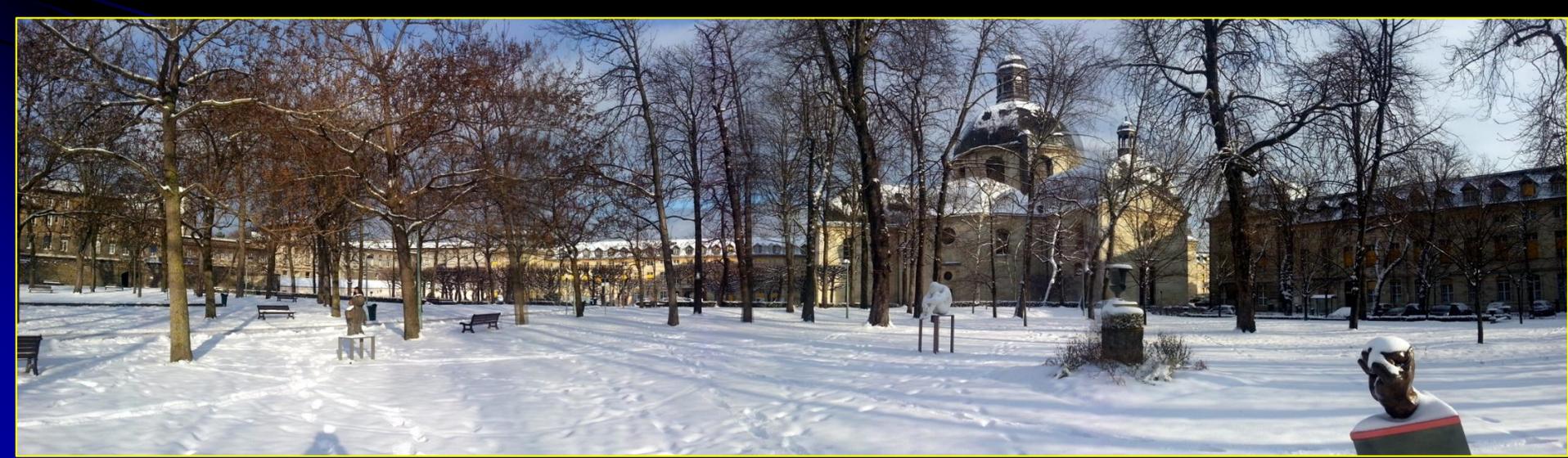


# RECIIST

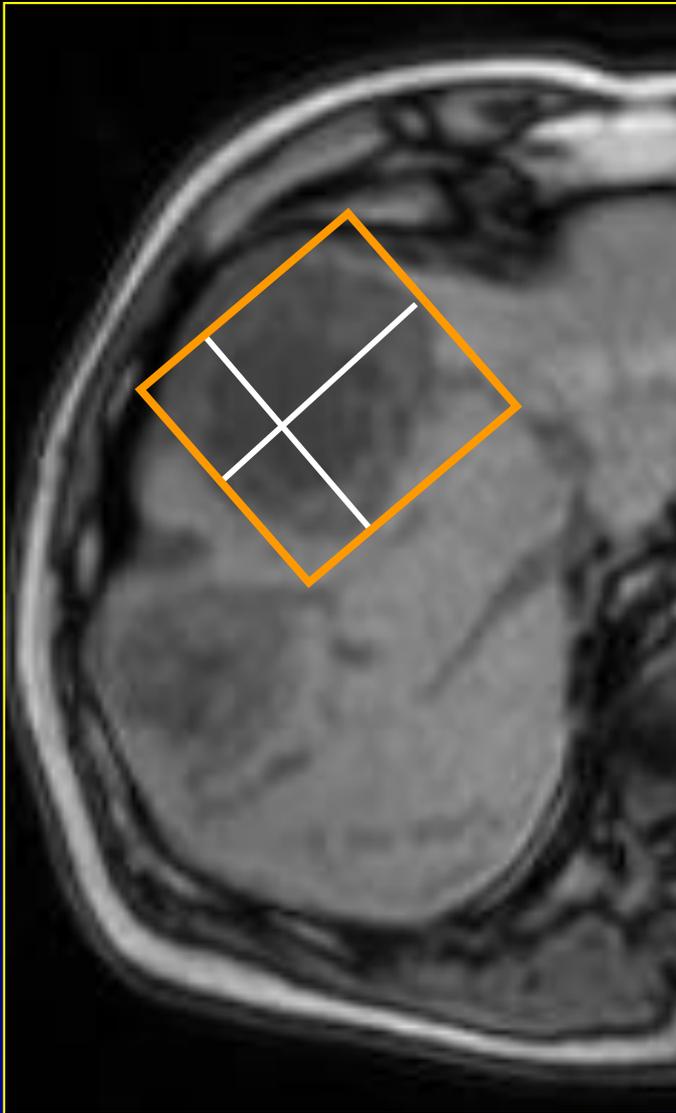
Olivier Lucidarme  
Pitié Salpêtrière - UPMC  
Paris France



# Mesure objective de la réponse tumorale

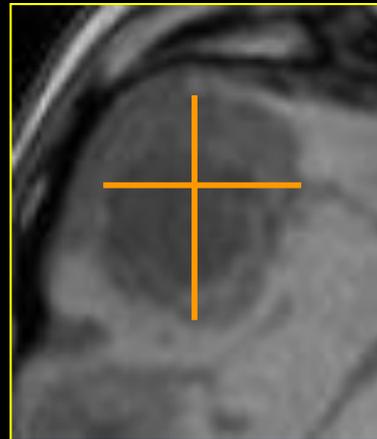
- Mots clés:
    - **Fiabilité**
    - **Reproductibilité**
    - **Faisabilité**
  - Critères de mesure:
    - 1981 : Critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) <sup>1</sup>
    - 2000 : Response evaluation Criteria in Solid tumor (RECIST) <sup>2</sup>
    - 2009 : RECIST 1.1
- 

# Critères OMS (rappel)

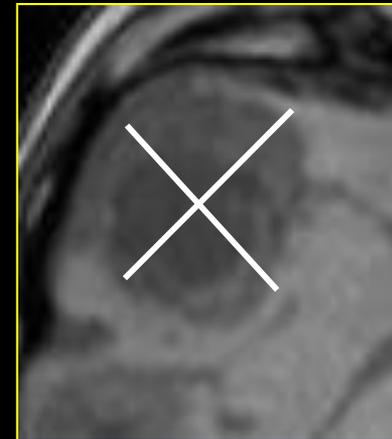


- Mesure bi-dimensionnelle :
  - Surface du rectangle dans lequel s'inscrit la lésion
  - Somme des surfaces des rectangles couvrant les lésions
- Mais :
  - Définition imprécise de lésions cibles source d'imprécision
  - Grande variabilité interobservateur

Obs 1  
32 x 25 mm = 800 mm<sup>2</sup>



Obs 2  
30 x 22 mm = 660 mm<sup>2</sup>

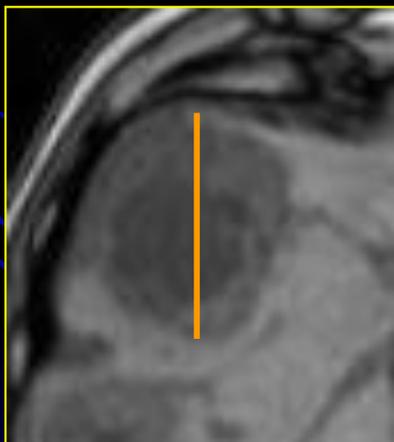


$\Delta = 21\%$

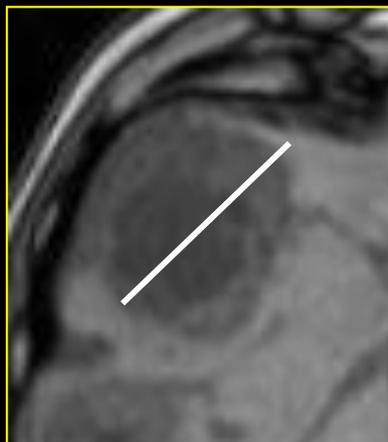
# RECIST / RECIST 1.1

- Nécessité de résoudre les insuffisances des critères OMS par la définition de critères d'évaluation
  - plus simples
  - plus reproductibles
  - mieux définis
- Innovations
  - une seule dimension = somme des plus grand diamètres
  - Définition des lésions mesurables et non mesurables, Cibles et non cibles

