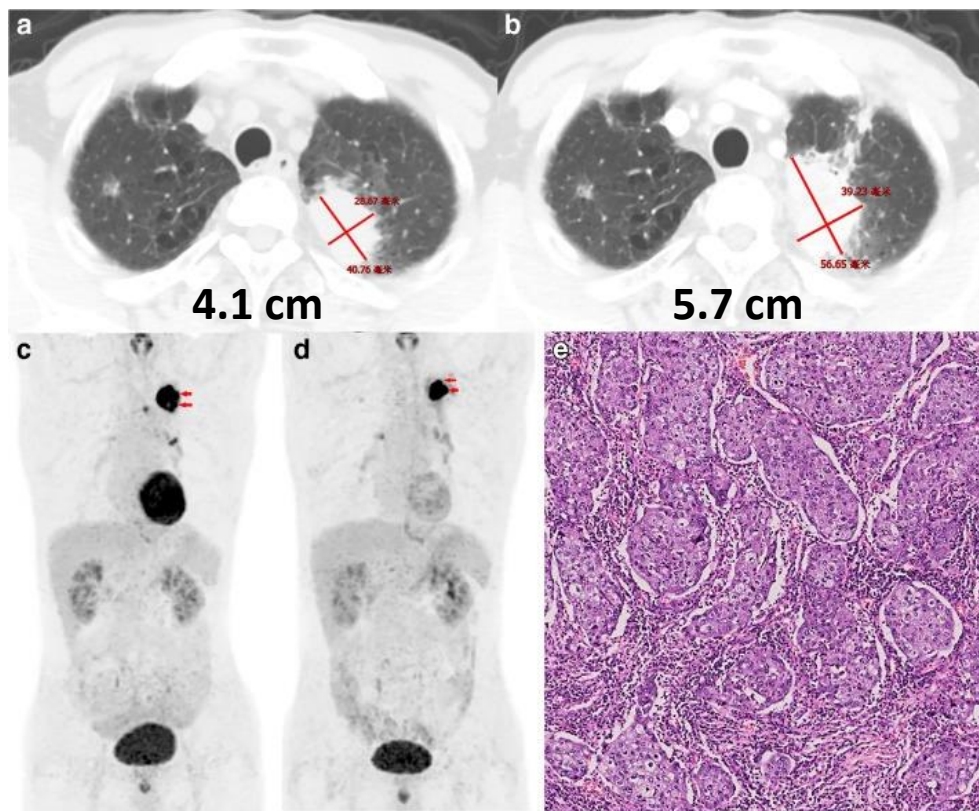
SUVmax was an independent predictor of PD-L1 positivity



Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC



The efficiency of ^{18}F -FDG PET-CT for predicting the major pathologic response to the neoadjuvant PD-1 blockade in resectable non-small cell lung cancer



$\Delta\text{MTV}\%$ (-60.1%) and $\Delta\text{TLG}\%$ (-50%) of the primary tumor decreased markedly

A 65-year-old man with lung adenocarcinoma, after two doses sintilimab treatment, who evaluated as PMD according to RECIST and PMR according to PERSIST

Resection specimen showed this patient had 60% of pathological regression and were observed large numbers of macrophages and infiltrating lymphocytes

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ L- LCNEC ?

- Το γονιδιωματικό προφίλ έχει δείξει ότι το L-LCNEC έχει υψηλό TMB, ξεπερνώντας αυτό του SCLC

(Next-Generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. Clin. Cancer Res., 22 (14) (2016), pp. 3618-3629)

