

# Évaluation des tumeurs en réponse au traitement *Standards Internationaux*



Yves Menu

# Objectifs d'enseignement

- Définir les termes et les standards et leur signification clinique
- Connaître les limites des standards

# Savoir de quoi on parle ?

- En France le nombre de nouveaux cancers est de 280 000 par an
- La mortalité est de 150 000 par an
- On "guérit" donc aujourd'hui un peu moins de la moitié des cancers

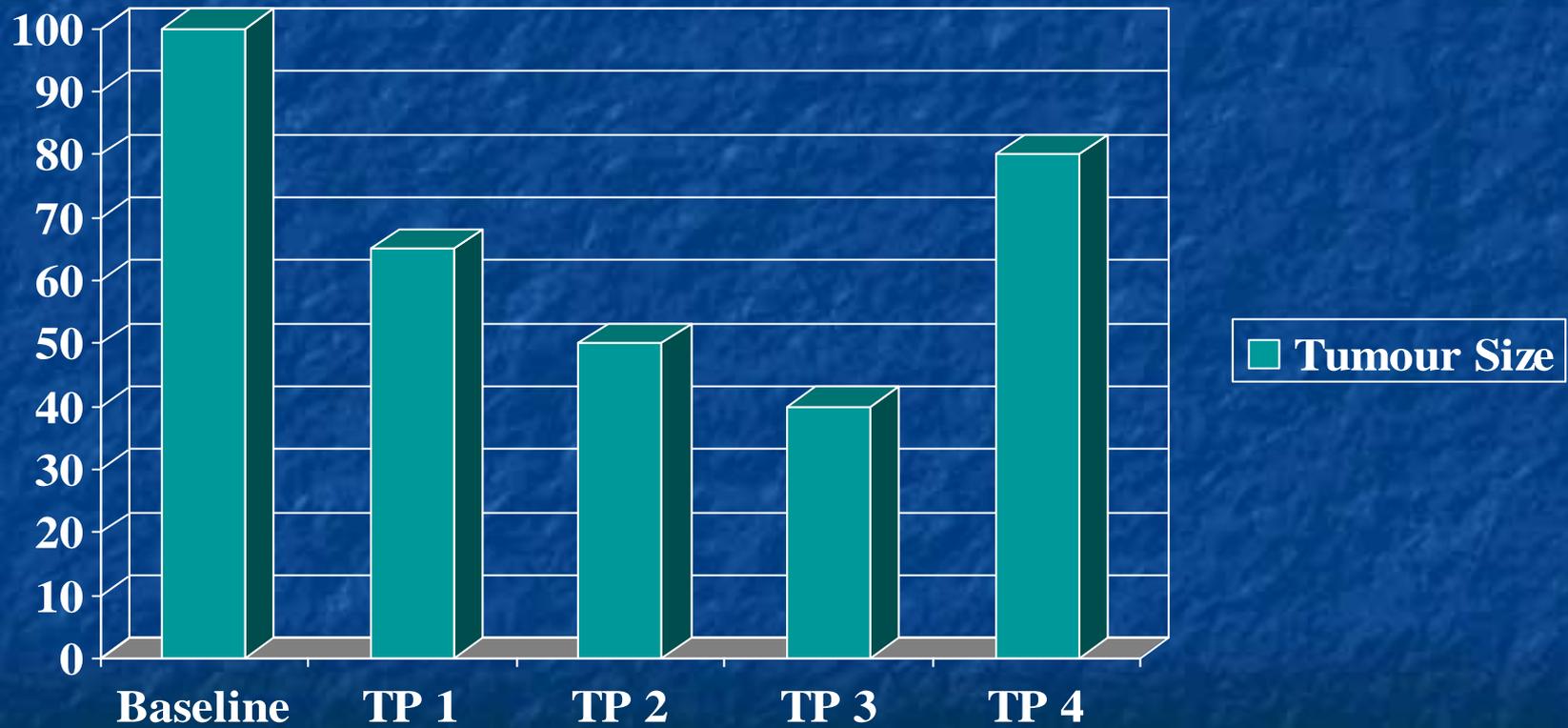
# Quelques chiffres

- Sur les 280000 nouveaux cas
  - 150 000 « guéris », mais nécessitent 1 à 4 examens d'imagerie par an
  - Les 130 000 « non guéris » consomment 5 examens pendant 2 ans
- La moitié des examens sont des explorations du thorax, de l'abdomen et du pelvis
- L'entropie de la « clientèle » est telle que l'imagerie oncologique occupe au minimum
  - 30% du temps d'un radiologue non spécialisé
  - Et même généralement plus de 50%
  - 90% du temps d'un radiologue spécialisé

# définition

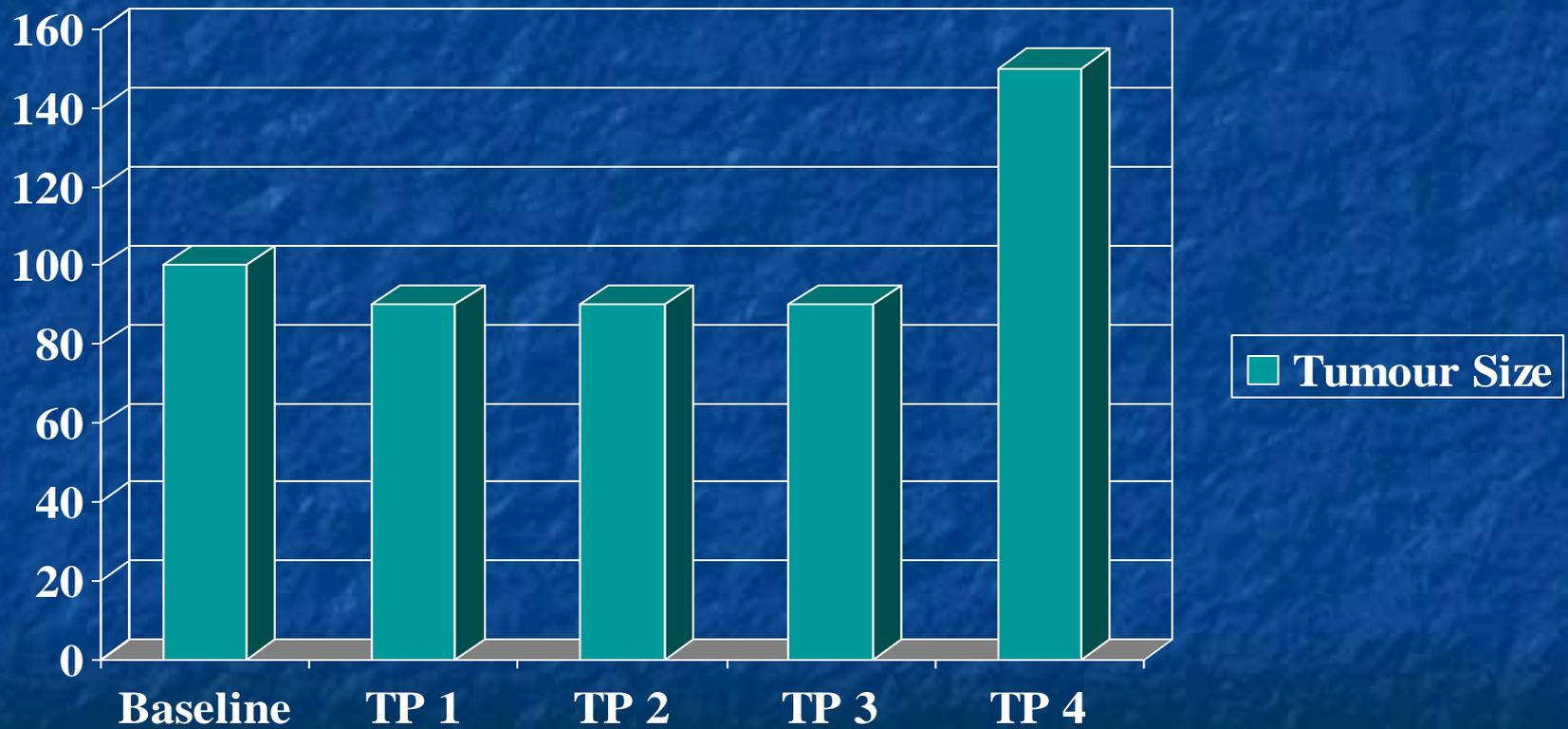
- **Time To Progression (TTP)** : durée écoulée entre le début de traitement, ou par défaut l'examen baseline, et la constatation d'une progression.
- Voisin mais pas identique :
  - **Progression Free Survival (PFS)** ou survie sans progression (inclut les décès liés ou non au traitement, et donc explore aussi la morbidité liée au traitement)
- Différent : **Disease Free Survival (DFS)** (traitement adjuvant)

# TTP/PFS



← TTP →

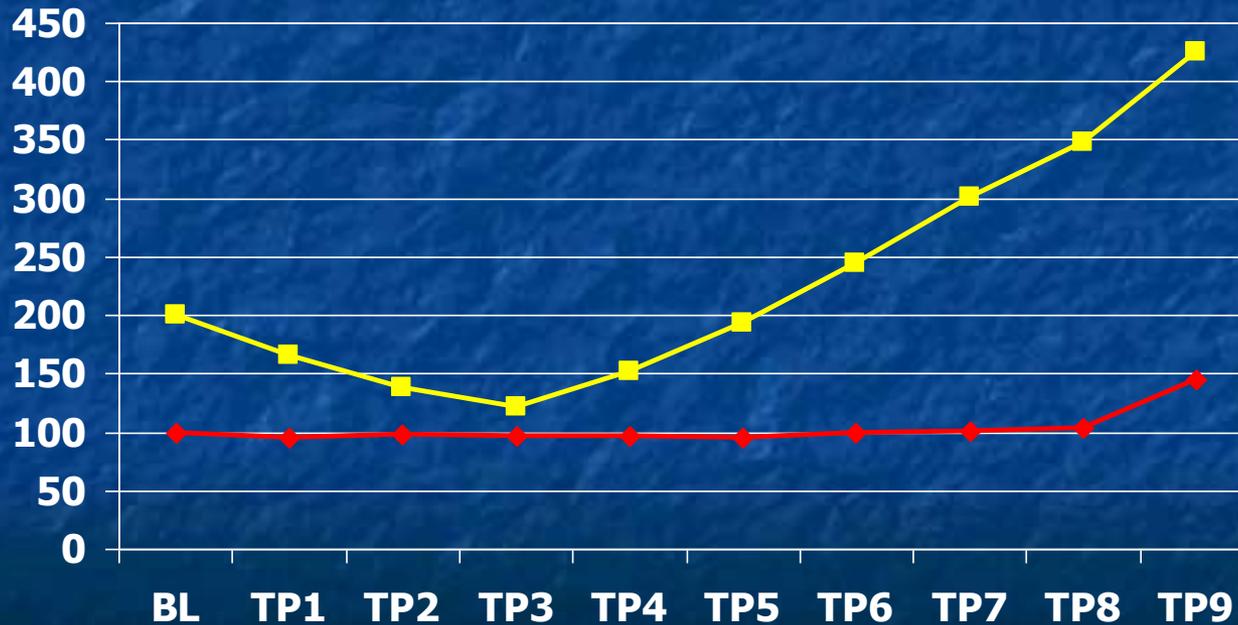
# TTP/PFS



← TTP →

# règle # 1

- TTP est un meilleur indicateur du pronostic que le taux de réponse.
- TTP est indépendant de la réponse objective