Obs 1 : 32 mm

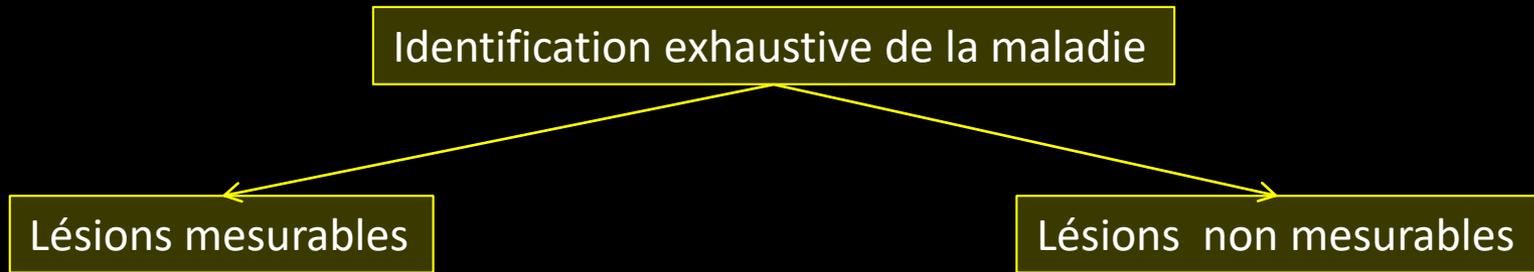


Obs 2 : 30 mm



$$\Delta = 6\%$$

# Démarche RECIST à la Baseline



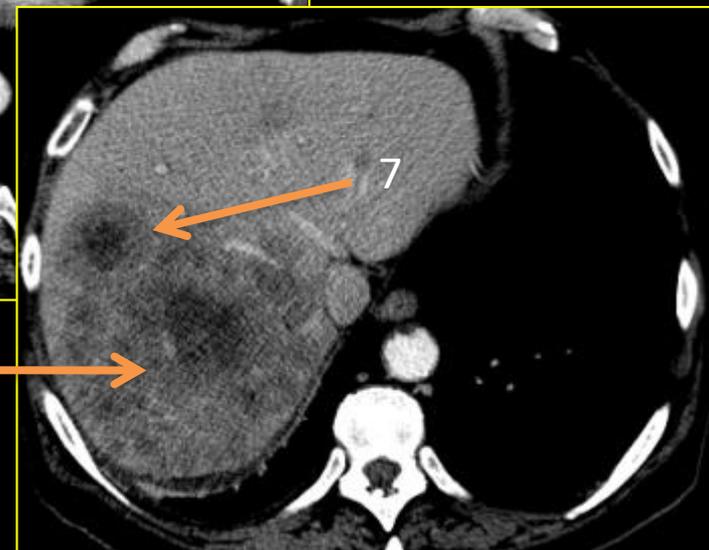
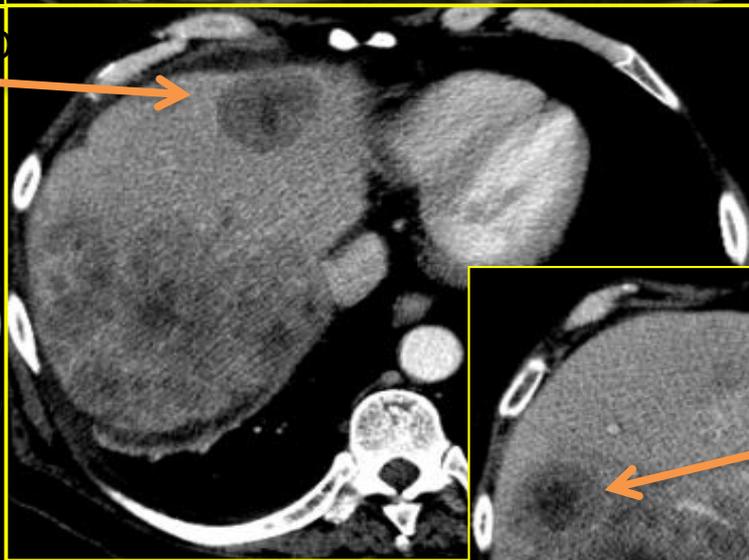
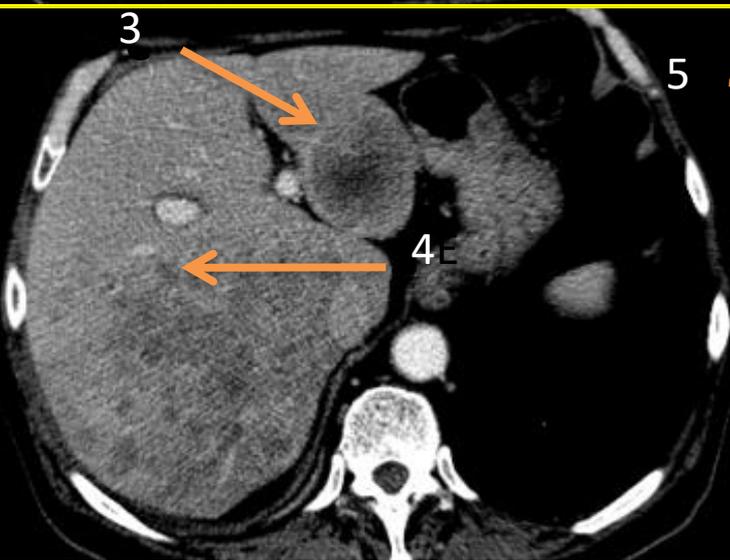
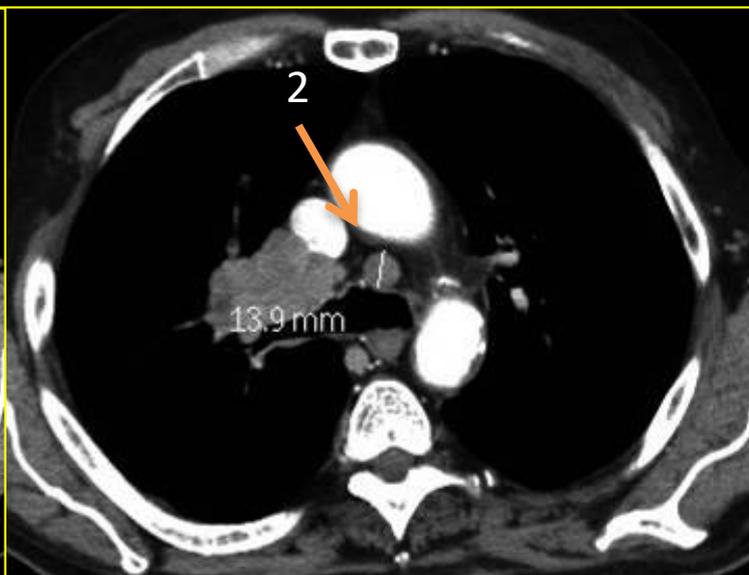
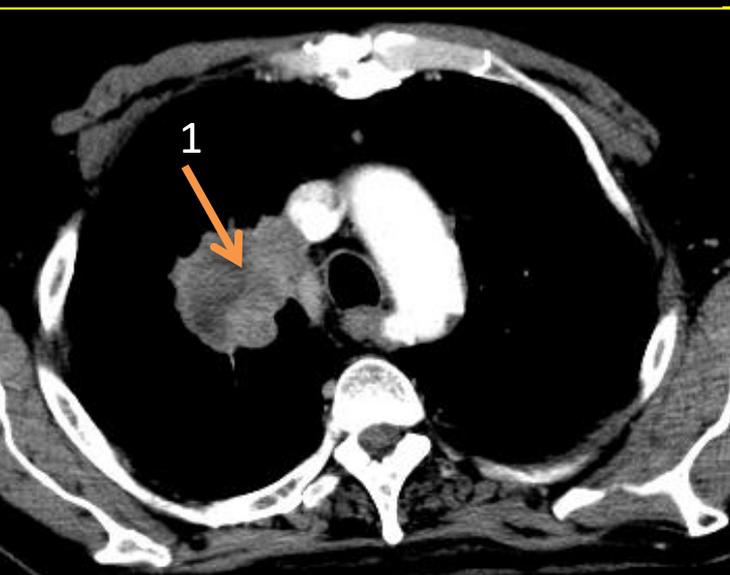
# Lésions mesurables

- Qui peut être précisément mesurée dans au moins une direction
- Dont le plus grand diamètre doit être au moins égal à 10 mm lors de l'examen de référence

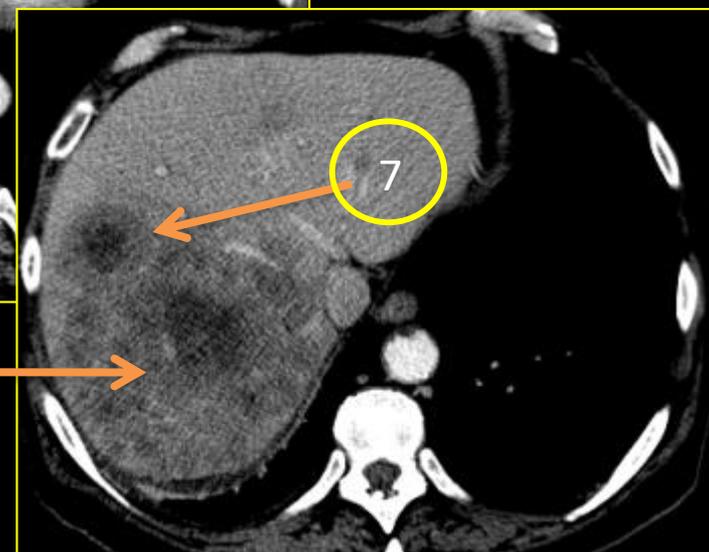
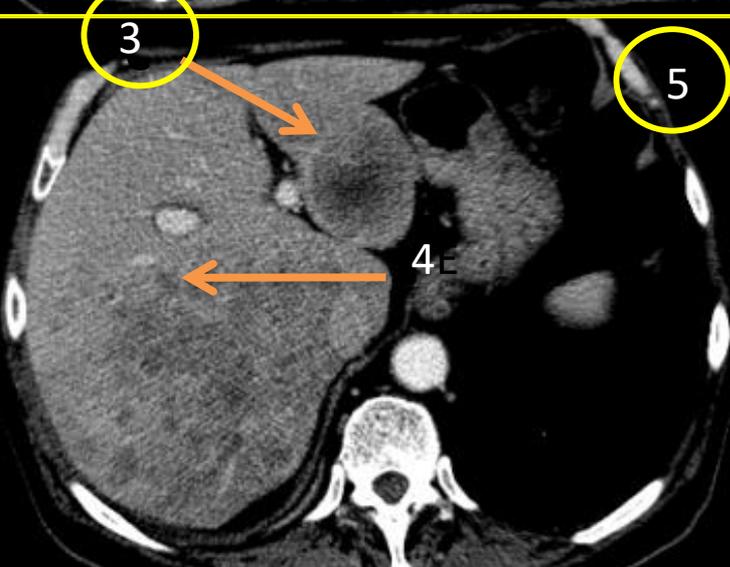
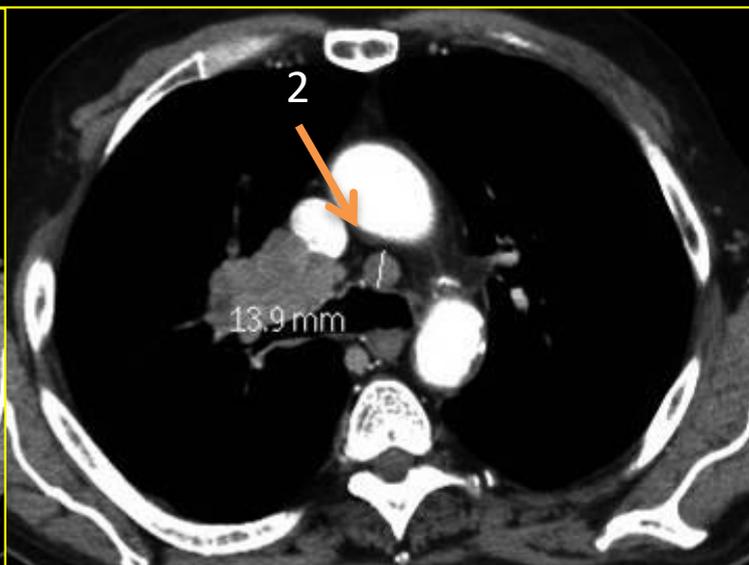
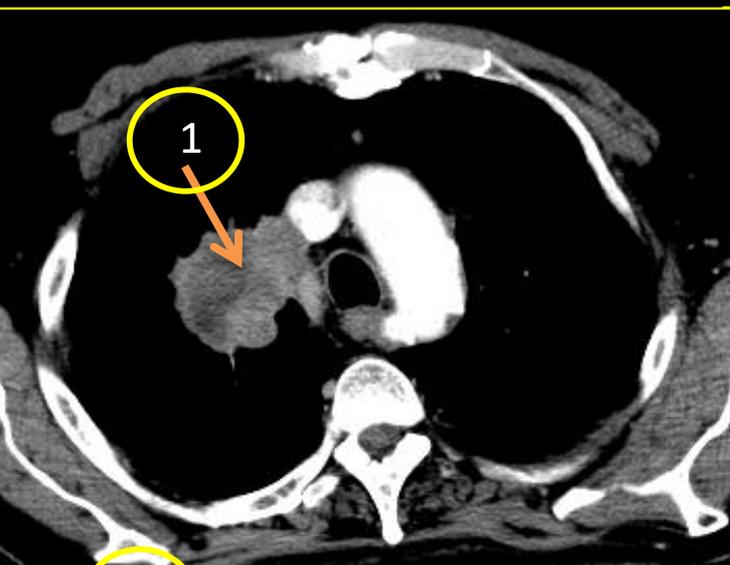
## Pour les ganglions :

- Dont le petit diamètre doit être au moins égal à 15 mm lors de l'examen de référence