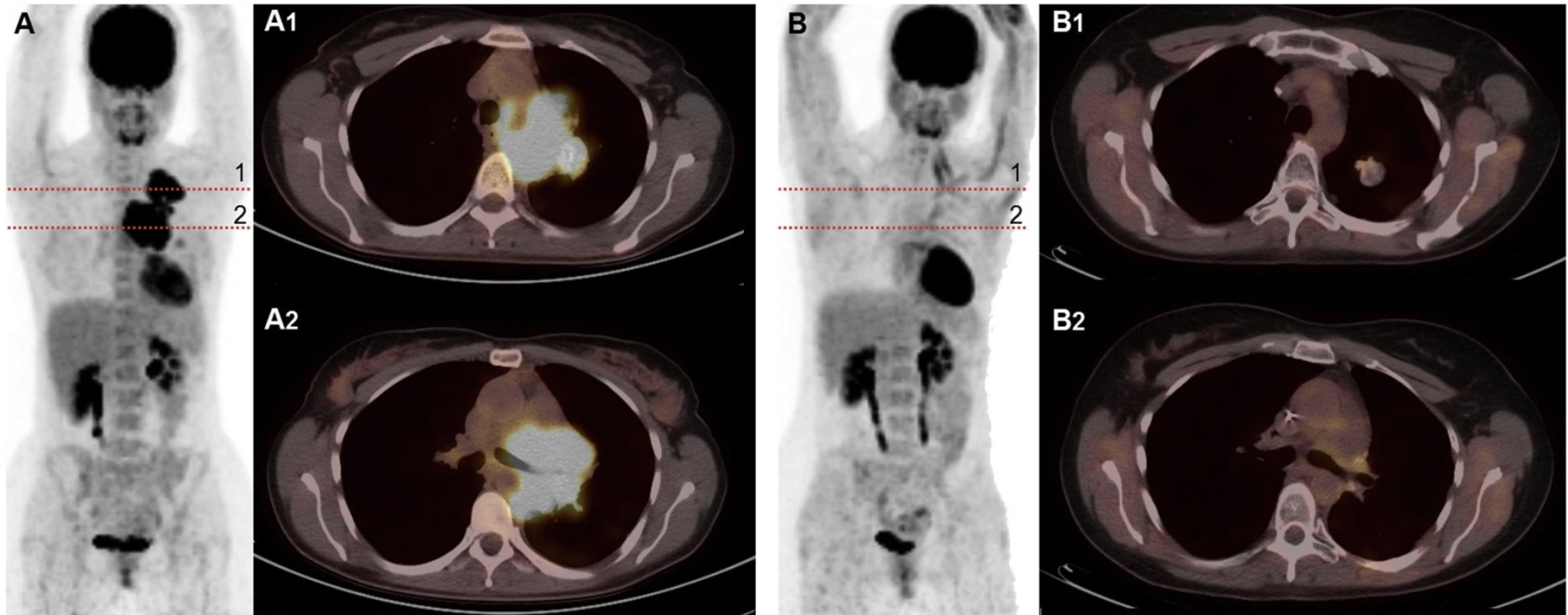
- Η συχνότητα της έκφρασης του PD - L1 σε χειρουργικά δείγματα στα LCNECs ήταν 10,4% και υπήρχε μια τάση για μεγαλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με θετική έκφραση PD - L1 από εκείνη με αρνητική έκφραση PD - L1

(PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. Lung Cancer 108: 115-120, 2017), Immune checkpoint inhibitors in large cell neuroendocrine carcinoma: current status. [Oncotarget](#). 2018 Mar 6; 9(18): 14738–14740)

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ L- LCNEC ?

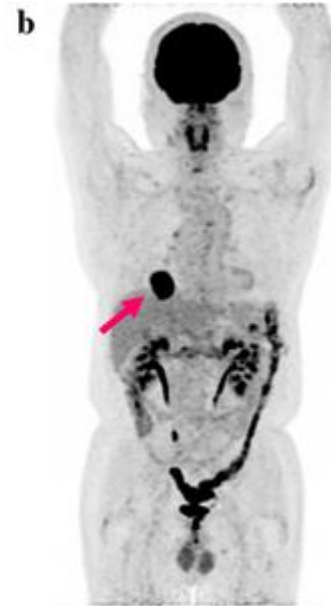
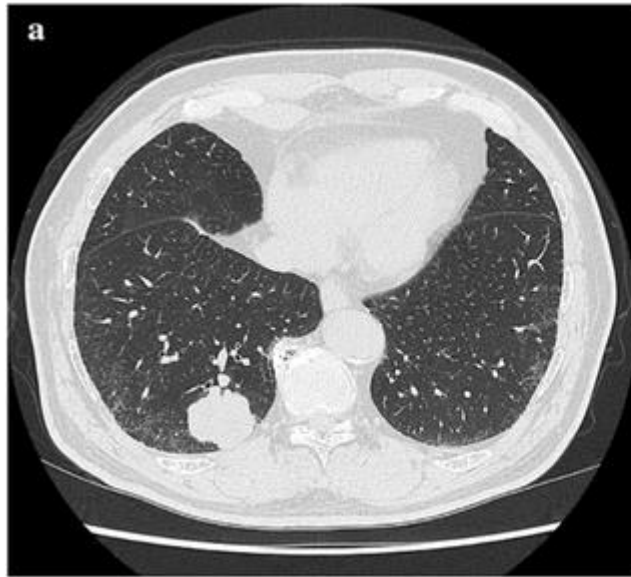
- Αναδρομική μελέτη δέκα ασθενών με LCNEC stage IIIB- IV που έλαβαν θεραπεία δεύτερης γραμμής με nivolumab ή pembrolizumab έδωσε πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, με ORR 60% και διάμεσο PFS 57 εβδομάδων
- Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής IMpower 133 Φάσης III με το atezolizumab σε SCLC προχωρημένου σταδίου και της CASPIAN clinical trial με το durvalumab, η προσθήκη ενός αναστολέα PD-L1 στη χημειοθεραπεία (carboplatin and etoposide) φαίνεται μια λογική επιλογή στο μεταστατικό LCNEC.