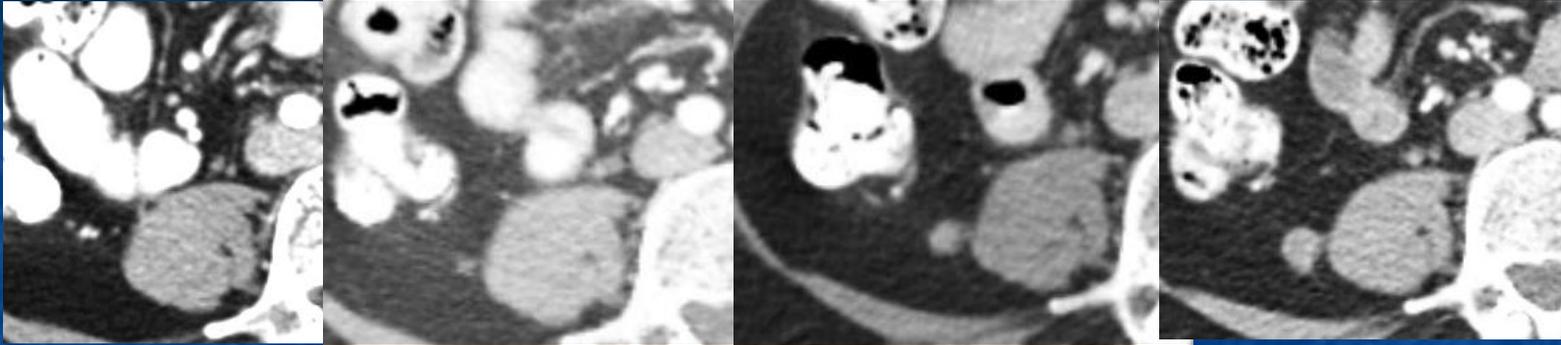


**1-A**

**2-B**

**3-C**

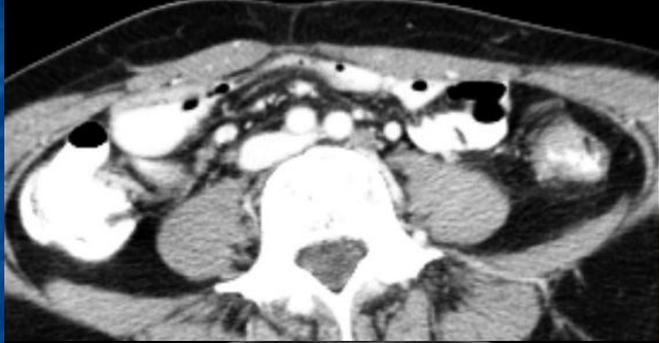
**4-D**



**Date de la Progression ?**



**Baseline - Dec 2010**



**Evaluation 2 – Feb 2011**



**Evaluation 3 – May 2011**

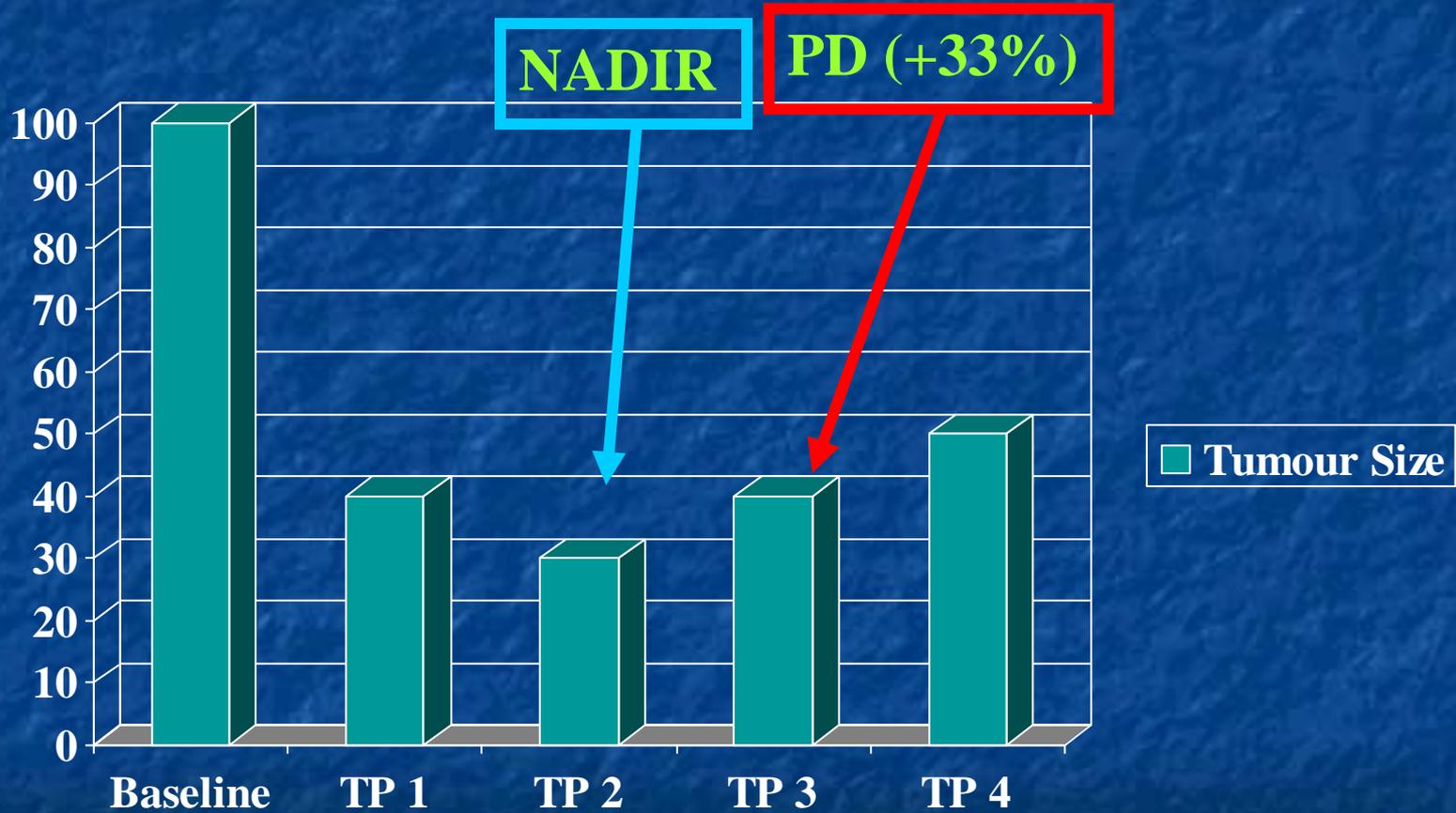


**Evaluation - Aug 2011**

# définition

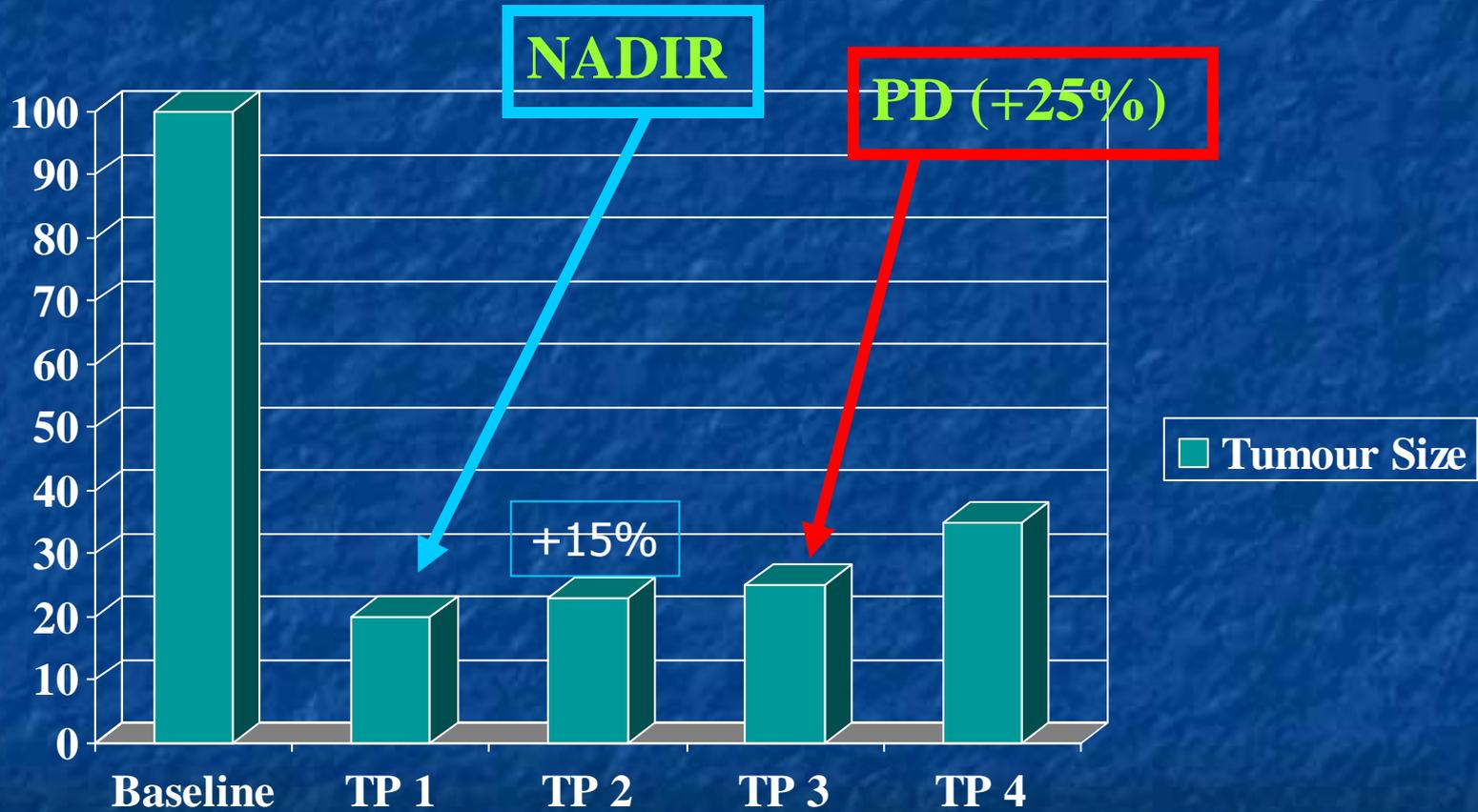
- **Nadir** : la plus petite taille des cibles obtenues sous traitement
  - Nadir est la référence pour la **Progression**
- **Baseline** : examen réalisé avant le début du traitement.
  - Baseline est la référence pour la réponse

# NADIR



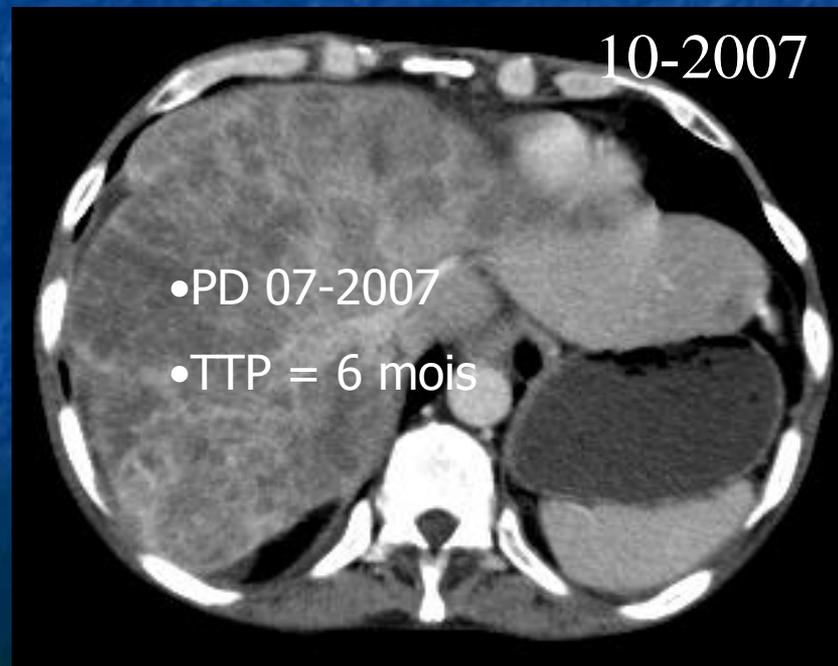
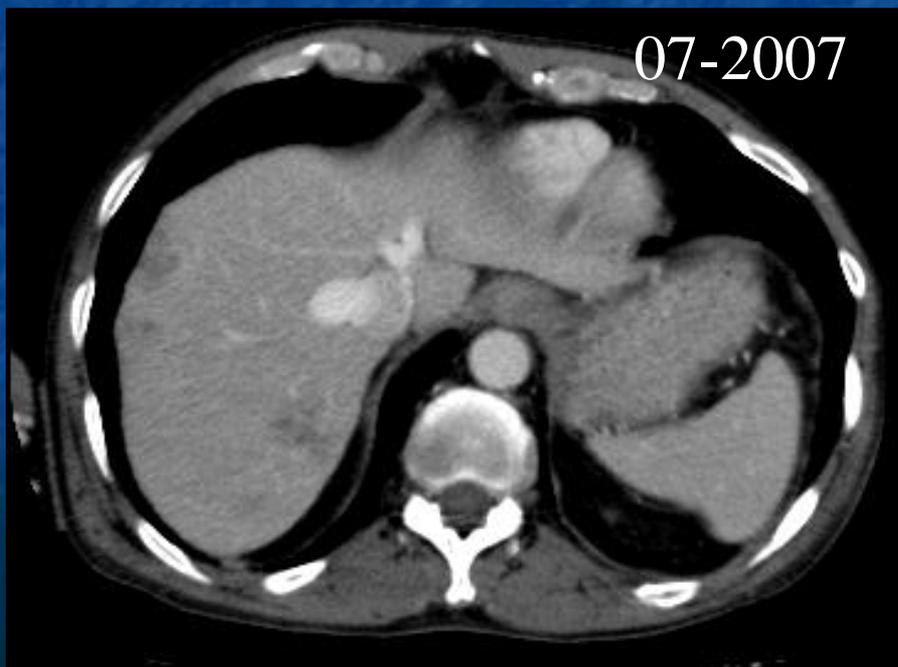
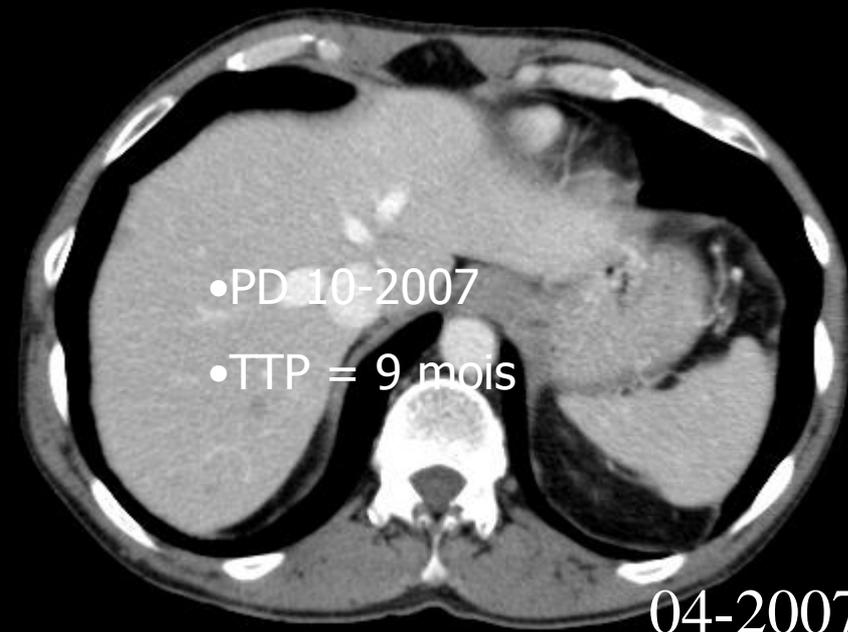
TTP