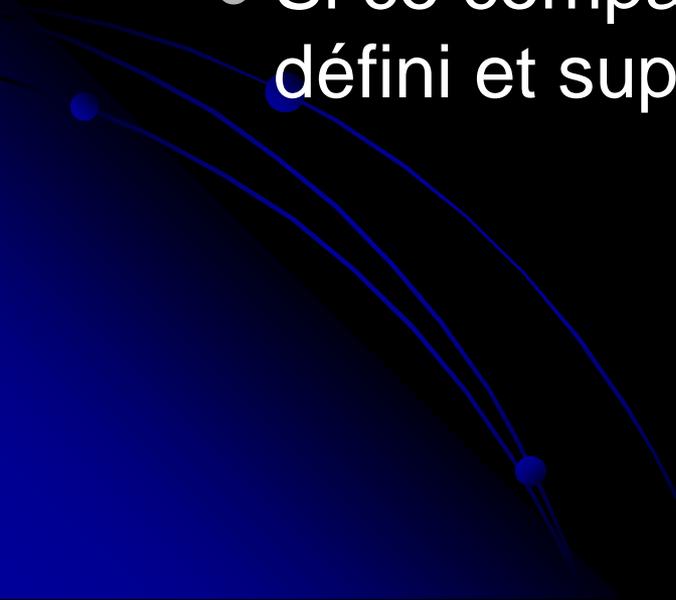


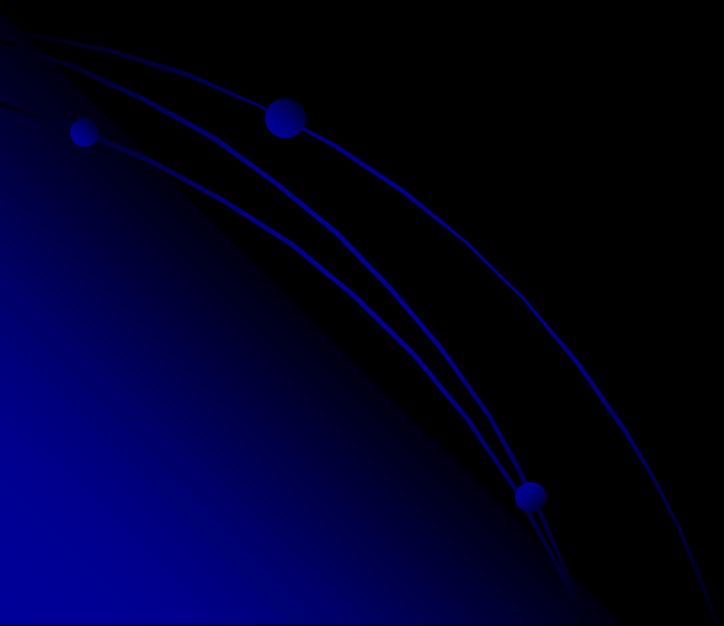
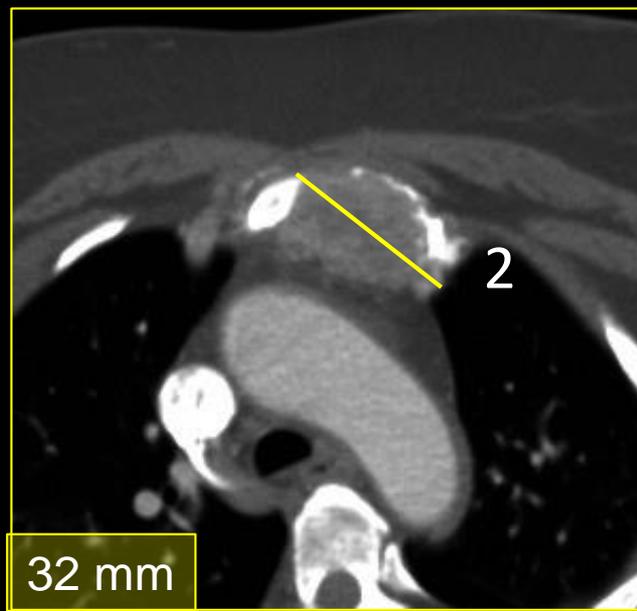
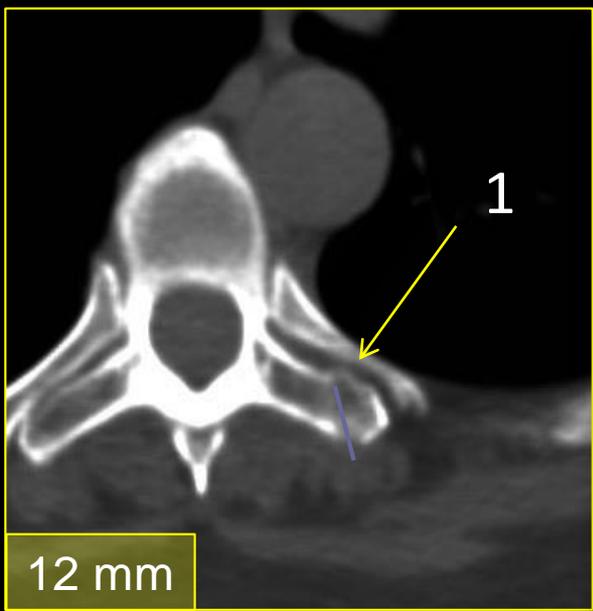
Q1 Quelles sont les lésions mesurables ?



Q1 Quelles sont les lésions mesurables ?

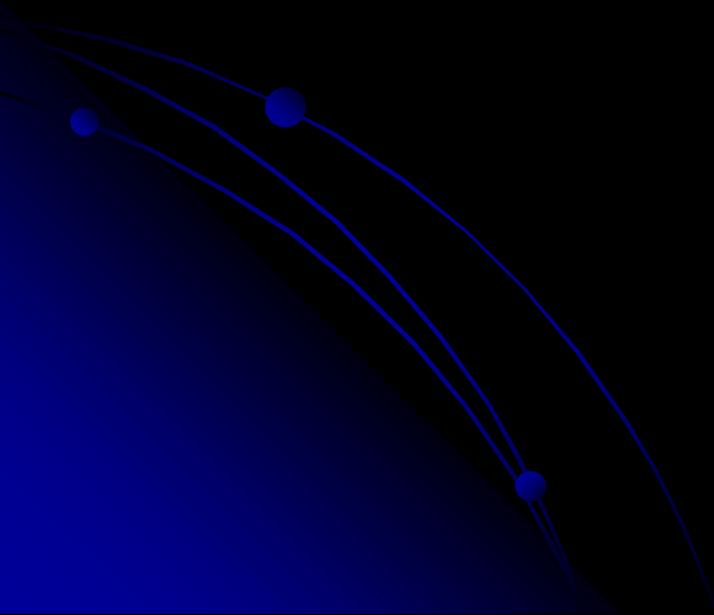
# Lésions mesurables

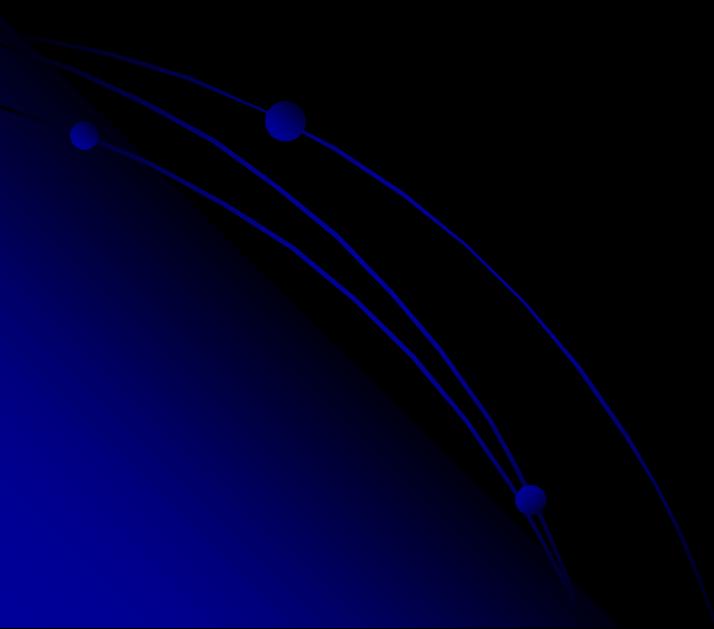
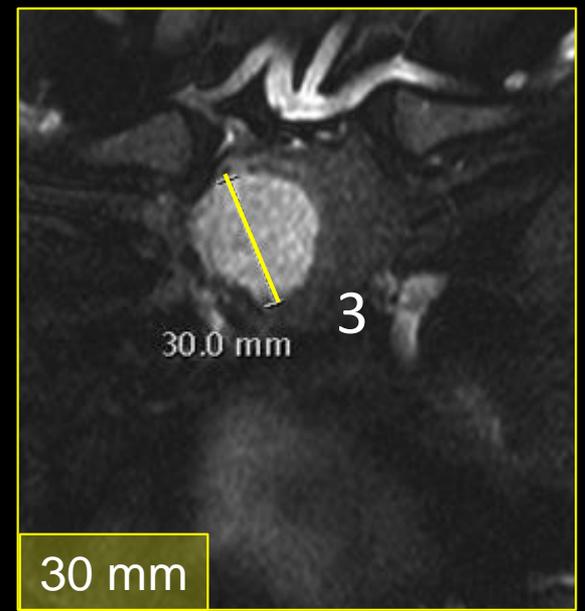
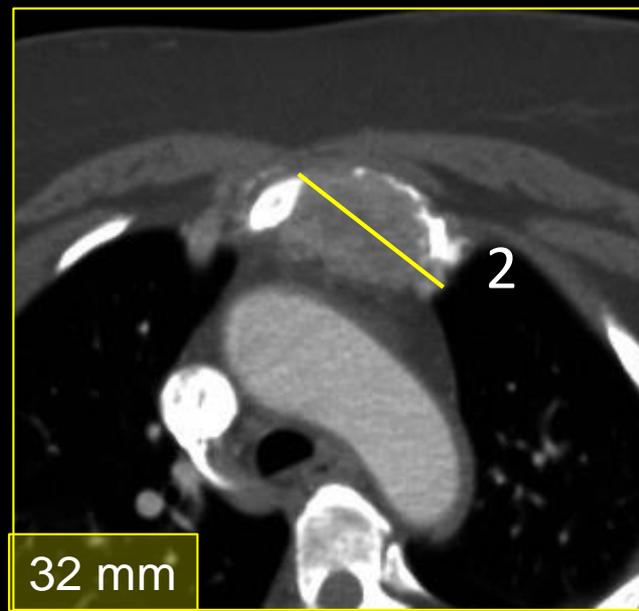
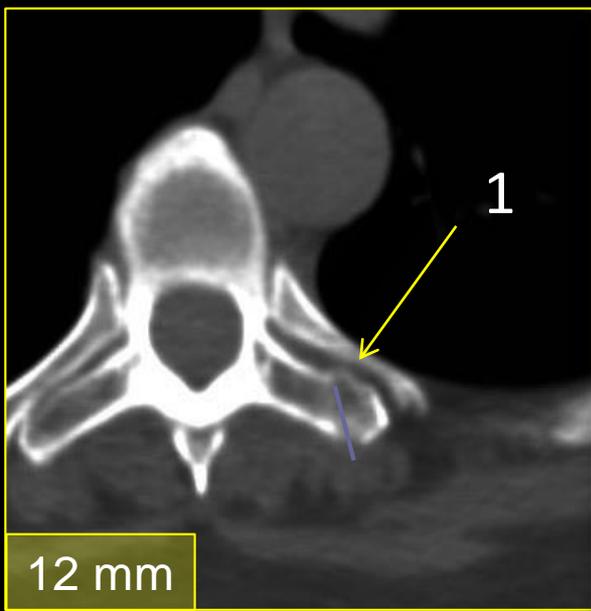
- Cas particulier
    - Les lésions osseuses sont non mesurables
    - SAUF les lésions comportant un compartiment tissulaire identifiable et,
    - Si ce compartiment tissulaire est nettement défini et supérieur à 10 mm
- 