Complete tumor response after palliative thoracic radiotherapy and immunotherapy of advanced L-LCNEC with nivolumab- ^{18}F -FDG PET-CT (CASE REPORT)



41-year-old woman diagnosed with an unresectable locally advanced L-LCNEC who presented an impressive tumor response to immunotherapy with nivolumab after non-curative thoracic radiotherapy. Salvage surgery was then performed, and **pathologic analysis of the resected piece revealed the absence of residual viable tumor cells.**

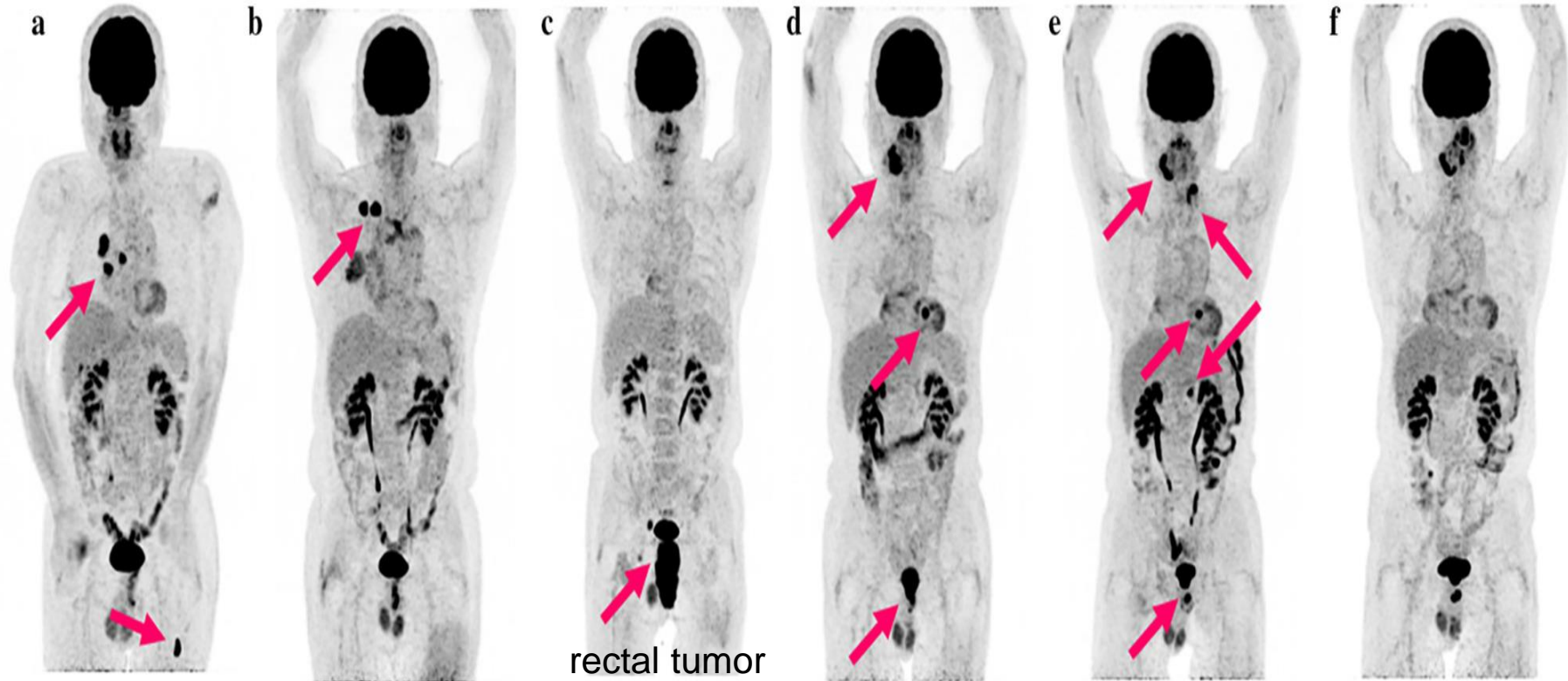
Long-term survivor of pulmonary combined large cell neuroendocrine carcinoma treated with nivolumab