# NADIR



TTP

Baseline



# Définition

- Nadir : la plus petite taille des cibles obtenues sous traitement
  - Nadir est la référence pour la Progression
- **Baseline** : examen réalisé avant le début du traitement.
  - Baseline est la référence pour la **Réponse**

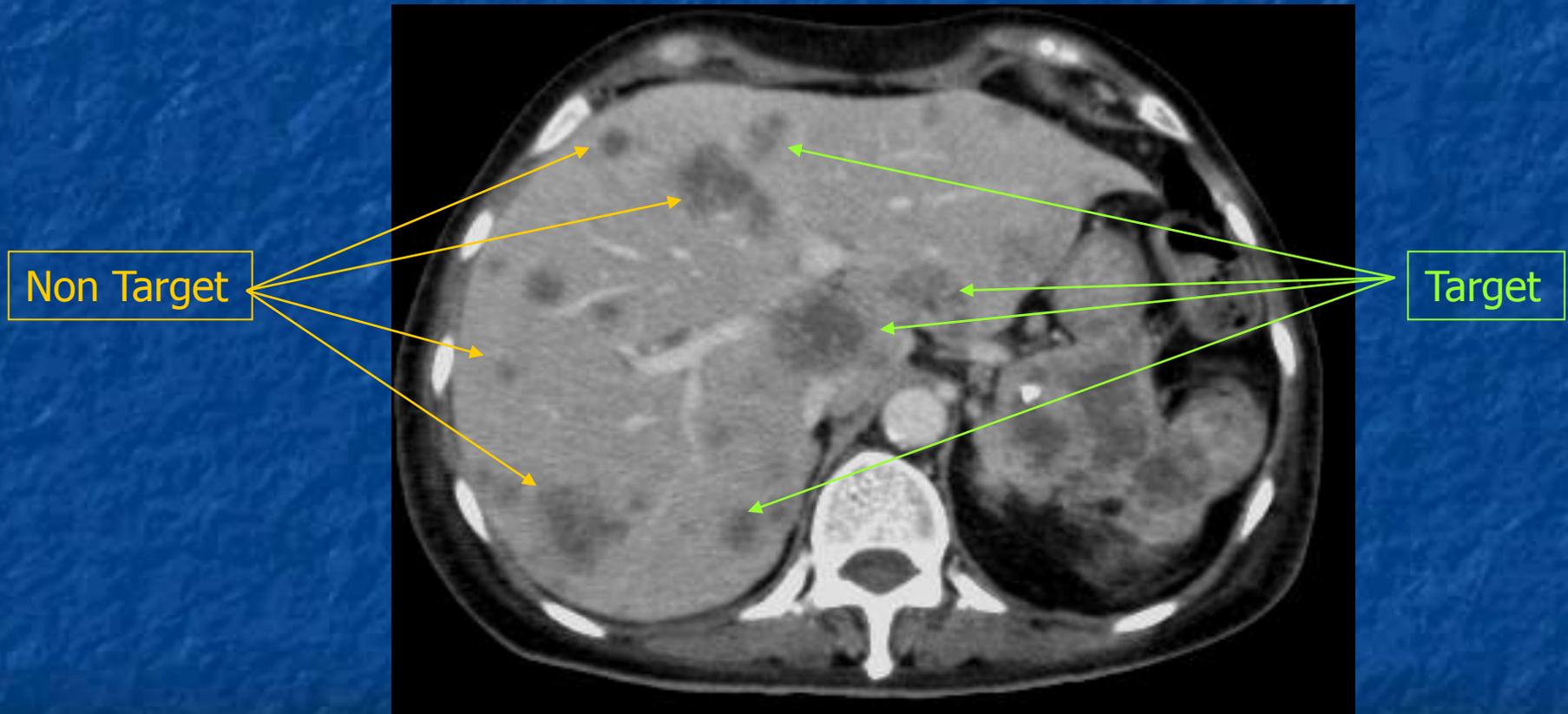
# règle #2

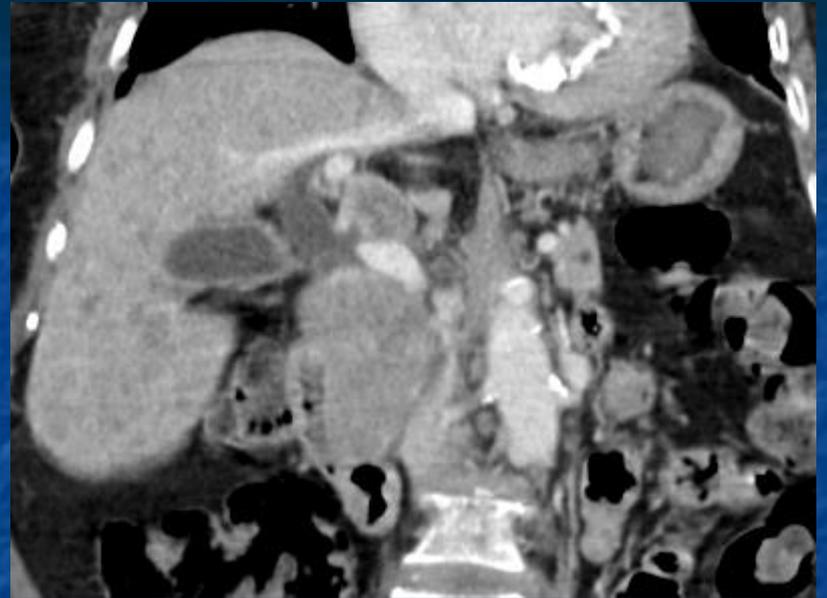
- Baseline et Nadir sont les points essentiels de référence pour l'évaluation
  - Baseline pour la réponse
  - Nadir pour la progression

# définition

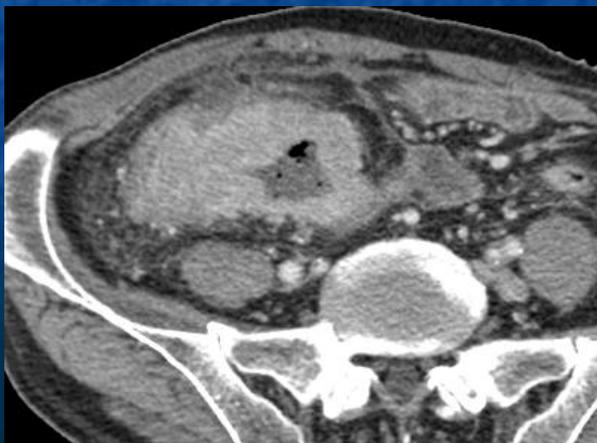
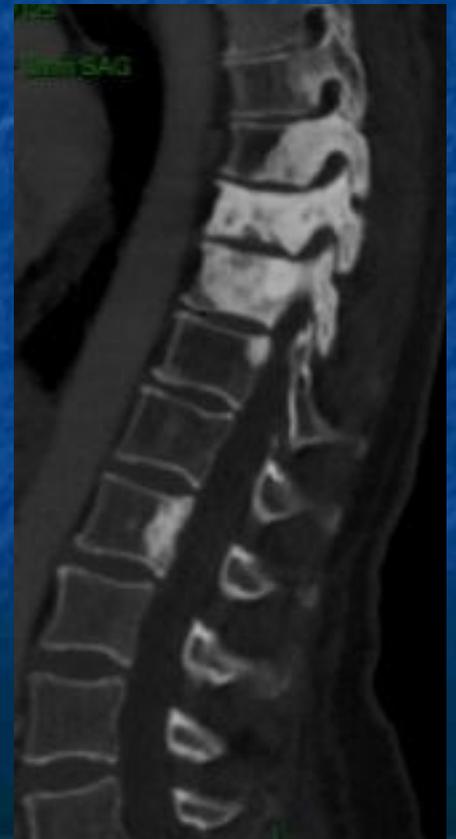
- **Cible/Target :**
  - Lésions choisies par le radiologue pour effectuer des mesures.
  - La mesure des cibles permet d'établir la réponse ou la progression
- **Non cible/Non Target (NT) :**
  - Lésion qui ne peut pas être choisie comme cible pour des raisons de taille, de contours ou de nombre
  - Les lésions non cibles peuvent intervenir pour déterminer la progression ou la réponse complète mais jamais une réponse partielle

# Non Cible vs Cible





Toujours dans  
le plan axial



Non Cibles

# Une exception pour les tumeurs osseuses

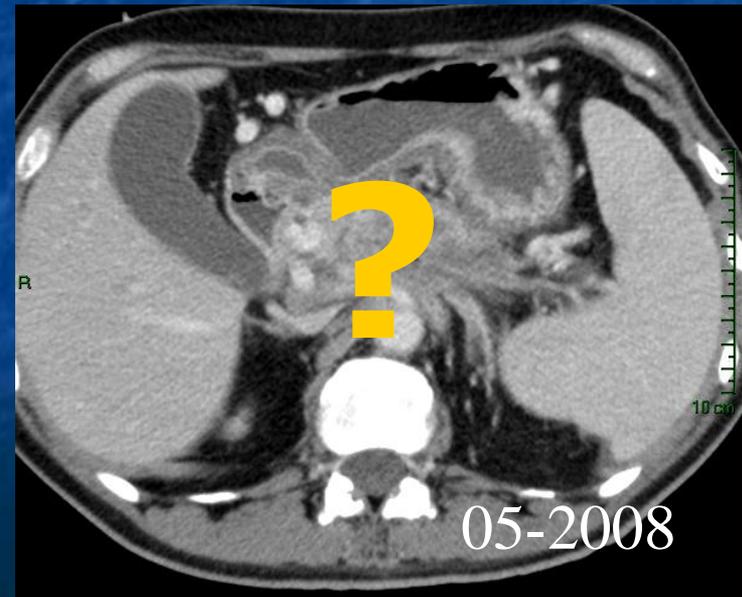


# Attention

- Une lésion cible doit être mesurable de façon bidimensionnelle, même si on n'utilise que le plus grand diamètre
- Elle doit être supérieure au seuil pré-défini (généralement 10 mm)
- Une lésion osseuse, même bien limitée, ne peut jamais être une lésion cible

# règle # 3

- La définition des lésions cible est la responsabilité essentielle du radiologue qui interprète l'examen de Baseline



# Quels outils pour l'évaluation?

	US	TDM	IRM	PET	MN
Detection	+	+++	++	+++	+
Caract.	+	++	+++	+++	+
Staging	+	+++	++	+++	++
Suivi	++	+++	++	++	++