# Lésions mesurables

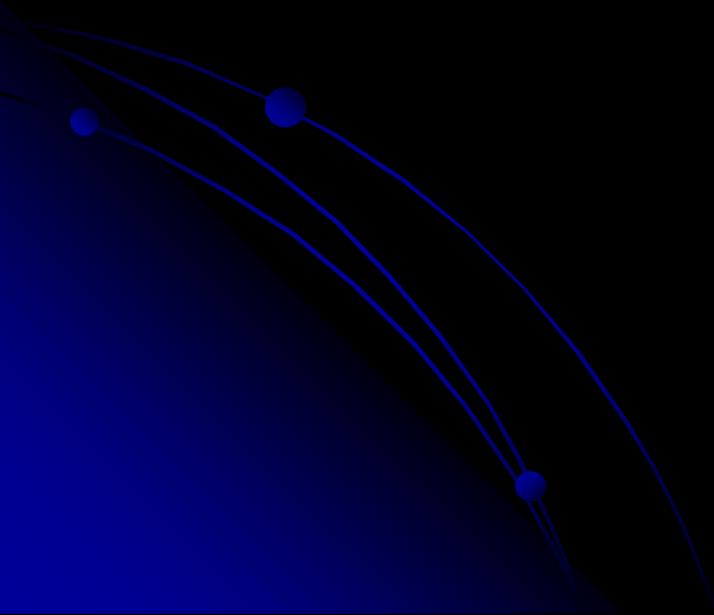
- La lésion doit être mesurée dans le plan d'acquisition (et non pas dans un plan reconstruit)
  - Plan axial pour le scanner
  - Plan axial, coronal ou sagittal pour l'IRM





# Lésions mesurables

- L'échographie n'est pas une technique reconnue pour mesurer les lésions selon RECIST



# Les lésions non mesurables

Toutes les lésions dont le plus grand diamètre est inférieur à 10 mm ou les lésions réellement non mesurables (contours mal définis)

Et les ganglions dont le petit diamètre se situe entre 10 et 15 mm

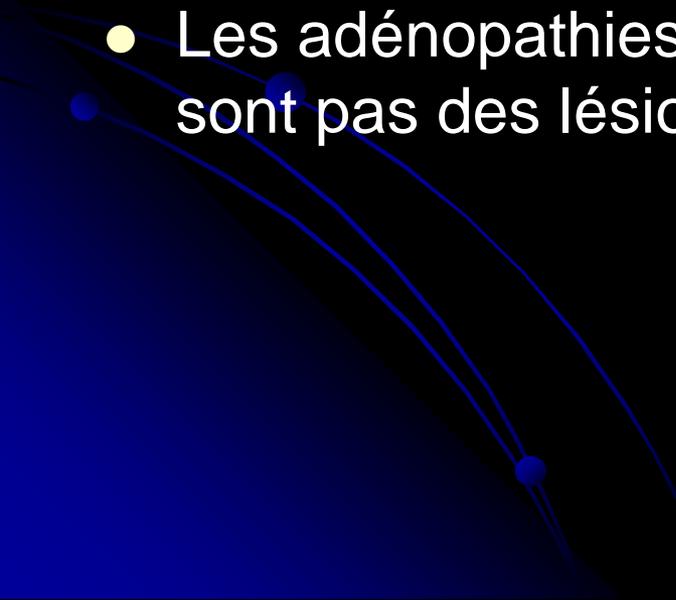


# Les lésions non mesurables

## Cas particulier

1. **Les lésions osseuses** sont non mesurables SAUF les lésions comportant un compartiment tissulaire identifiable et, si ce compartiment tissulaire est nettement défini et supérieur à 10 mm.
2. **Les lésions kystiques**: si possible éviter de les sélectionner. Préférer une lésion solide.
3. **Les lésions situées dans un territoire antérieurement irradié** sont considérées comme non mesurables SAUF s'il est démontrable qu'elles sont en progression

# Focus sur les Adénopathies (RECIST 1.1)

- Pour être considérée pathologique et mesurable un ganglion lymphatique doit être  **$\geq 15$  mm dans son petit diamètre.**
  - Les adénopathies dont le petit diamètre est compris entre **10 et 15 mm** sont des lésions non mesurables
  - Les adénopathies dont le petit diamètre **est  $<10$  mm** ne sont pas des lésions.
- 

# Etape 1

*Plus souple si pas dans un essai*



5 lésions  
Max 2 par organe



Le reste

# Etape 2

Lésions mesurables



Toutes sauf au maximum 5

Lésions non mesurables

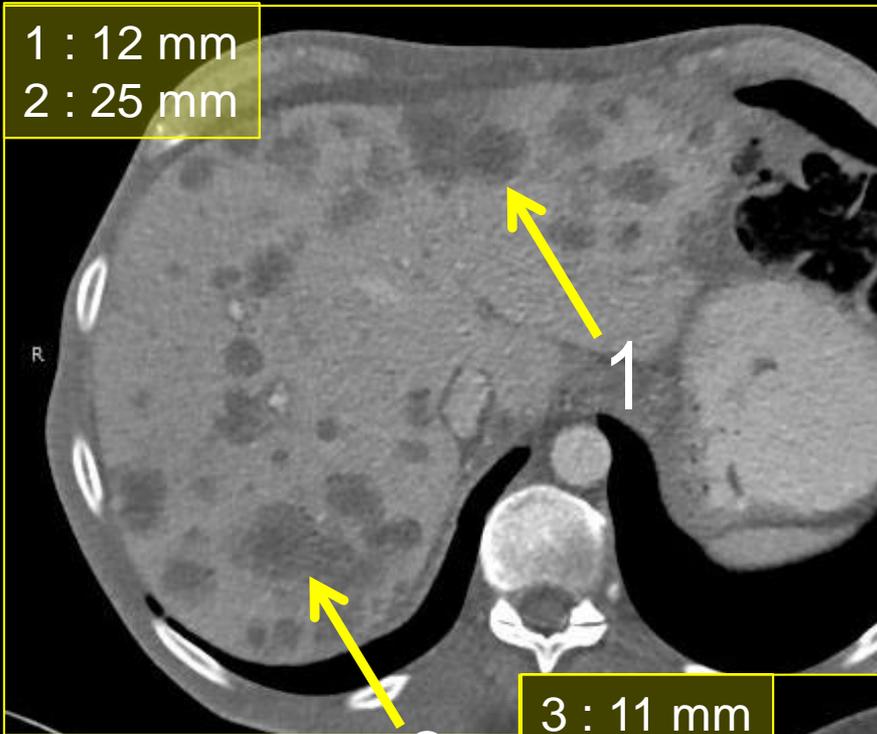


Toutes

Lésions non Cibles



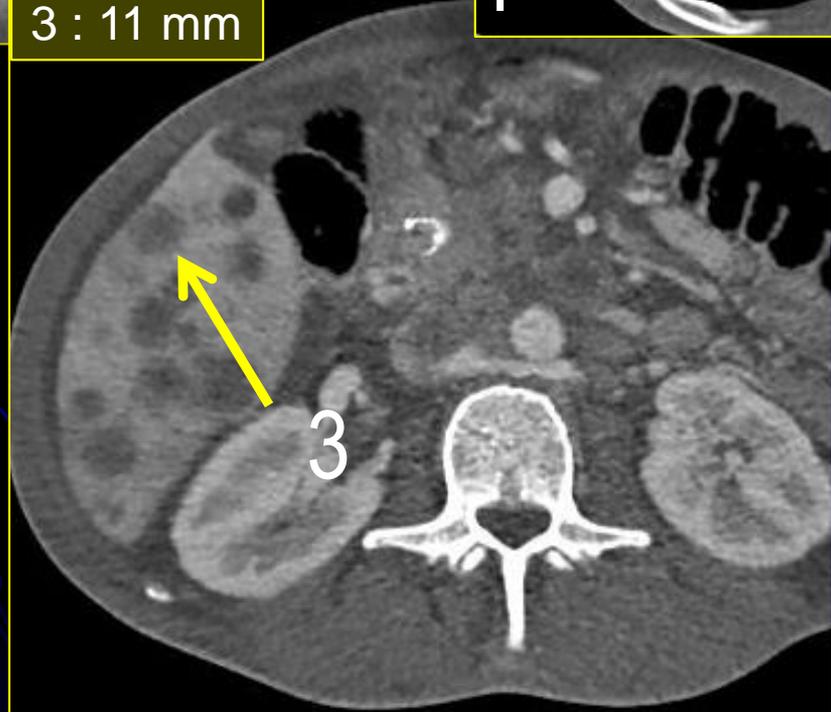
1 : 12 mm  
2 : 25 mm



4 : 15 mm  
5 : 17 mm

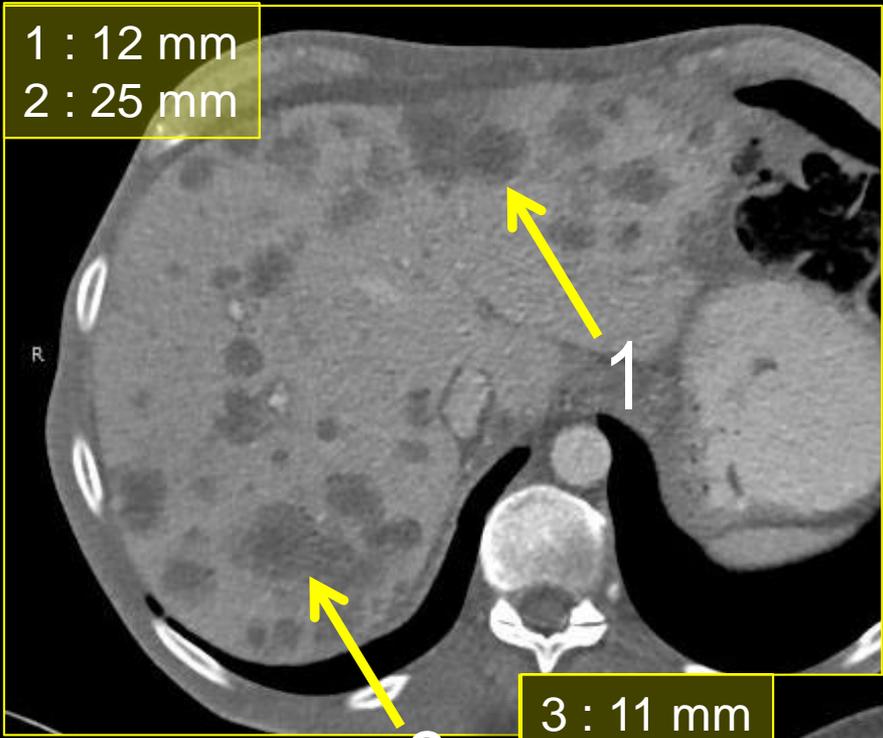


3 : 11 mm

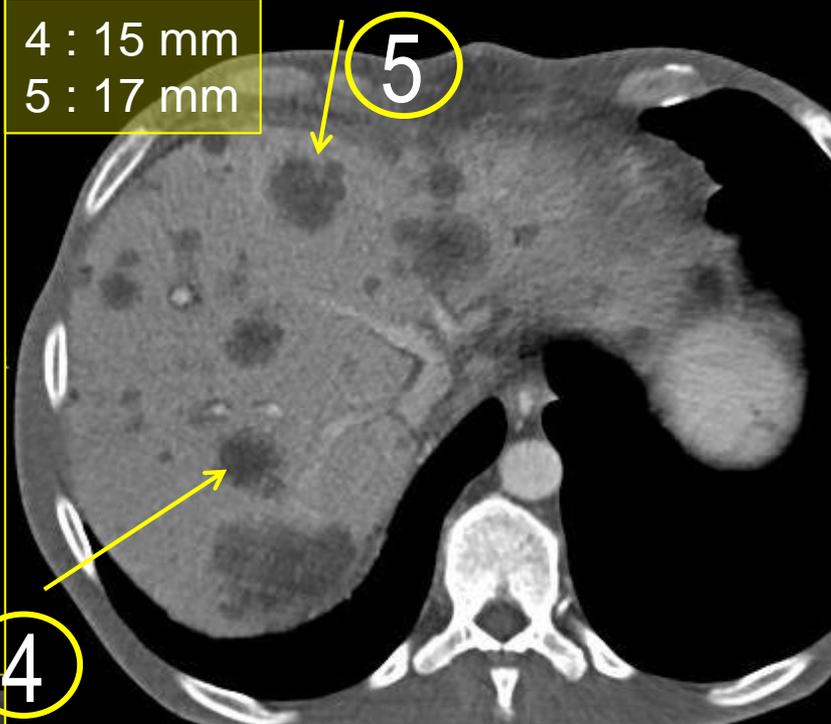


Q4 : Quelles  
lésion cibles  
choisir ?