CASE REPORT

45 mm tumor in the right lower lobe

The final histopathology and staging of the tumor showed LCNEC combined with squamous cell carcinoma and **T2aN0M0 stage IB**, respectively. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemical (IHC) staining was not performed.



rectal tumor

After surgery 8 months 10 months 16 months 24 months 29 months 60 months

Radiotherapy Mediastinum 60Gy
Left femur 42.5Gy Supraclavicular lymph node 60Gy

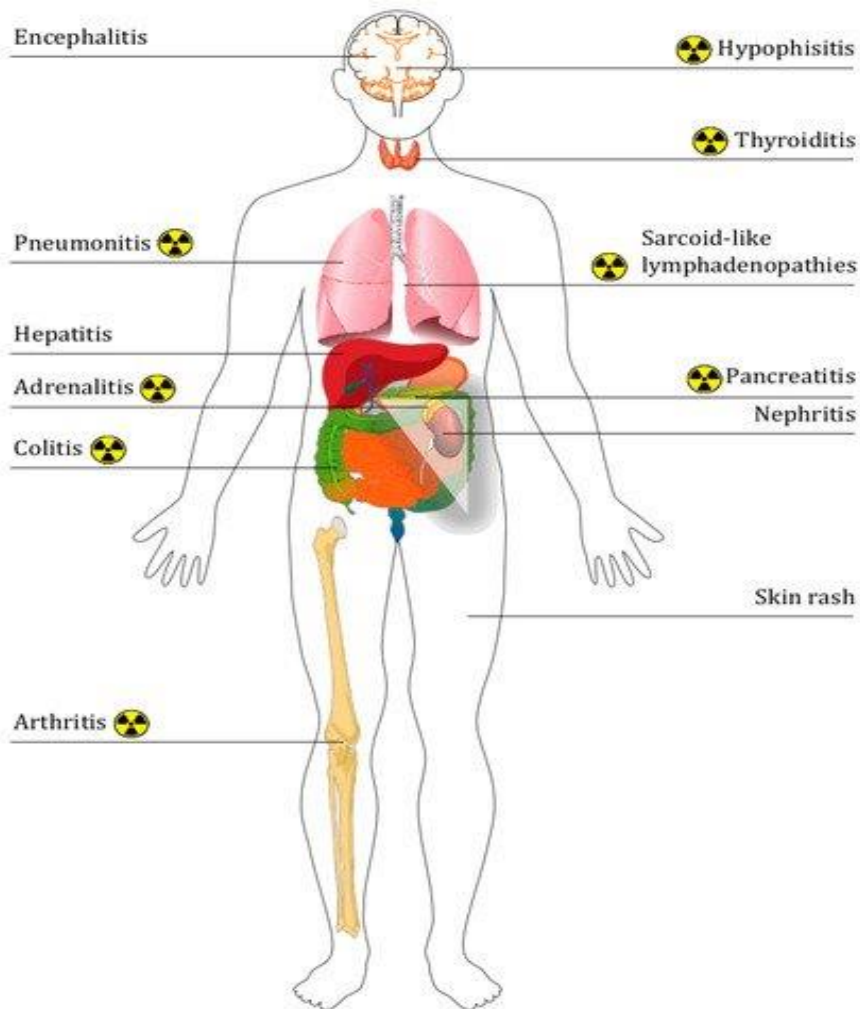
Chemotherapy Cisplatin + etoposide Mandibular 39Gy
Rectal 60Gy Carboplatin + paclitaxel Nivolumab

Lower anterior resection

All the metastatic lesions shrunk and a partial response was maintained at five years after the first surgery

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ανοσοθεραπεία (irAEs).

Πρώιμη απεικόνιση με FDG PET/CT



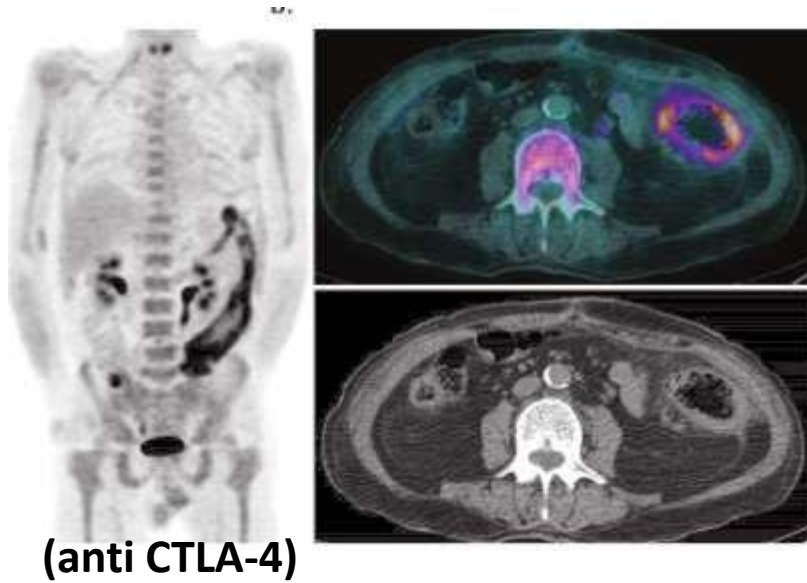
- Ο φυσιολογικός στόχος των CTLA4 και PD-1 / PD-L1 είναι ο αποκλεισμός των αυτοάνοσων αποκρίσεων.