# Quels outils pour l'évaluation?

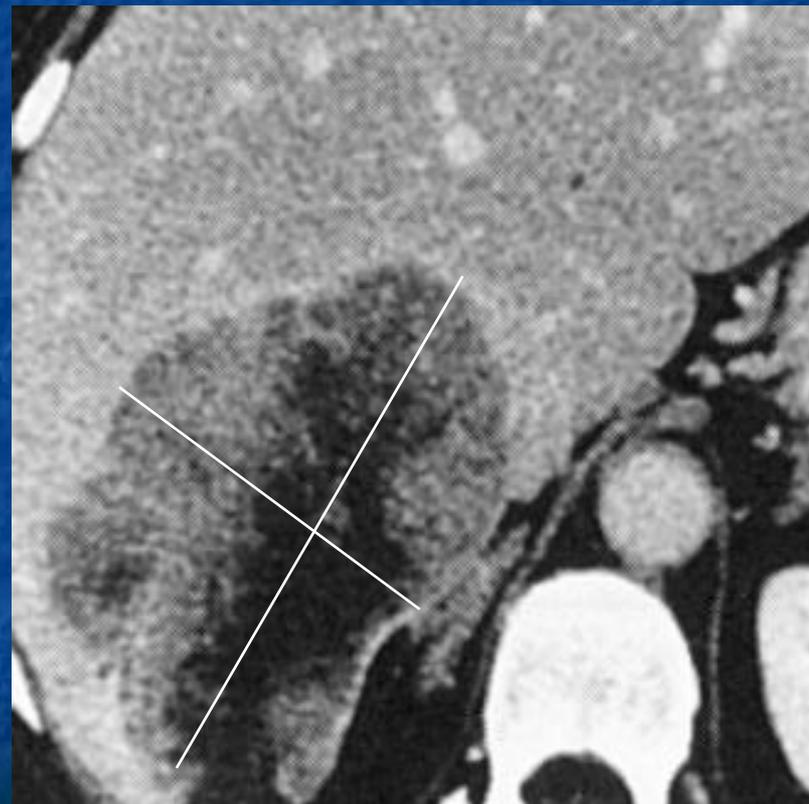
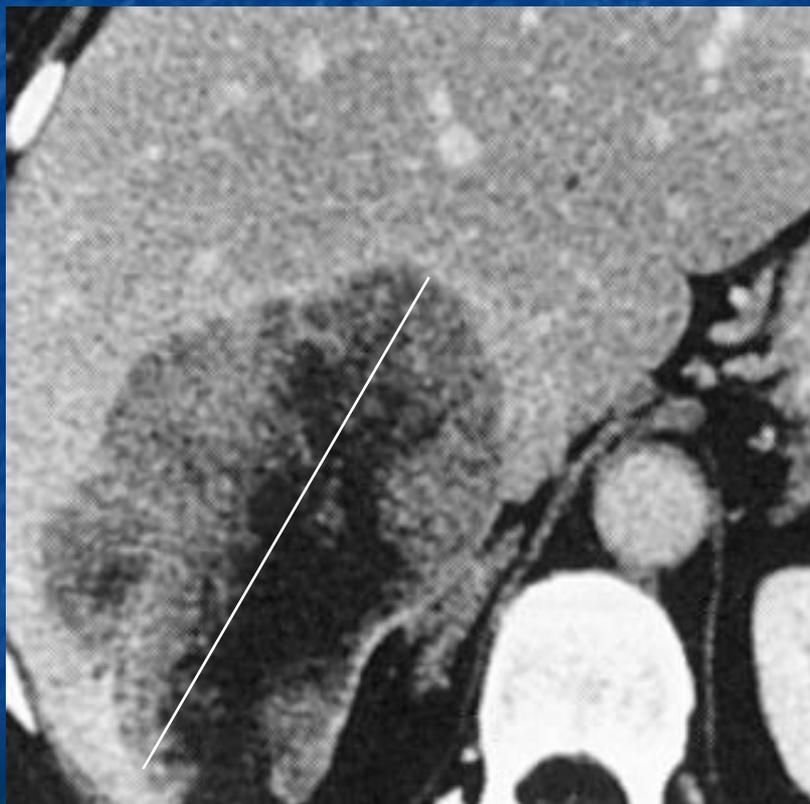
	US	TDM	IRM	PET	MN
Coût	+++	++	+	+	++
Disponibilité	+++	+++	++	+	++
Acceptabilité	+++	+++	++	++	++
Standard	+	+++	++	+	+

# Quel Standard?

- WHO
  - World Health Organization
- RECIST
  - Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
- Et aussi
  - mRECIST
  - EASL
  - Choi...

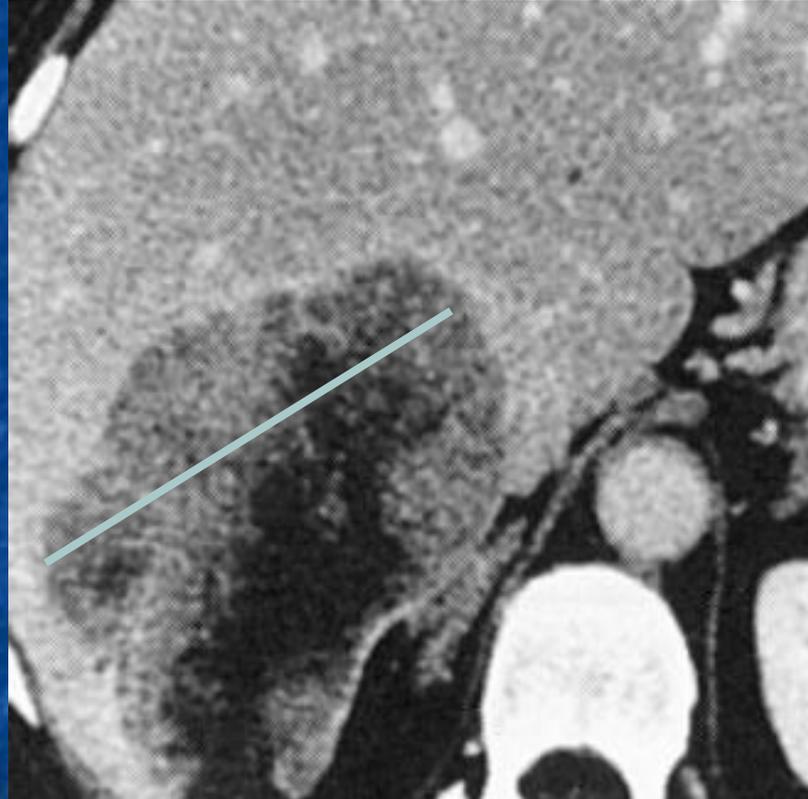
# RECIST vs WHO

---



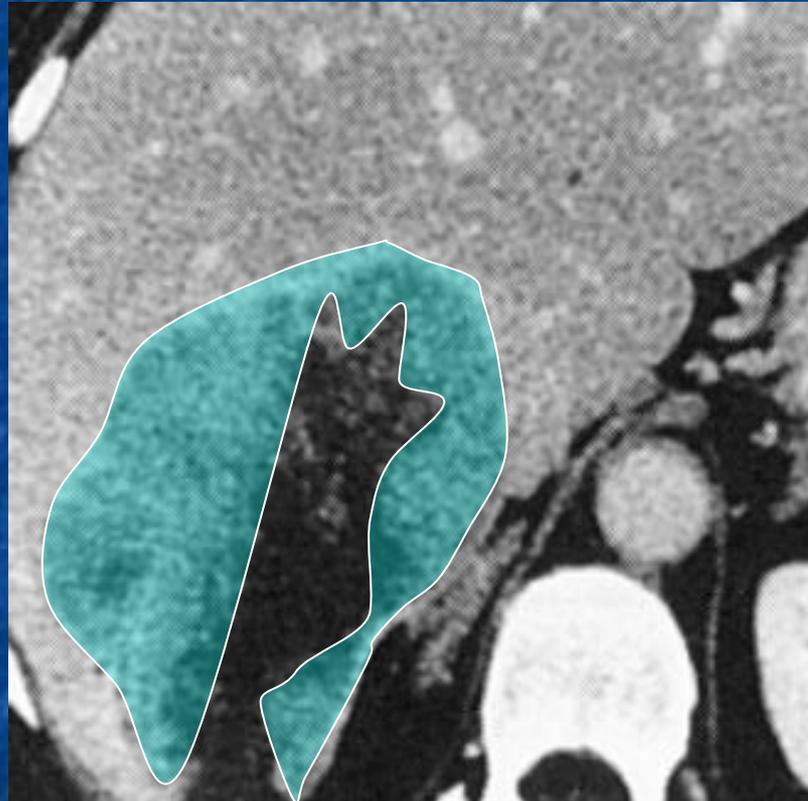
# mRECIST (HCC)

---



# EASL and similar (HCC)

---

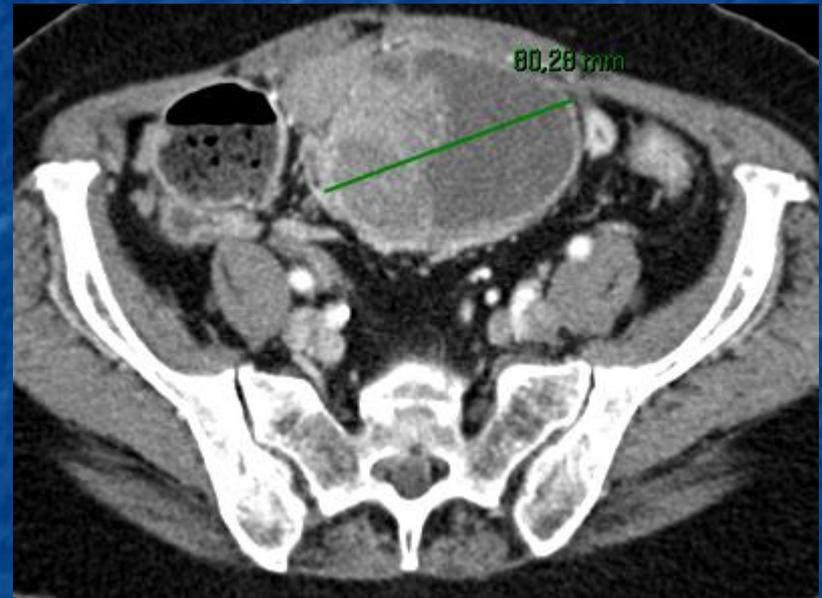
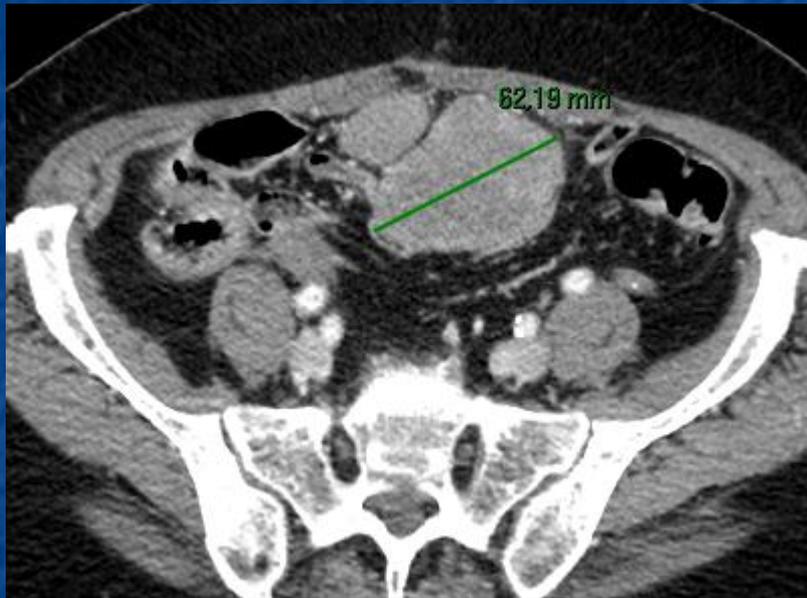




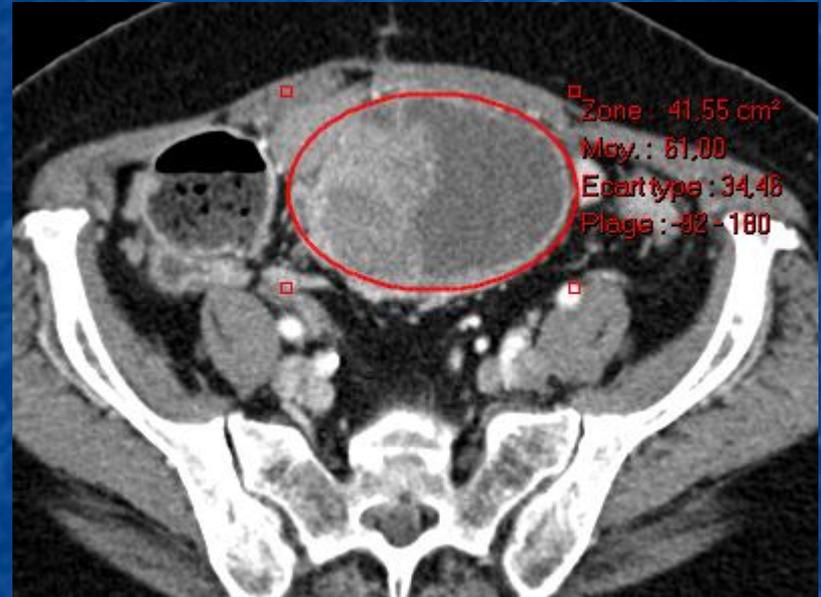
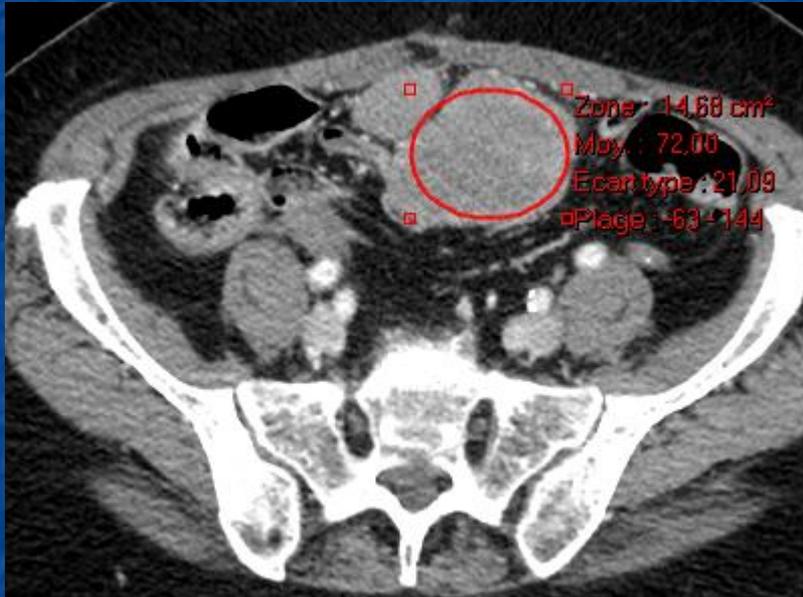
Sep 2011