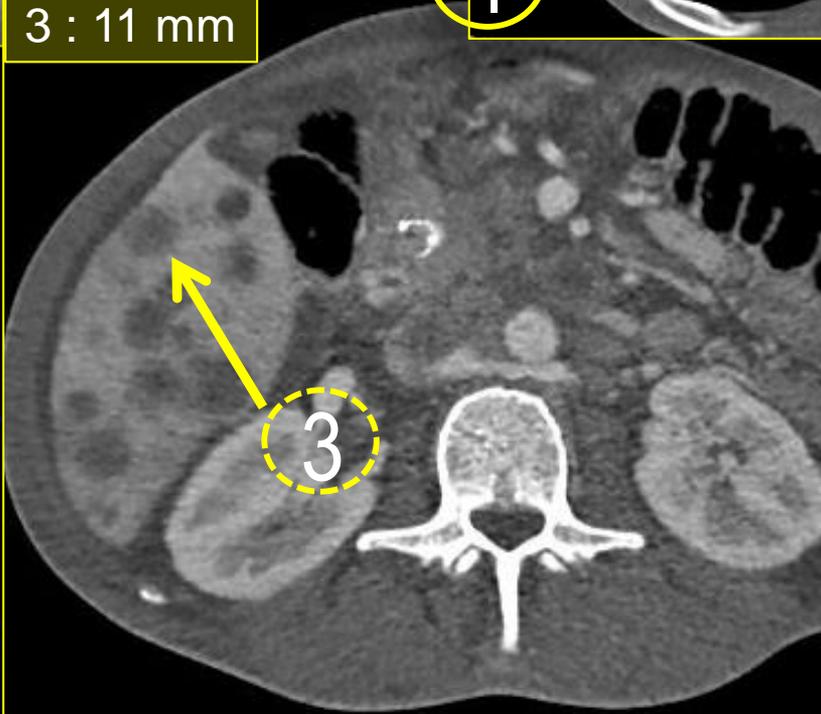
1 : 12 mm  
2 : 25 mm



4 : 15 mm  
5 : 17 mm



3 : 11 mm



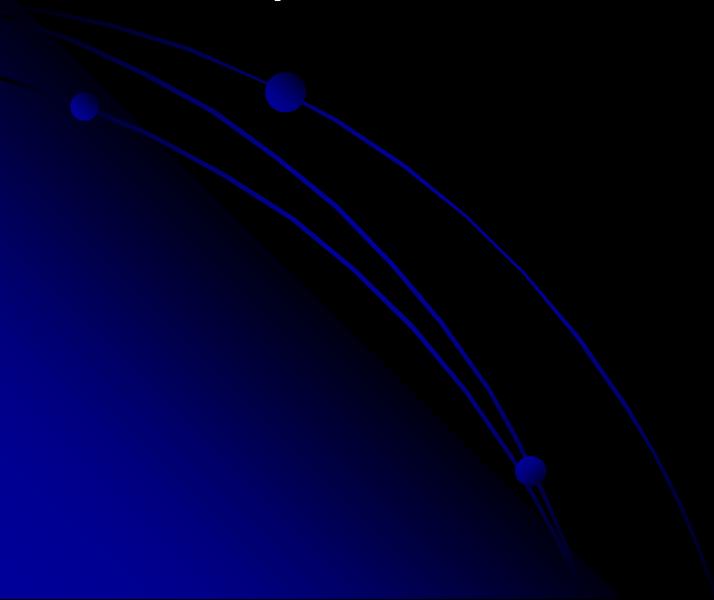
Q4 : Quelles  
lésion cibles  
choisir ?

# Choix des lésions cibles

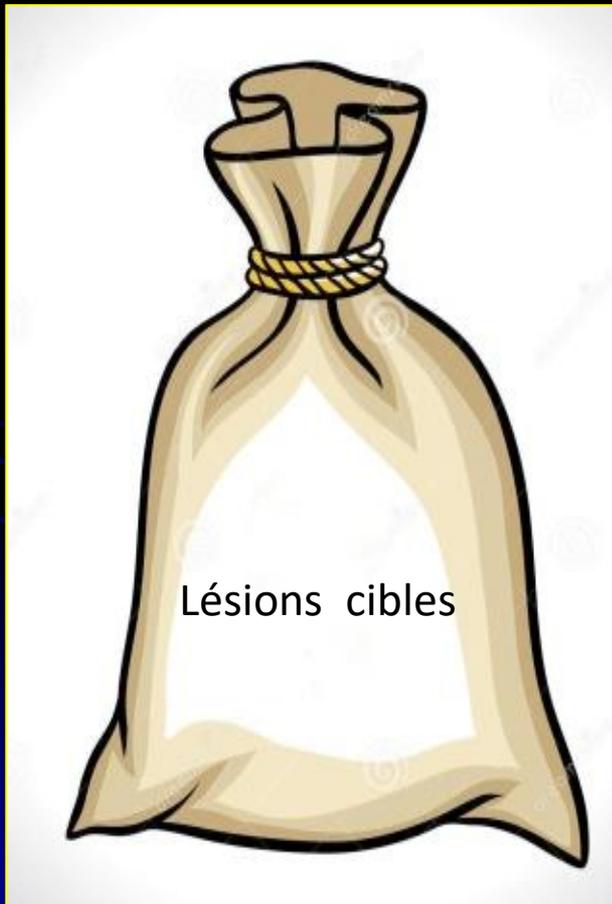
- Lésion mesurable
- Facile à reconnaître sur des examens successifs
- Eviter si possible le risque que la lésion
  - devienne  $< 10$  mm
  - fusionne avec d'autres
- Eviter si possible les ganglions

## Si le plus grand diamètre d'une lésion cible devient inférieur à 10 mm au cours du traitement

- 1) La lésion doit être mesurée autant que faire se peut tant qu'elle est visible
- 2) Si elle reste visible mais vraiment difficile à mesurer son plus grand diamètre est fixée à 5 mm
- 3) Elle est mise à zero si le radiologue considère qu'elle a disparu



# Fin d'étude de la baseline



# Examens de suivi



Etape 1 : evolution  
"objective" de la  
somme des plus  
grands diamètre des  
lésions cibles

Etape 3 : Recherche  
de nouvelles lésions

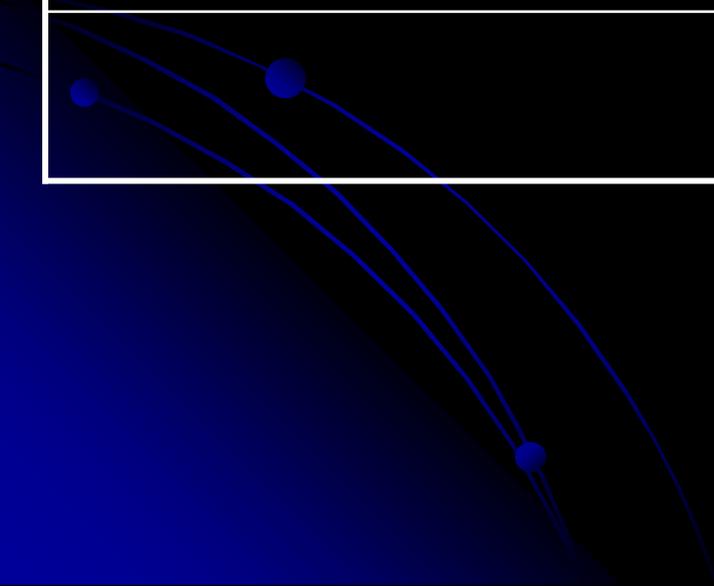


Etape 2 : evolution  
"subjective" des  
lésions non cibles

# Etape 1

## Réponse tumorale objective sur les lésions cibles

Réponse	RECIST 1.1
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (y compris les non cibles) et retour à un petit axe <10mm pour les adénopathies



# Etape 1

## Réponse tumorale objective sur les lésions cibles

Réponse	RECIST 1.1
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (y compris les non cibles) et retour à un petit axe <10mm pour les adénopathies
Maladie progressive (MP)	Augmentation <b>de 20% ou plus</b> des lésions cibles en prenant comme réf. <b>l'examen ayant la plus petite somme depuis le début du traitement (Nadir)</b> ou apparition de nouvelle(s) lésion(s)

# Etape 1

## Réponse tumorale objective sur les lésions cibles

Réponse	RECIST 1.1
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (y compris les non cibles) et retour à un petit axe <10mm pour les adénopathies
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au <b>moins 30%</b> des lésions cibles en prenant comme référence l'examen initial
Maladie progressive (MP)	Augmentation <b>de 20% ou plus</b> des lésions cibles en prenant comme réf. <b>l'examen ayant la plus petite somme depuis le début du traitement (Nadir)</b> ou apparition de nouvelle(s) lésion(s)

# Etape 1

## Réponse tumorale objective sur les lésions cibles

Réponse	RECIST 1.1
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (y compris les non cibles) et retour à un petit axe <10mm pour les adénopathies
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au <b>moins 30%</b> des lésions cibles en prenant comme référence l'examen initial
Maladie stable (MS)	Ni réponse ni progression
Maladie progressive (MP)	Augmentation <b>de 20% ou plus</b> des lésions cibles en prenant comme réf. <b>l'examen ayant la plus petite somme depuis le début du traitement (Nadir)</b> ou apparition de nouvelle(s) lésion(s)

27/04/12

Baseline

Q5

Une seule lésion cible unique cancer du colon. Pas de lésion non cible.



10 mm

7/09/12

C4



14 mm

- 1) Maladie stable
- 2) Maladie progressive
- 3) réponse partielle
- 4) Non évaluable car une seule lésion
- 5) Non évaluable car lésion non cible

27/04/12

Baseline

Q5

Une seule lésion cible unique cancer du colon. Pas de lésion non cible.