- Όταν αναστέλλονται αυτές οι οδοί, οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις T-κυττάρων μπορούν να ενεργοποιηθούν για να στοχεύσουν τον καρκίνο. Ωστόσο, στοχεύουν επίσης ορισμένους υγιείς ιστούς.

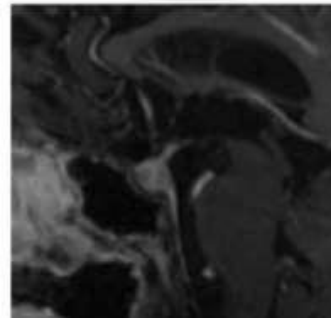
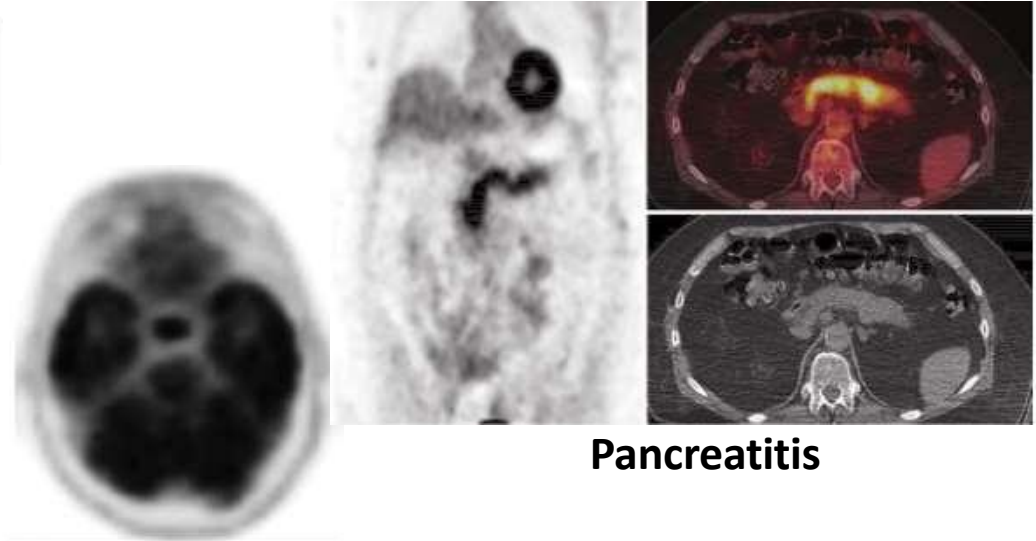
- Οι επιθέσεις σε υγιή ιστό μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (IrAE), το εύρος των οποίων είναι μεγάλο

irAEs- FDG PET/CT

Colitis



Pancreatitis



**Hypophysitis
(anti CTLA-4)**



Thyroiditis

**anti-CTLA4
(up to 80%)
anti-PD1 (27%)
anti-PDL1 (17%)**

Συμπεράσματα

Η ανοσοθεραπεία έχει σήμερα καθιερωθεί σαν μια αποτελεσματική θεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα με μακροχρόνιες επιβιώσεις ενώ υπάρχουν αυξανόμενα αποδεικτικά στοιχεία για την χρησιμότητά της στον L-LCNEC

Σύμφωνα με τα πρόσφατα προκαταρκτικά αποτελέσματα ερευνητικών μελετών το FDG PET/CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη και την αξιολόγηση της απόκρισης στην ανοσοθεραπεία συμπληρωματικά με το CT στον καρκίνο του πνεύμονα

Οι μελλοντικές προκλήσεις περιλαμβάνουν τη χρήση μοριακής ανάλυσης για την καθοδήγηση της διαχείρισης του L-LCNEC, την επικύρωση νέων προγνωστικών βιοδεικτών και τον εντοπισμό στοχευόμενων μηχανισμών αντίστασης στους ICIs



Σας ευχαριστώ πολύ