Oct 2011

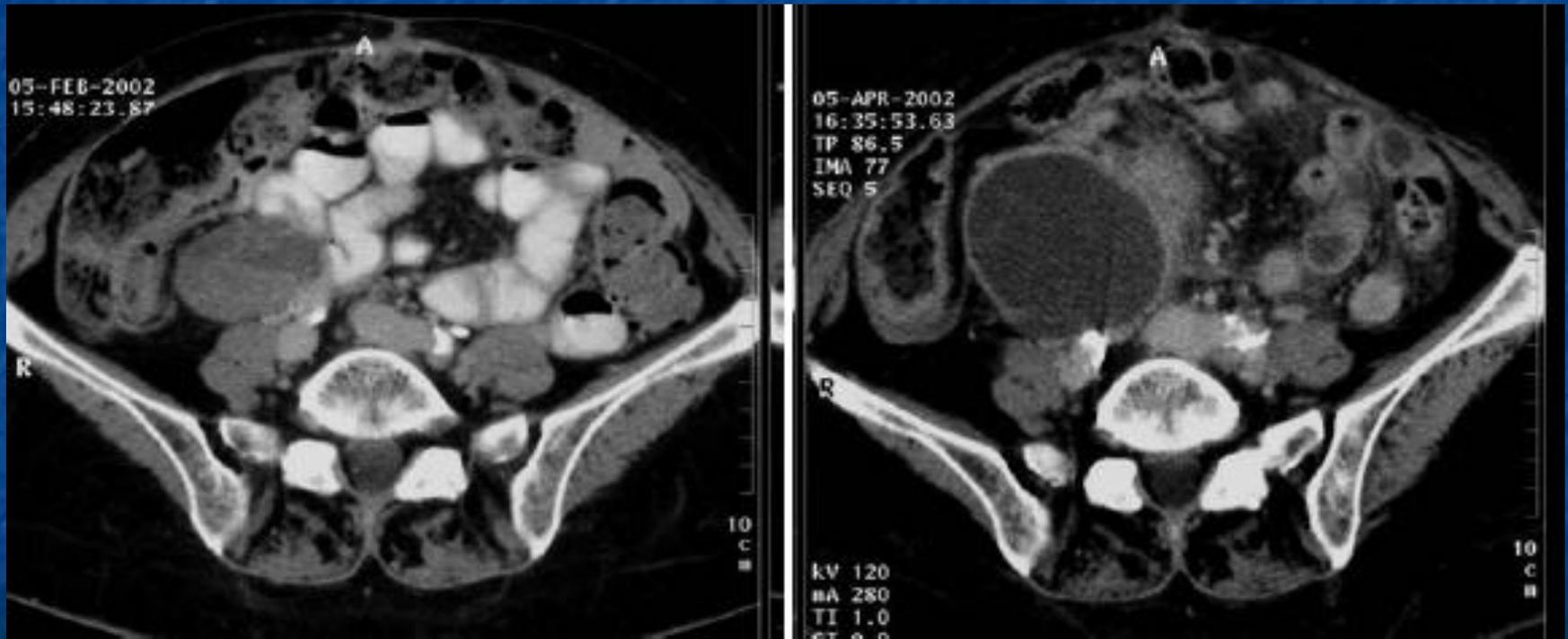


# CHOI

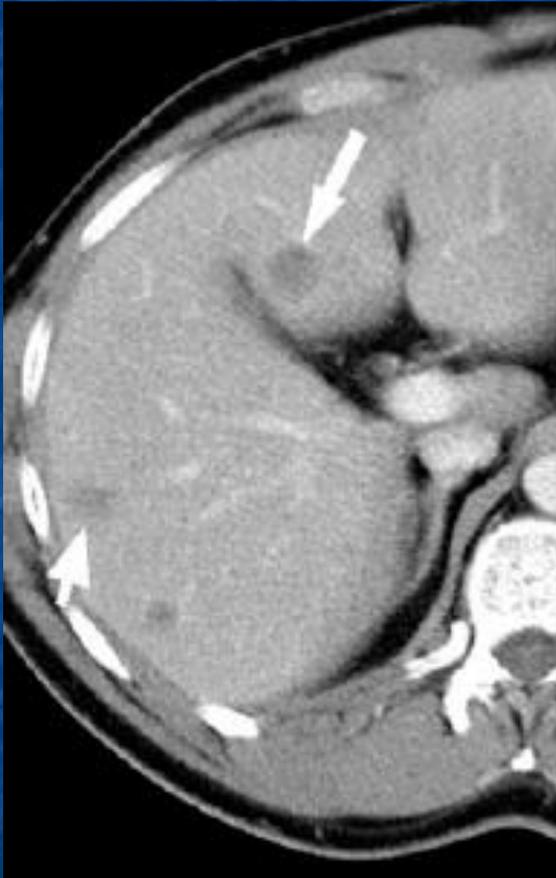


- Diminution de la taille de 10 % ou plus  
OU
- Diminution de la densité de 15% ou plus

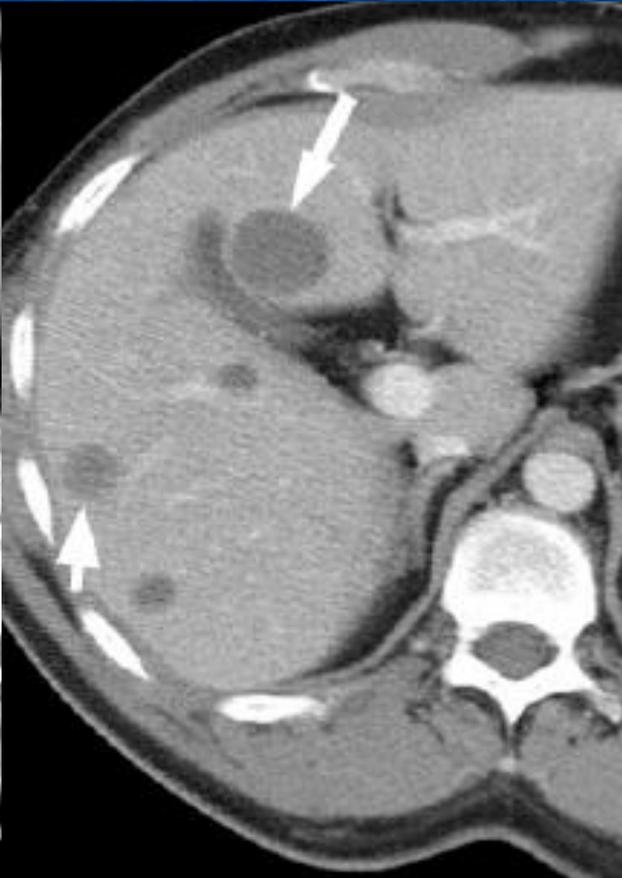
# GIST traitée par Glivec



Courtesy of Sophie Taieb (centre Oscar Lambret, Lille)



Baseline



2 m



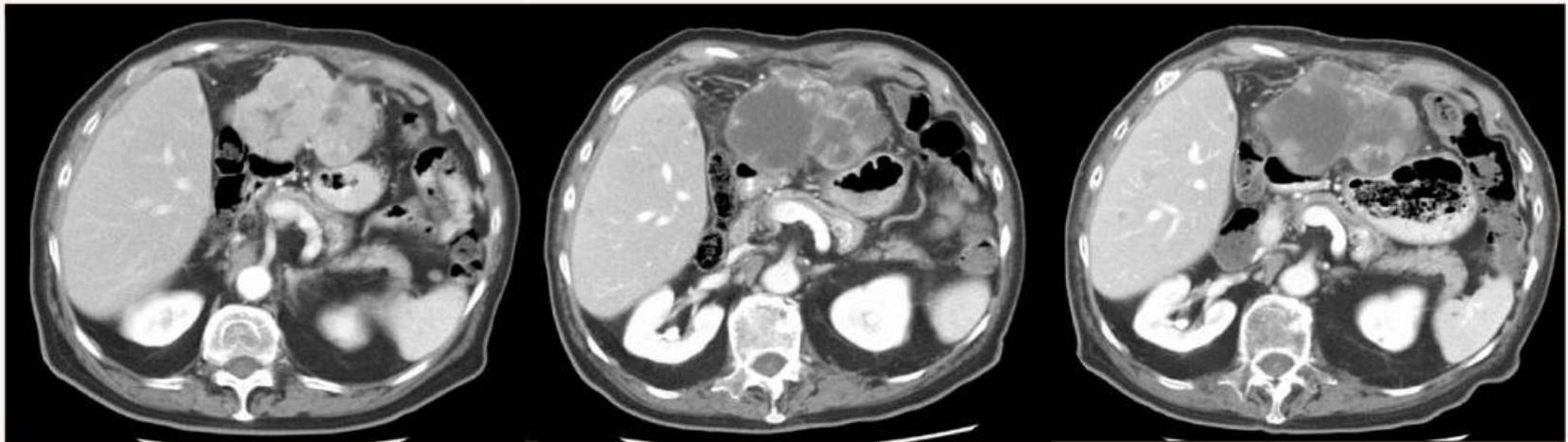
4 m

# CHC traité par Sorafenib (Nexavar®)

**BASELINE**

**FOLLOW-UP 1**

**FOLLOW-UP 2**



**Baseline**

**Follow-up 1  
2 months**

**Follow-up 2  
4 months**

Volume cm<sup>3</sup>

295

342

285

% Necrosis

2.09

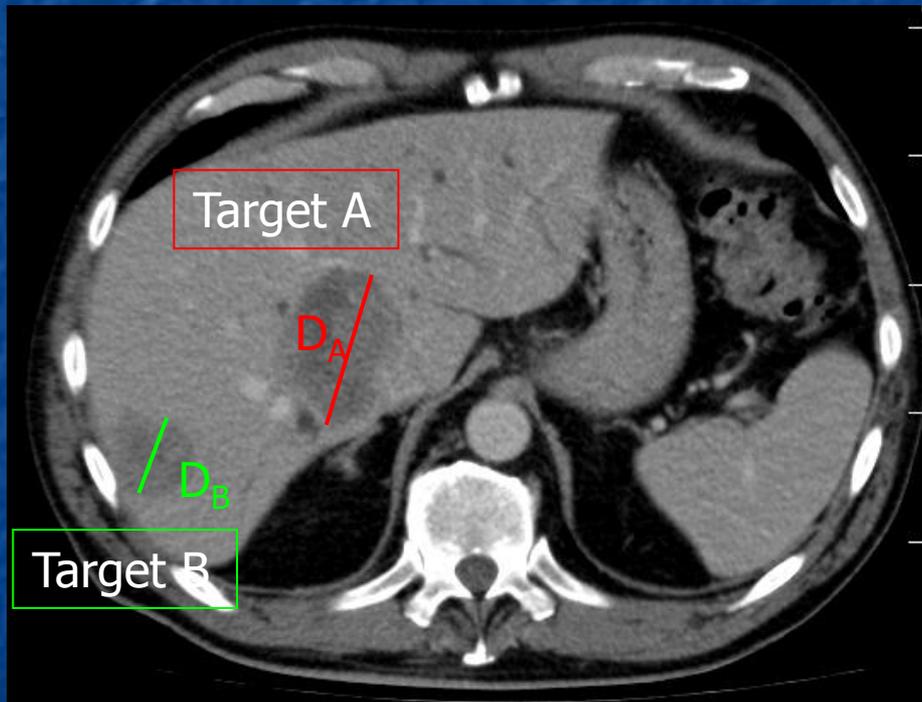
53.07

51.03

Abou-Alfa GK, et al: *J Clin Oncol* 24:4293–4300, 2006

# RECIST 1.1 (1.0)

## *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*



- Unidimensionnel (le plus grand diamètre)
- maximum de 5 (10) cibles
- Maximum de 2 (5) cibles par organe
- Une cible doit être au minimum le double de l'épaisseur de coupe, généralement 10 mm

$$D = D_A + D_B$$

Un patient, Une évaluation, un "D"

# RECIST

- Baseline  $D_B$
  - Timepoint 1  $D_1$
  - Timepoint 2  $D_2$
  - .....
  - Timepoint x  $D_x$
- Le plus petit "D" (la meilleure réponse) est appelée Nadir

# RECIST-Règles

- **CR** = réponse complète
  - Tout disparaît
- **PR** = réponse partielle
  - $D_x$  diminue de plus de 30 % en comparaison de baseline
  - *Ex:  $D_B = 100 \text{ mm}$ ,  $D_x = 50 \text{ mm} = PR (-50\%)$*

# RECIST

## Les trois règles de la progression

*(une seule suffit)*

### ■ Lésions Cibles

- Augmentation de  $D > +20\%$  (+5 mm)