MP seulement si la somme augmente de plus de 5mm en valeur absolue

7/09/12

C4

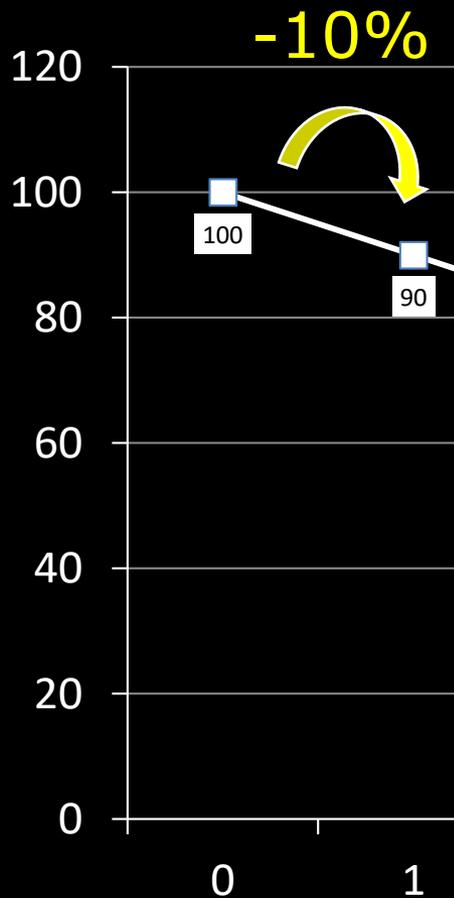


14 mm

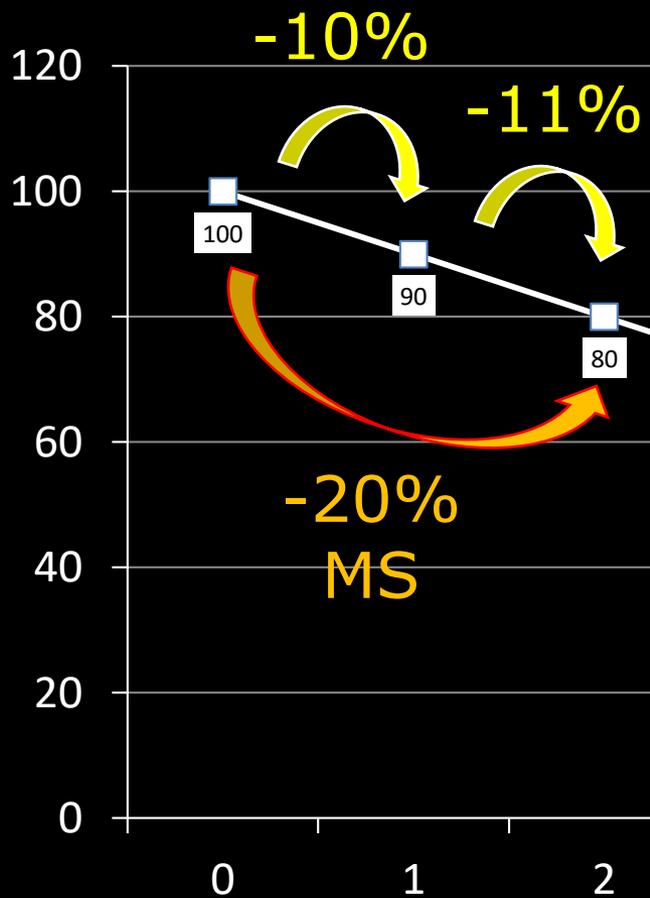
10 mm

- 1) Maladie stable
- 2) Maladie progressive
- 3) réponse partielle
- 4) Non évaluable car une seule lésion
- 5) Non évaluable car lésion non cible