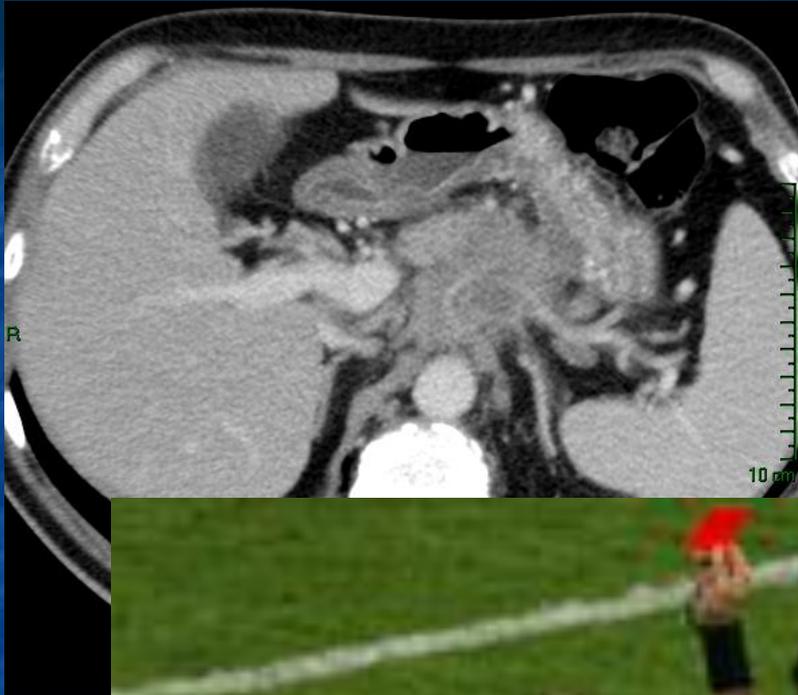
### ■ Lésions non cibles

- Augmentation *indiscutable* de la taille des lésions non cibles

### ■ Nouvelles lésions

- Apparition *indiscutable*

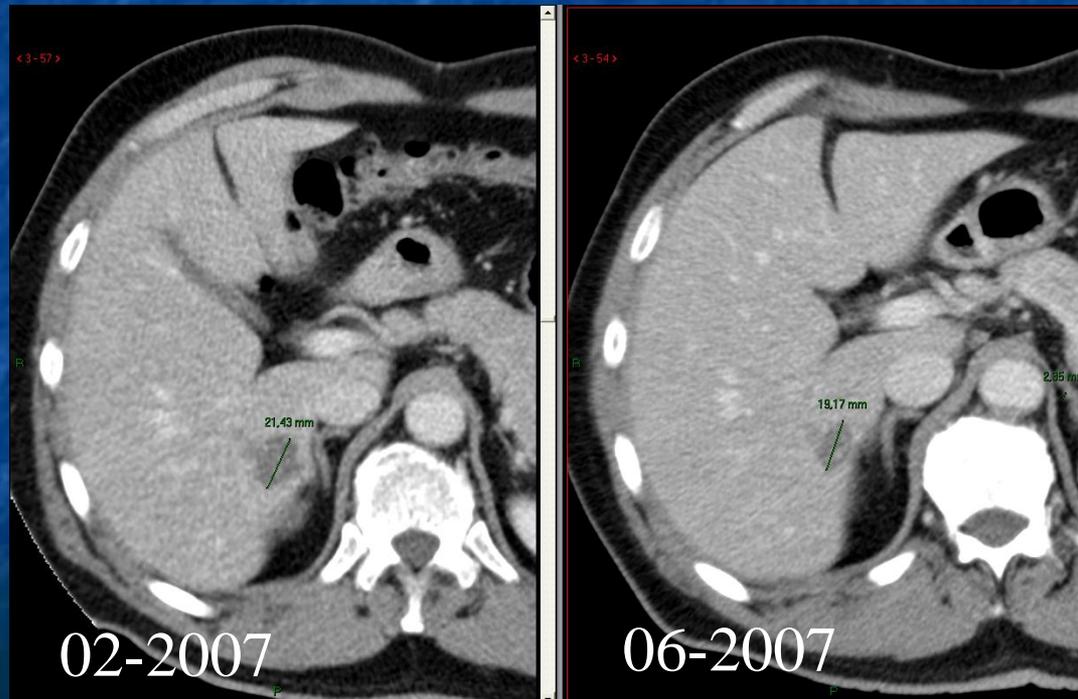
**INDISCUTABLE**



05-2008

# RECIST-Règles

- **SD** = maladie stable
  - Ni CR, Ni PR, Ni PD



# règle #4

- Le rôle essentiel du radiologue est de dépister ou d'éliminer la progression
  - Cible
  - Non Cible
  - Nouvelle lésions

# Meilleure réponse

« *Best Overall Response* »

Baseline	Evaluation 1	Evaluation 2	Evaluation 2	Meilleure réponse
Cibles +	PR	PR	PR	PR
	PR	PR	PD	
	SD	PR	PD	
	SD	SD	PR	
	PD	PR	PR	
	PR	PD	PD	
	PR	SD	SD	
	SD	SD	PD	
	SD	PD	SD	

# Règle #5

- 95% de la décision médicale repose sur l'imagerie.
  - Seule une progression influencera fortement un changement de traitement.
  - En cas d'incertitude sur une progression, il vaut mieux remettre la décision à plus tard, c'est-à-dire à l'évaluation suivante, en tout cas si le traitement est bien toléré.
  - Ne pas oublier de répertorier les images douteuses pour faciliter leur contrôle sur l'examen ultérieur

# S'organiser

- Se débrouiller pour faciliter l'accès aux lésions choisies (pour l'oncologue et le radiologue qui viendra après)
  - En faisant une sélection d'images
  - En repérant dans le CR la coupe où l'image est vue
  - En faisant un suivi
  - En calculant le diamètre total

# ~~Exemple~~

- TAP + Crane
- Suivie d'un LUL gche sous CT- Protocole ZGLOPS
- Injection de produit de contraste iodé
- Examen comparé au précédent
  - Il y a une certaine augmentation des lésions secondaires en particulier au niveau hépatique surtout dans le segment IV avec un aspect nécrotique central et une prise de contraste hétérogène d'allure suspecte dans le contexte
  - Lésions osseuses déjà connues, compatibles avec des lésions secondaires
  - Calcifications vasculaires splénique et aortique
  - Diverticules du colon sans signe d'inflammation
- Conclusion : aspect de dysmitose d'allure 2 avec impression de modification lésionnelle par rapport à l'examen précédent, à réévaluer en fonction du contexte clinique et biologique. A contrôler.

# Exemple

- TAP + Crane
- Suivi d'un cancer du LSG T3N2M1 avec métastases hépatiques et osseuses traité par Bevacizumab depuis le 14/03/2008
- Injection de 2 ml/kg de (*nom commercial*)
- Examen comparé au baseline (B, 10/03/2008) et au Nadir (N, 14/05/2008)
  - Lésions cibles
    - Cible 1- Foie lobe G (coupe 3-43) -22 mm contre 29 (B) et 17 (N)
    - Cible 2 etc....
  - Lésions non cibles sans changement indiscutable
  - Pas de nouvelle lésion
  - Cathéter central en place
- D = 92 mm, contre 125 (B) et 67 (N)

# Règle #6

- Améliorer la standardisation des comptes rendus
- Pour faciliter la communication et gagner du temps

# RECIST

## Update 1.1

### January 2009

#### RECIST 1.0 (2000)

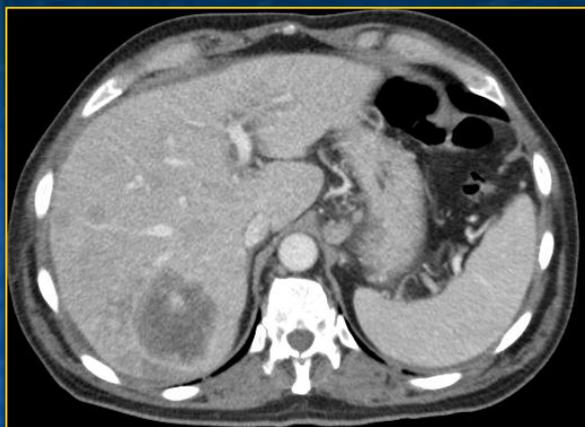
- Adénopathies mesurées selon leur grand axe comme toutes les autres lésions cibles

#### RECIST 1.1 (2009)

- Adénopathies mesurées selon leur petit axe
- Si  $> 15$  mm  $\rightarrow$  Target
- Si 10-14 mm  $\rightarrow$  Non Target
- Si  $< 10$  mm = normal

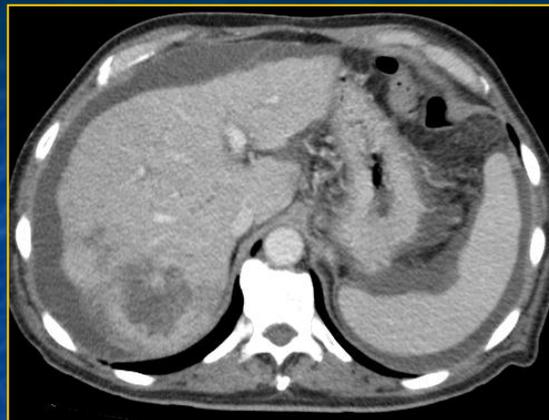
# Quelques situations difficiles

Baseline

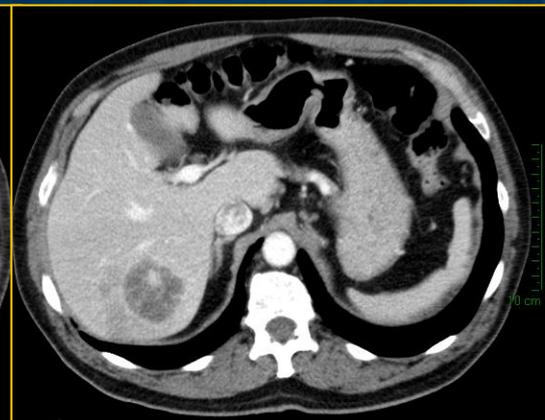


PD?

Evaluation 1



Evaluation 2



1 month



01-2007

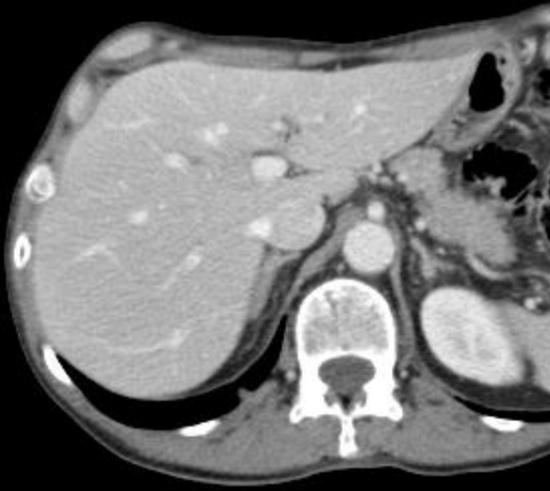
Début traitement  
04-2007

06-2007

08-2007

3-mois





10-2007



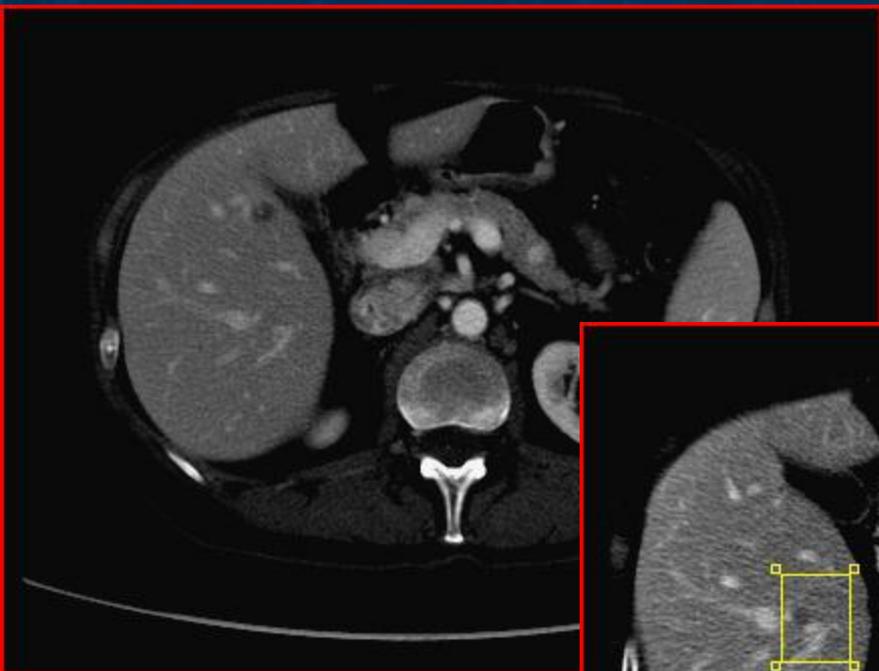
02-2008

- En cas de doute :  
→ être conservateur

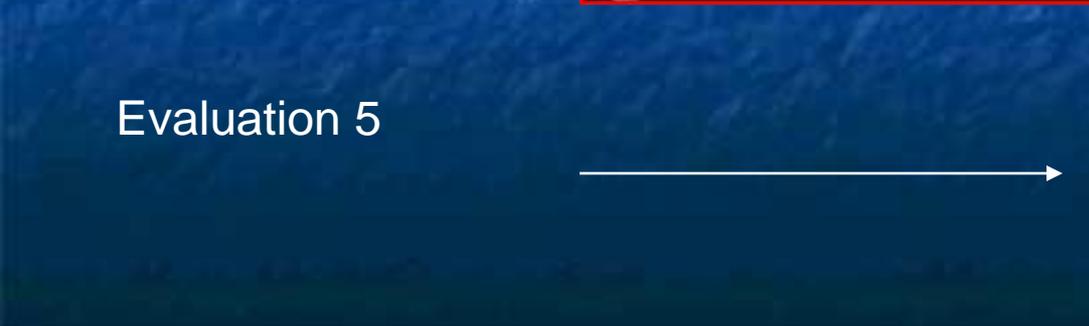
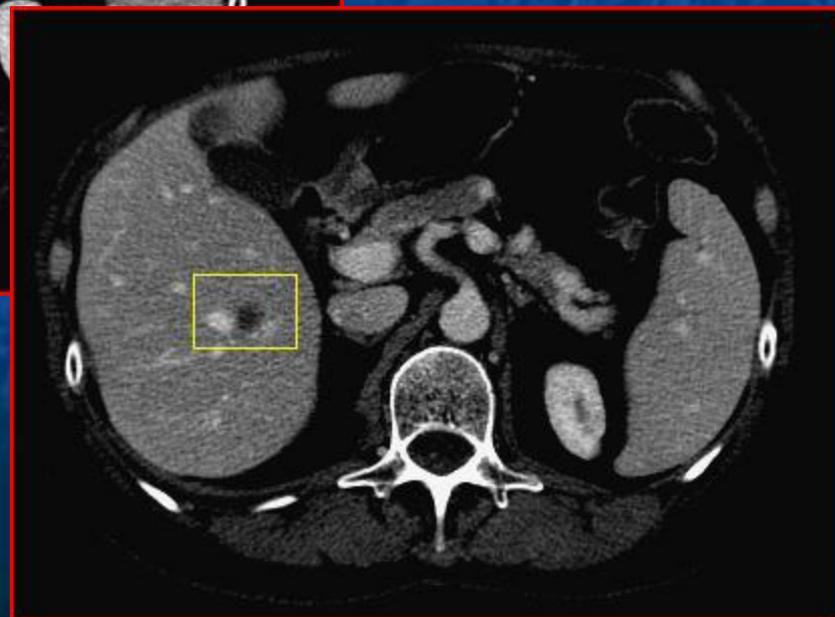
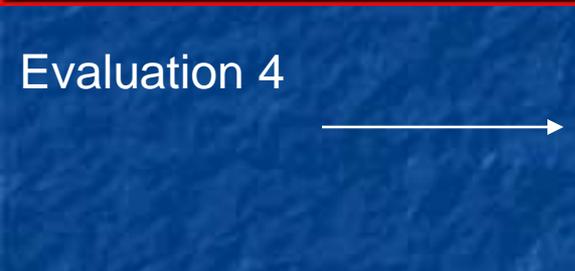
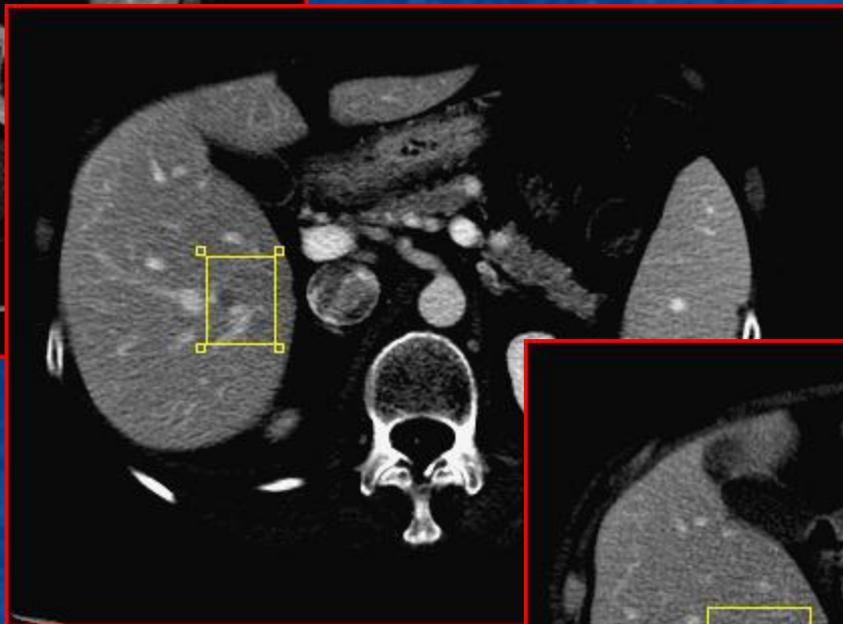


05-2008

# Quand parler de progression?



← Baseline



# Les tumeurs excavées : que mesurer?

Cavitation en cas de NSCLC traité par Bevacizumab (Avastin®)

Baseline

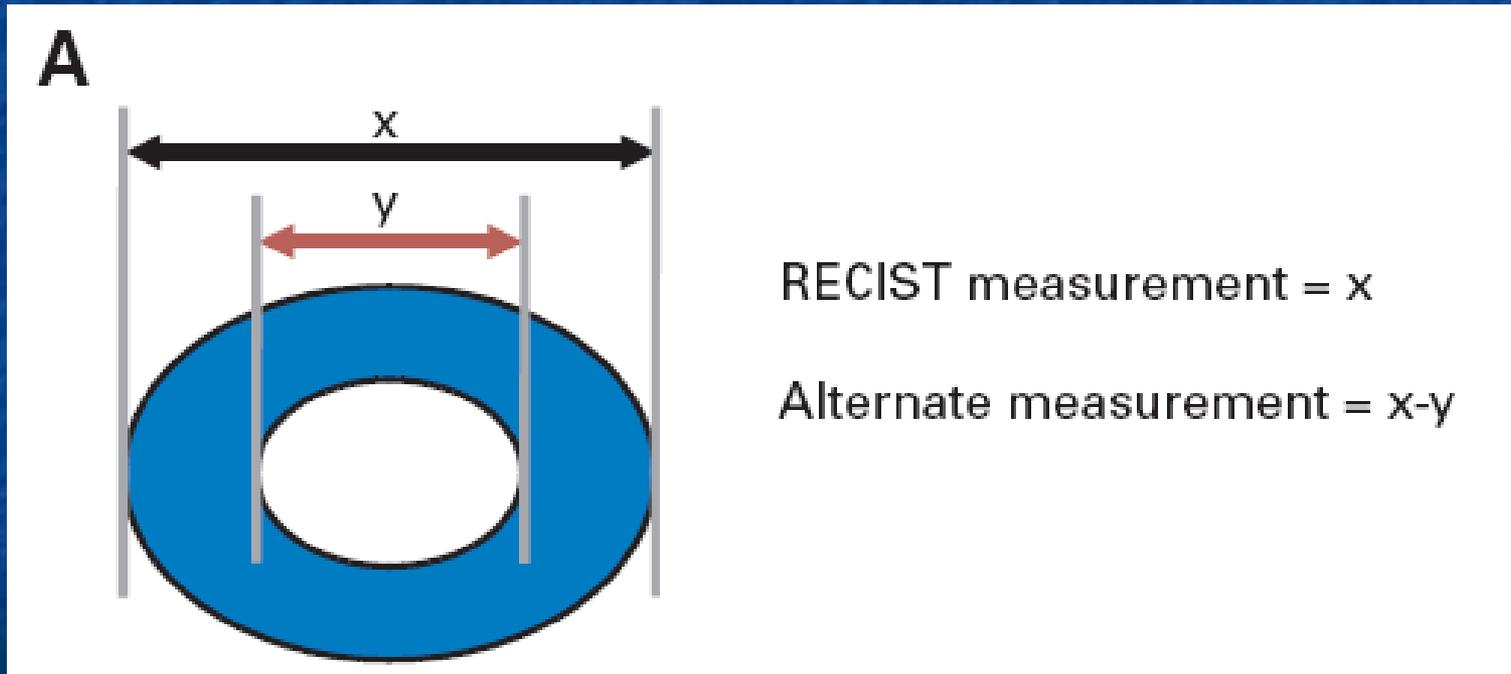


Evaluation 1

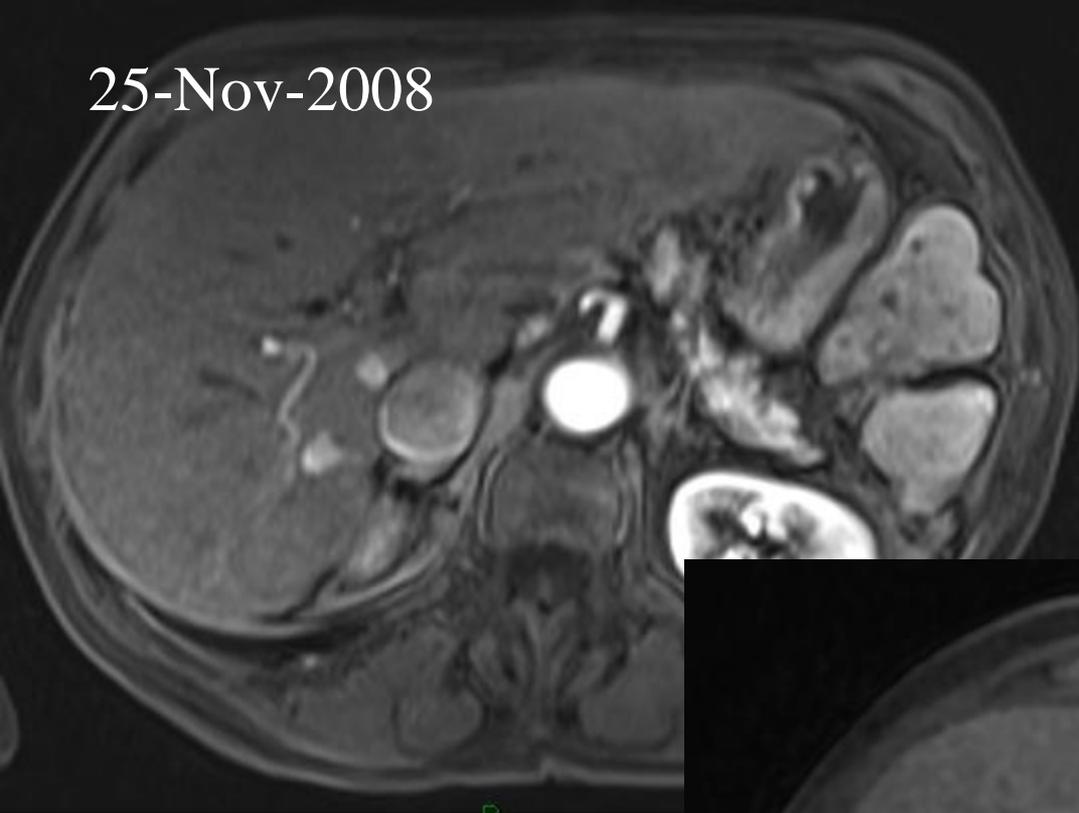


# Alternative

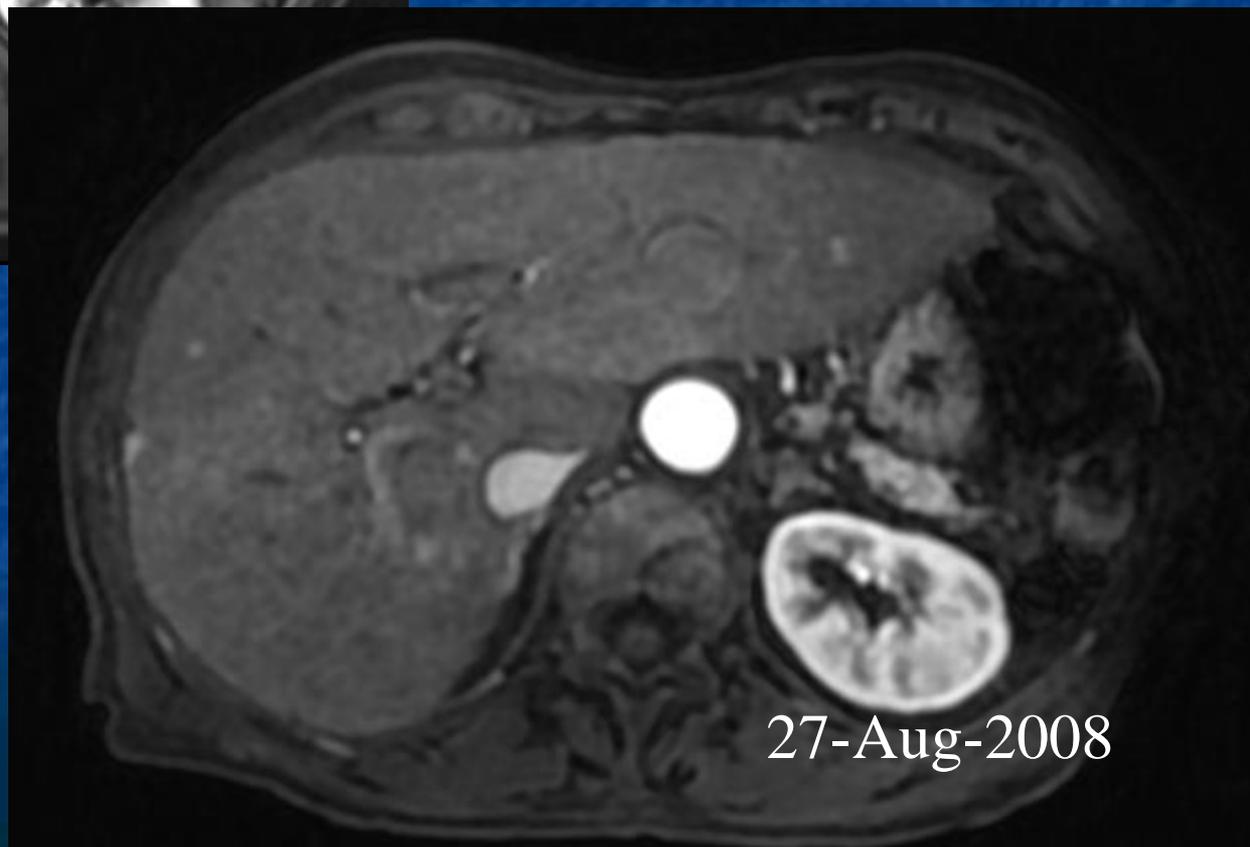
Did not change anything in the response rate....