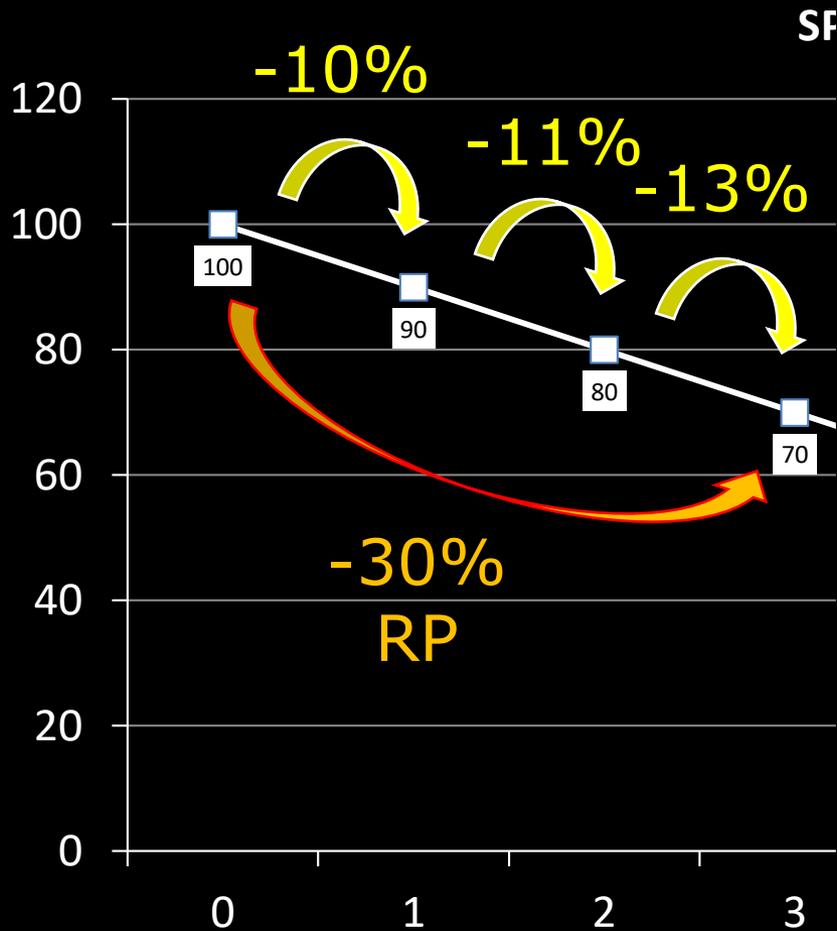
# Réponse des lésions cibles



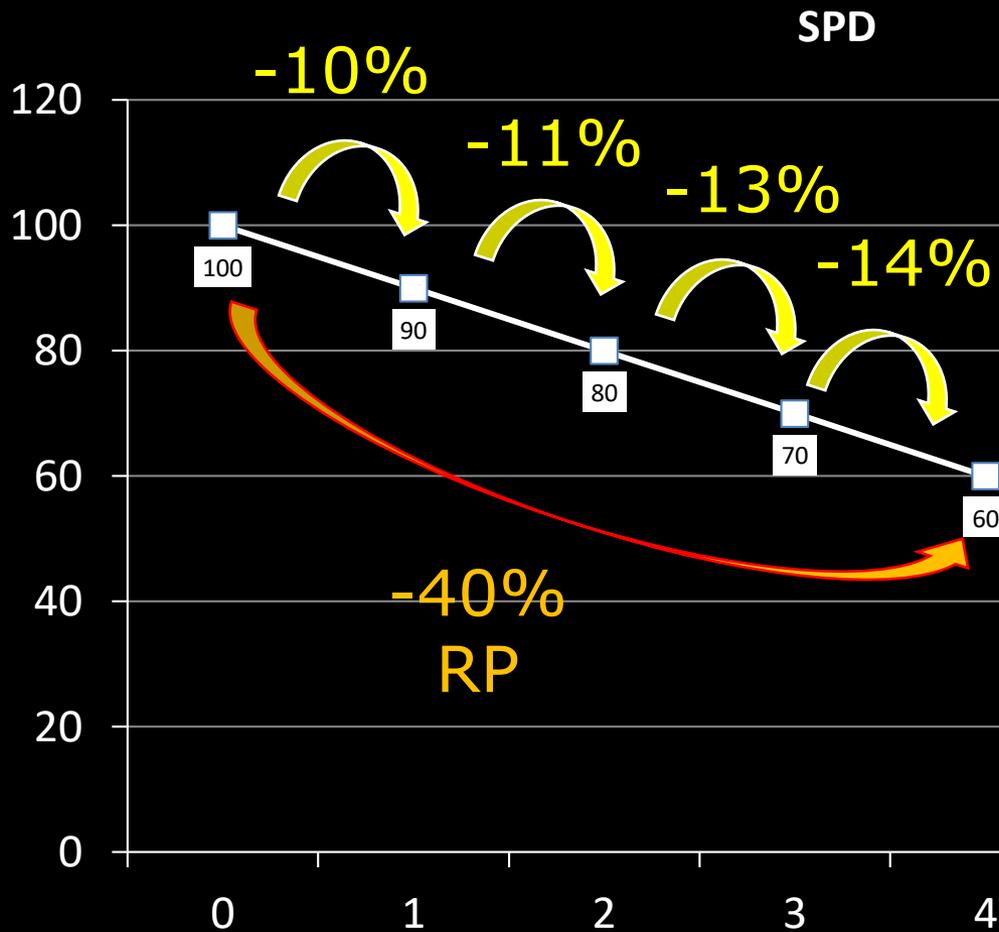
# Réponse des lésions cibles



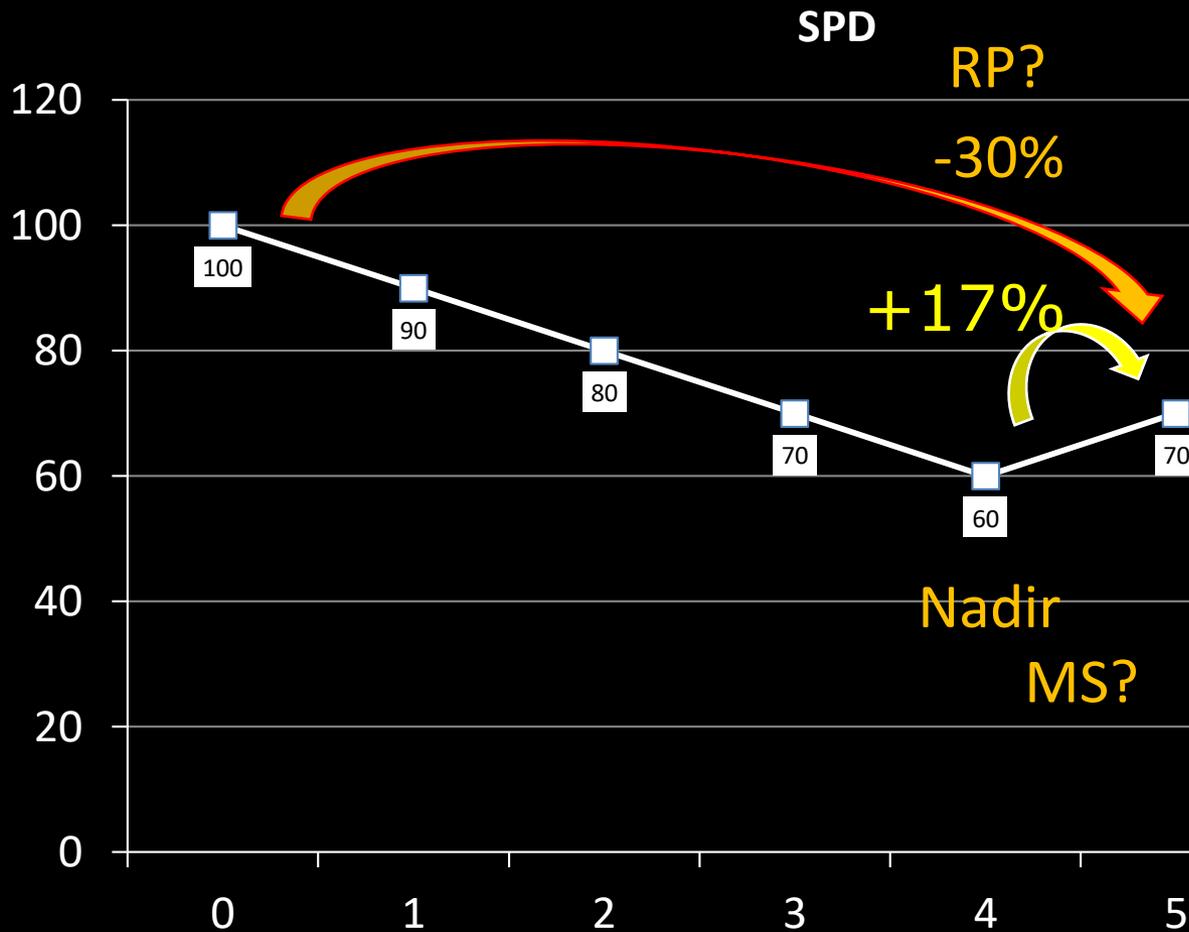
# Réponse des lésions cibles



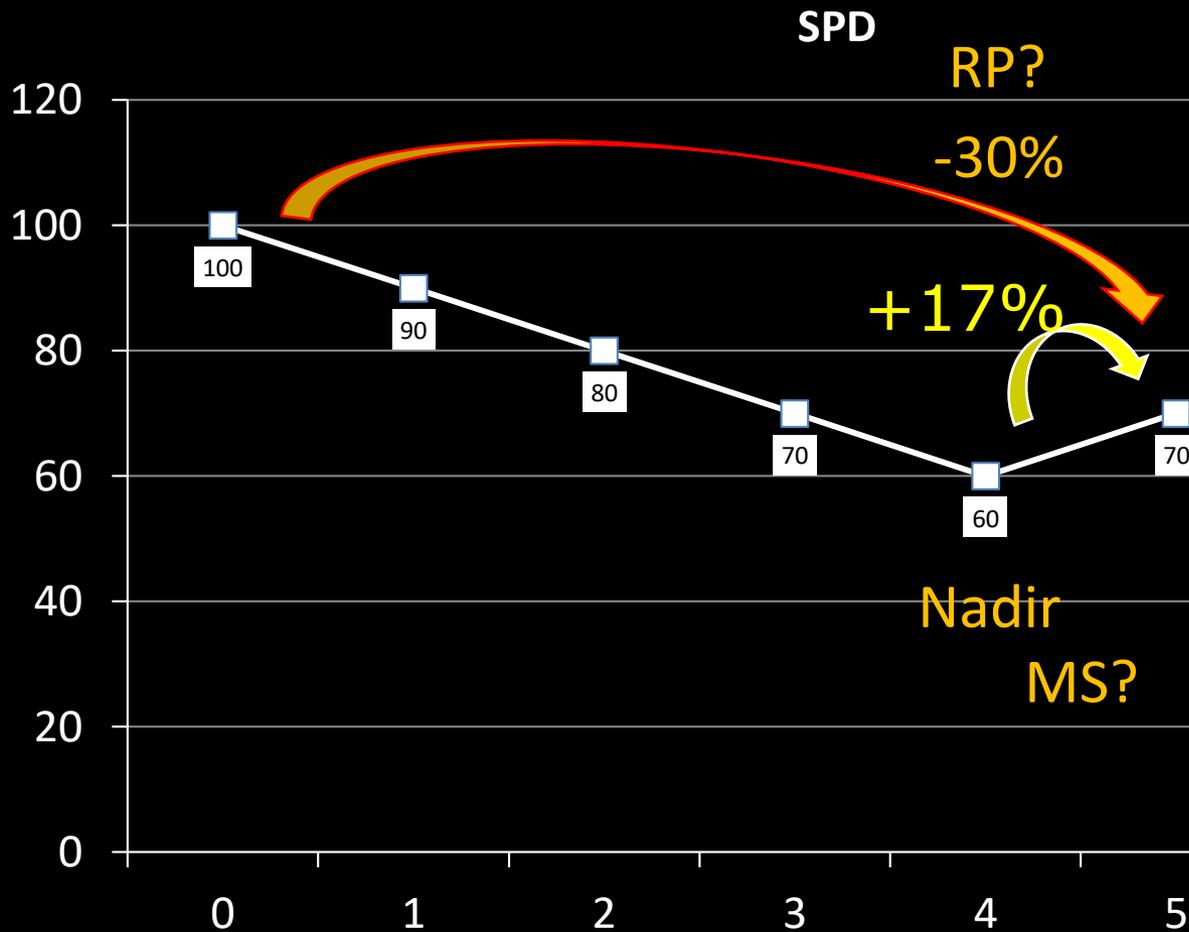
# Réponse des lésions cibles



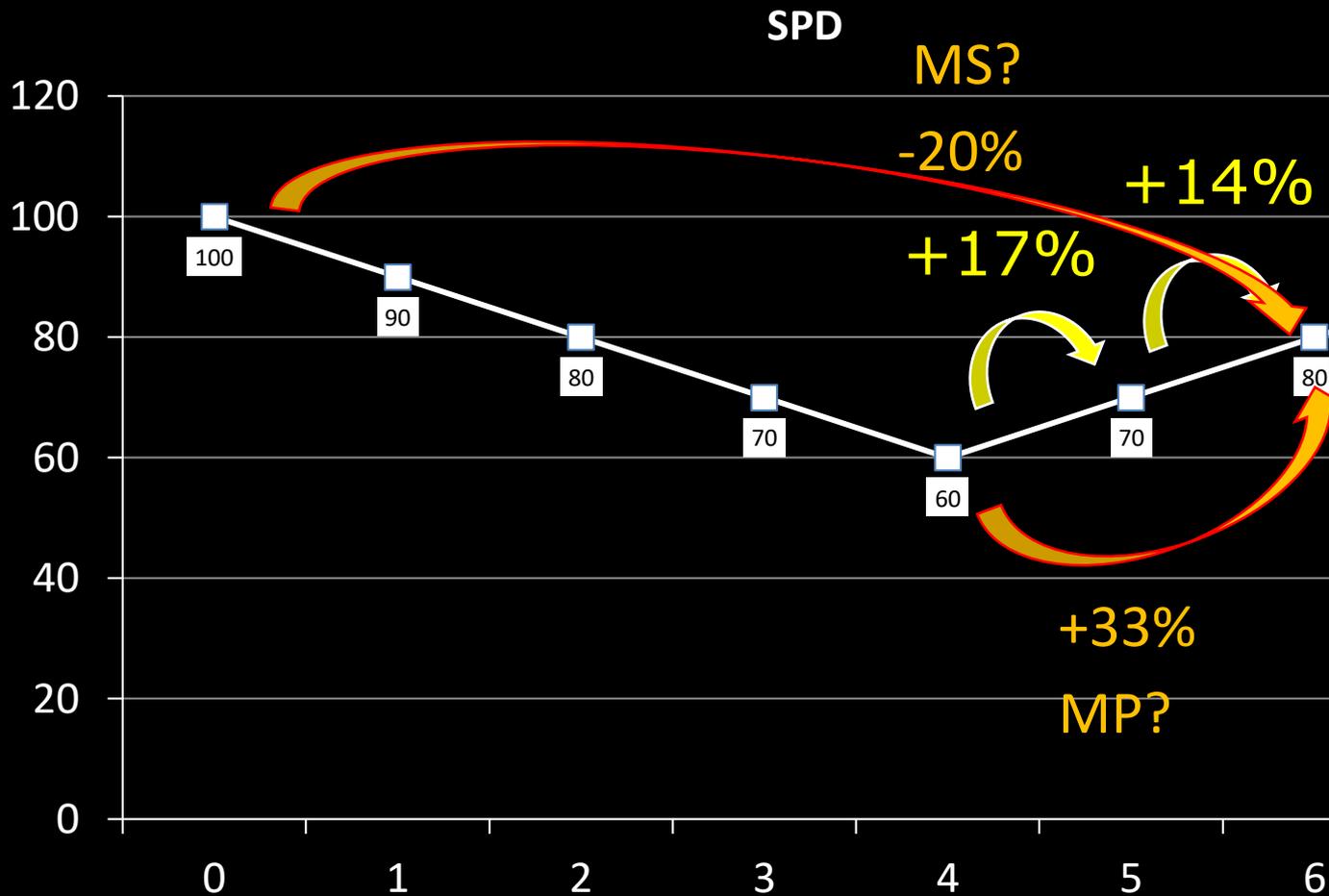
# Progression des lésions cibles



# Progression des lésions cibles



# Progression des lésions cibles



## Etape 2

### Réponse tumorale sur les lésions NON cibles

Réponse	RECIST 1.1
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (y compris les cibles). Normalisation des marqueurs tumoraux et aucune adénopathie >10mm de petit axe

## Etape 2

### Réponse tumorale sur les lésions NON cibles

Réponse	RECIST 1.1
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (y compris les cibles). Normalisation des marqueurs tumoraux et aucune adénopathie >10mm de petit axe
Maladie progressive (MP)	Progression <b>non équivoque</b> des lésions non cibles ou apparition d'au moins une nouvelle lésion

# Etape 2

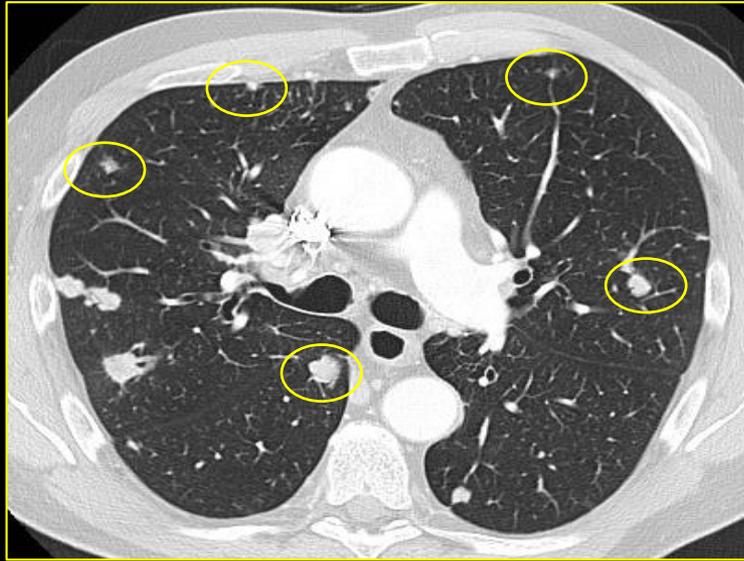
## Réponse tumorale sur les lésions NON cibles

Réponse	RECIST 1.1
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (y compris les cibles). Normalisation des marqueurs tumoraux et aucune adénopathie >10mm de petit axe
Non RC Non MP	Persistance d'au moins une lésion non cible, et/ou marqueurs tumoraux élevés
Maladie progressive (MP)	Progression <b>non équivoque</b> des lésions non cibles ou apparition d'au moins une nouvelle lésion

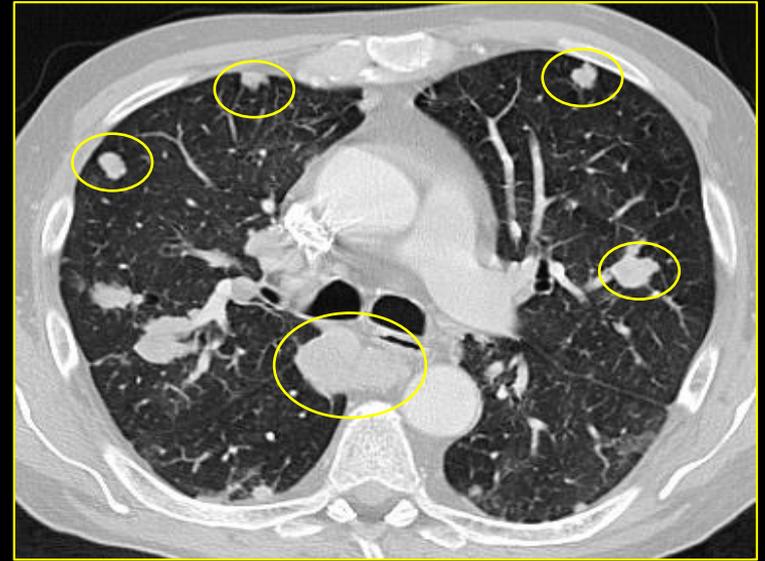
### Comment est définie une progression non équivoque?