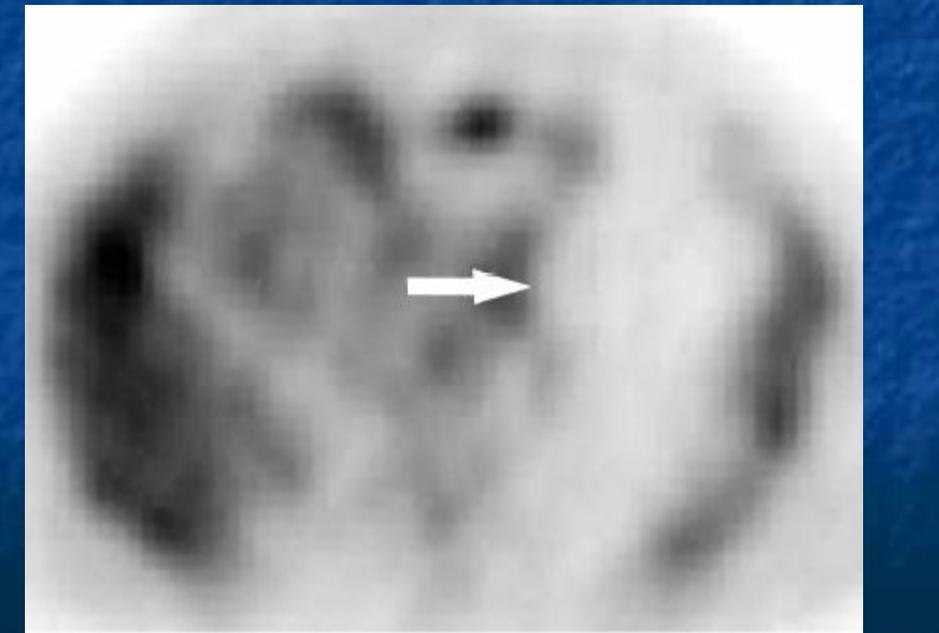
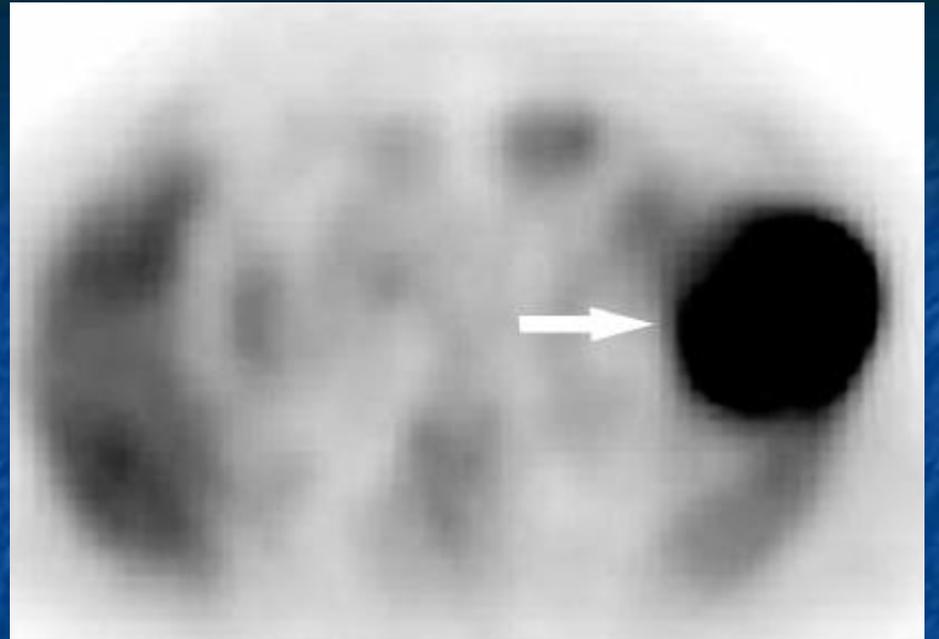
25-Nov-2008



mRECIST/RECIST  
Ne sont pas des  
Outils de caractérisation



27-Aug-2008

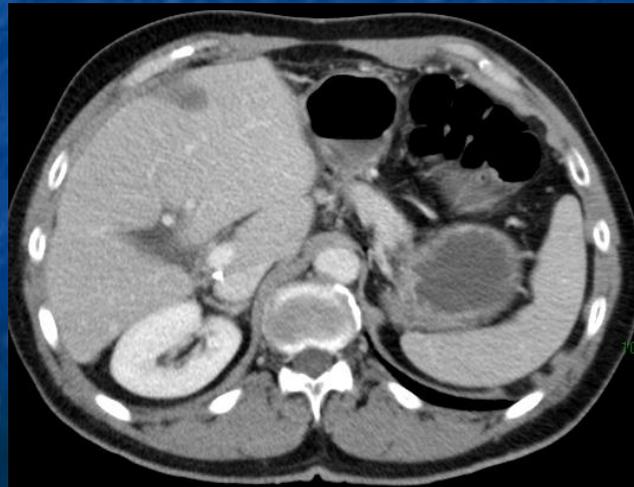


# RECIST est totalement inopérant dans...

- Les tumeurs cérébrales primitives comme les glioblastomes (définition)

# RECIST est totalement inopérant dans...

- Les traitements percutanés (la destruction du parenchyme aboutit à des lésions apparentes plus grosses que la tumeur d'origine)



# RECIST est totalement inopérant dans...

- Les tumeurs liquides (tumeur du sang circulant)

# RECIST est opérant avec difficultés dans...

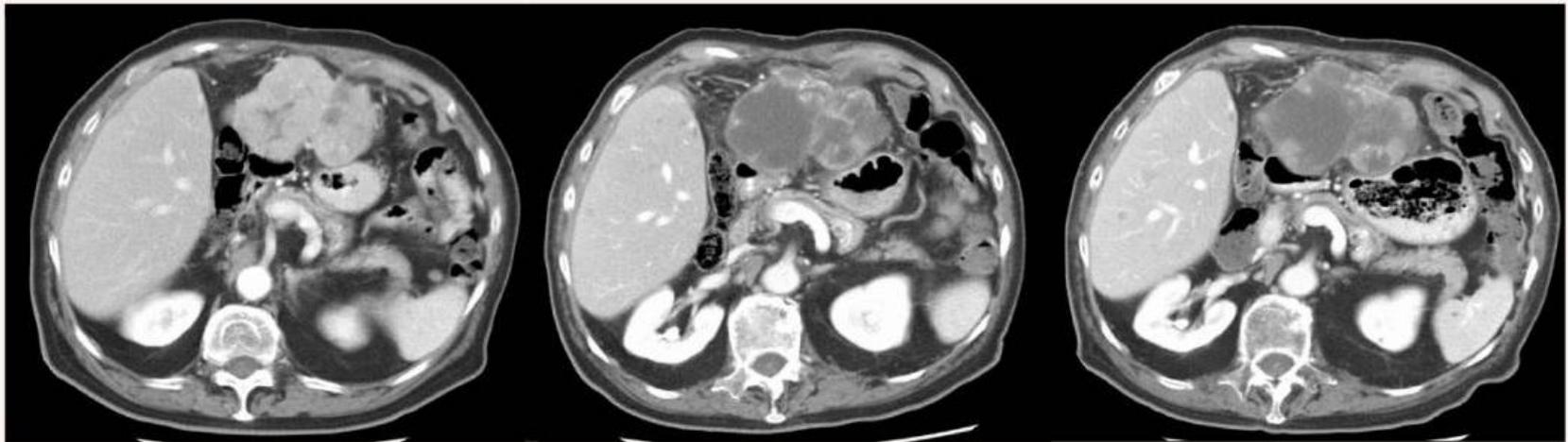
- Certaines tumeurs traitées par des thérapeutiques ciblées.
  - GIST, parfois CHC
  - Parce que ces tumeurs peuvent transitoirement augmenter de volume sur la première évaluation, en association avec une dévascularisation majeure

# CHC traité par Sorafenib (Nexavar®)

**BASELINE**

**FOLLOW-UP 1**

**FOLLOW-UP 2**



**Baseline**

**Follow-up 1  
2 months**

**Follow-up 2  
4 months**

Volume cm<sup>3</sup>

295

342

285

% Necrosis

2.09

53.07

51.03

Abou-Alfa GK, et al: *J Clin Oncol* 24:4293–4300, 2006

# De façon pragmatique

- Les critères RECIST ont raison sur le long terme
- Avoir un système unique d'évaluation pour la quasi-totalité des cancers est un avantage considérable
- Cette évaluation est facile à faire et donc reproductible
- Les difficultés pour évaluer la réponse ne sont pas un problème clinique majeur, car l'essentiel des examens d'imagerie a pour but de détecter la progression

# rôle de l'imagerie fonctionnelle aujourd'hui

- Études animales
- Phase I
- Phase II
- Phase III
- Phase IV
- Routine



# Imagerie fonctionnelle

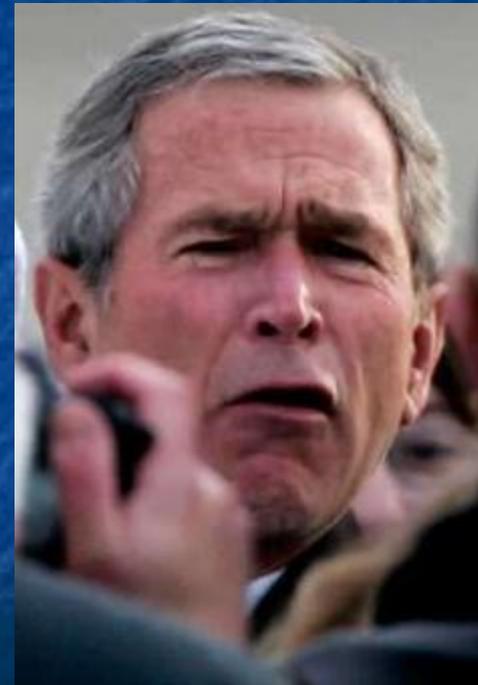
- À cause d'un manque de standardisation, et d'une validation encore incomplète, l'imagerie fonctionnelle ne se substituera pas aux critères de mesures dans les années à venir.
- Par contre, elle prendra une place essentielle :
  - Pour les études animales, les protocoles de phase I, peut-être certains protocoles de phase II
  - Pour l'évaluation de certaines tumeurs particulières, notamment sous thérapie ciblée.
  - Peut-être pour participer à une évaluation initiale du pronostic avant tout traitement
- Les critères de mesures et l'imagerie fonctionnelle sont plus complémentaires que concurrents

# Une idée courante

- Plusieurs patients d'évaluation, ça plombe une vac !

VRAI et FAUX

Une question d'organisation, mais...



# Une question d'organisation

- Les pré-requis
  - Connaître la date de Baseline, et avoir le résultat chiffré des évaluations précédentes, afin d'identifier le NADIR
  - Connaître le type de tumeur et le traitement
  - C'est-à-dire disposer du PPS...
- Avoir les bons outils de travail
  - Avoir pris soin de répertorier les images cibles (images-clés, planche film, référencement dans le CR...)
  - Avoir l'accès aux examens précédents autrement que sur un CD...
- Simplifier son compte rendu autour de deux infos...
  - Comment évoluent les cibles ?
  - Y a t'il des nouvelles lésions?
- Autrement ???

# Alertes Rouge et Grise +++

- **Alerte rouge** : événement inattendu, qui nécessite un traitement rapide voire très rapide
  - Découverte d' une épidurite
  - Découverte d' une embolie pulmonaire
- **Alerte grise** : événement inattendu nécessitant que la prise en charge sera adaptée
  - Découverte d' une récurrence chez un patient traité par adjuvant (quand est la consultation)
  - Détection d' un cancer (le patient est-il dans le circuit approprié)
  - Maladie intercurrente découverte fortuitement (orienter une prise en charge spécifique)
- Attention: le téléphone N' EST PAS un moyen de transmettre une information sécurisée. Ne pas oublier d' écrire dans le CR qu' une alerte a été déclenchée.

# résumé

1. Le meilleur indicateur de l'efficacité d'un traitement est le temps à progression (survie sans progression, survie sans récurrence)
2. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique se fait par comparaison avec Baseline (**Réponse**) and Nadir (**Progression**)
3. La détermination de la progression est de loin le point le plus important
4. Les limites de RECIST doivent être connues, mais ne signifient pas que ces critères sont inutiles
5. L'imagerie fonctionnelle viendra en complément et non en remplacement