- 1) Une augmentation modeste de la taille d'une ou de quelques lésion non cible n'est pas suffisante pour classer le patient en MP
- 2) En théorie une augmentation de 20% de diamètre d'une sphère correspond à une augmentation de volume de 73%. On peut définir une croissance non équivoque comme étant un équivalent de croissance en volume tumoral des lésions non cibles de +75%
- 3) La progression d'un épanchement ne compte pas

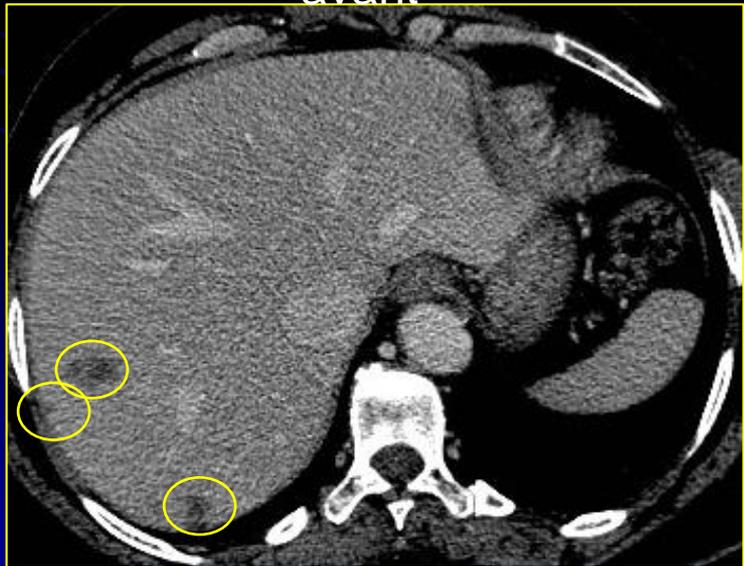
# Progression non équivoque



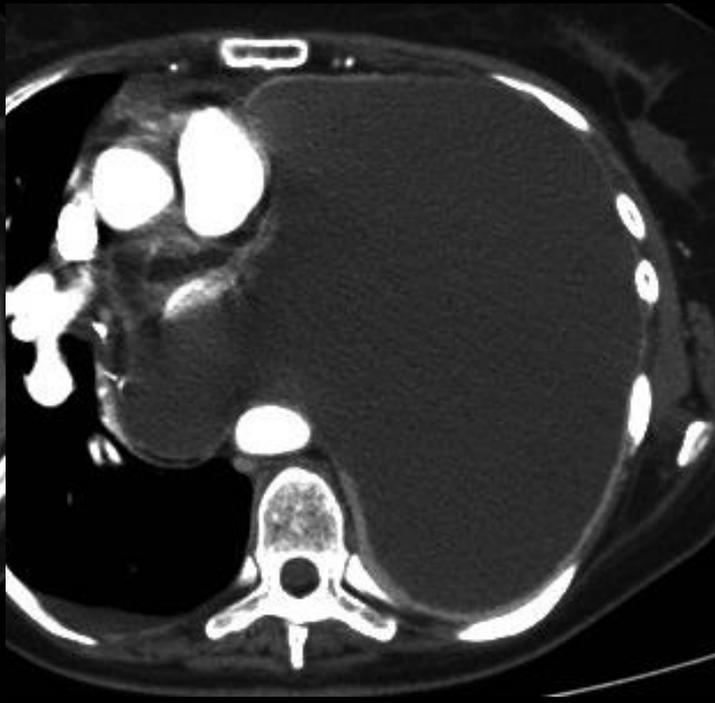
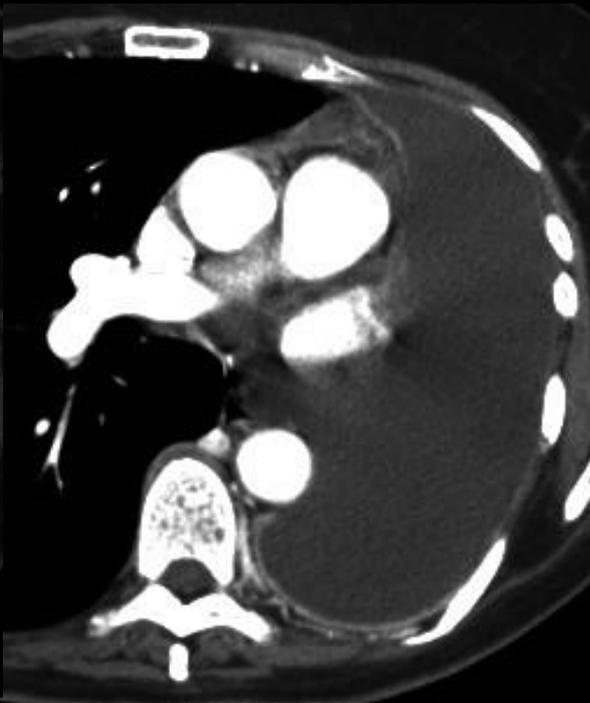
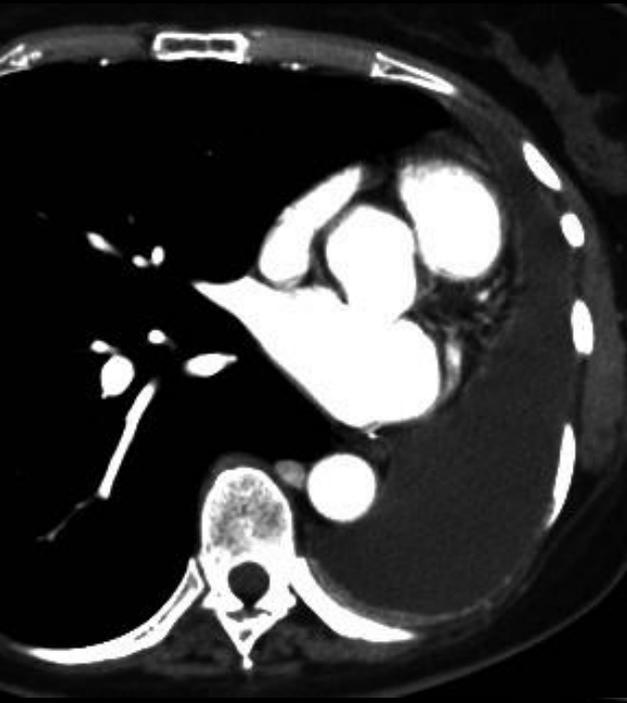
avant



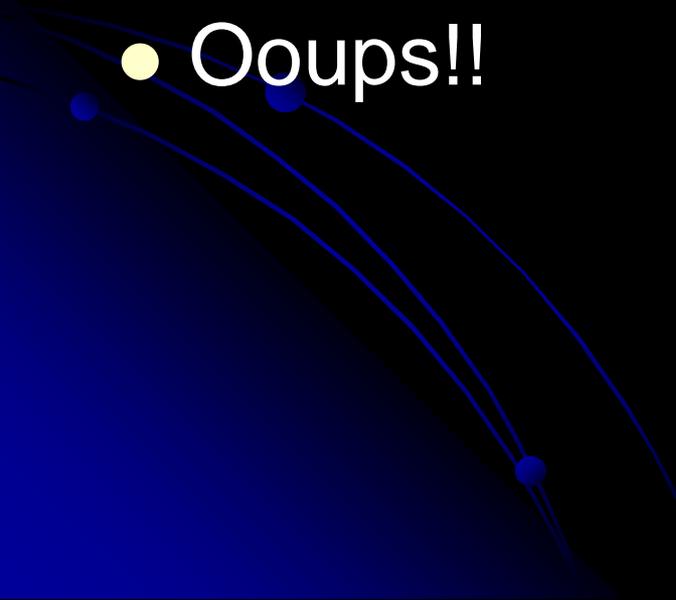
après



?

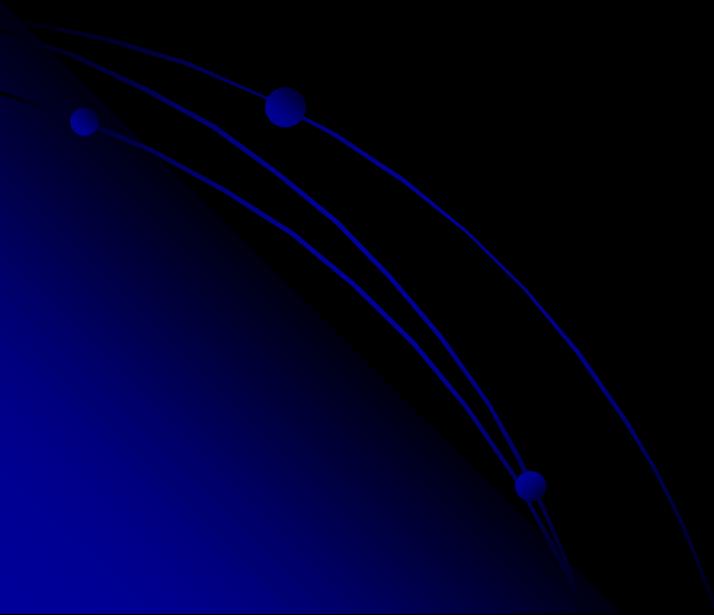


# Attention aux enfants!

- Exam 1: stable comparé à la baseline
  - Exam 2: stable comparé à 1
  - Exam 3: stable comparé à 2
  - Exam n: stable comparé à n-1
  - Ooops!!
- 

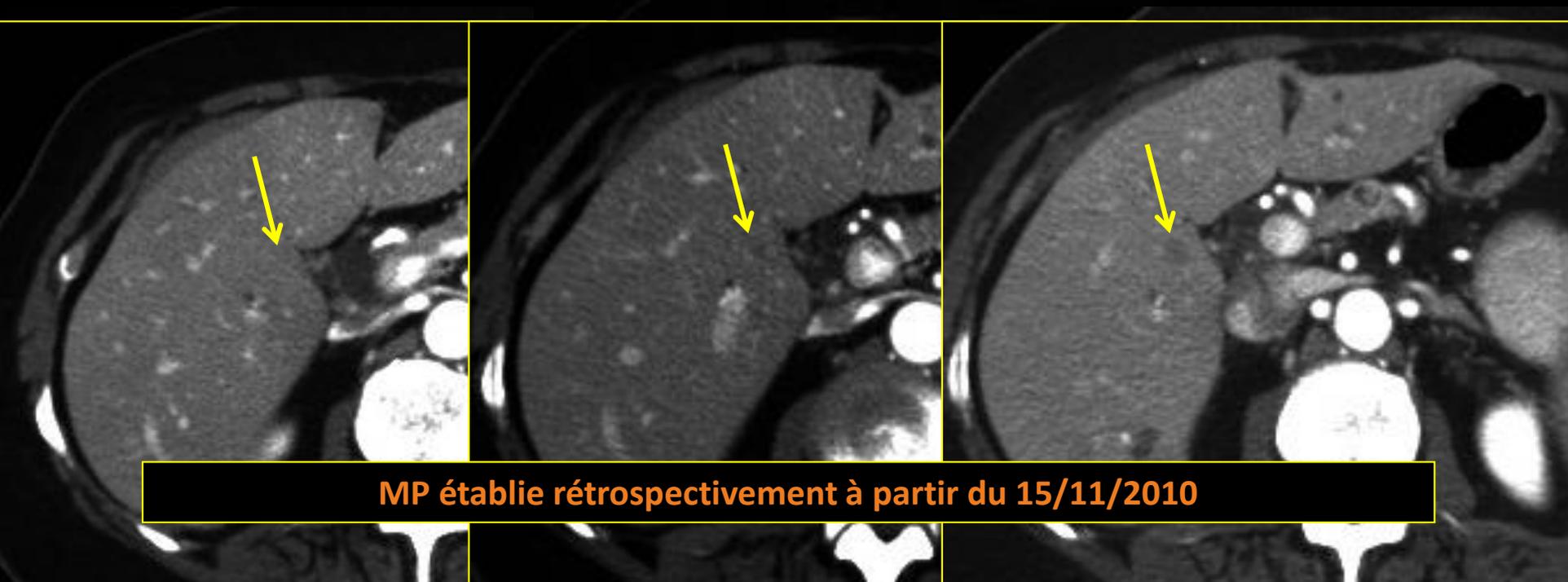
# Etape 3 : Les nouvelles lésions

- Dès qu'une nouvelle lésion apparaît le patient est considéré en MP
  - NB : une lésion vue pendant le suivi dans une localisation non explorée au début de l'étude est considérée comme nouvelle
- La détection de nouvelle lésion est donc fondamentale et ne doit pas être équivoque



# Etape 3 : Les nouvelles lésions

- Si une nouvelle image est équivoque (par exemple, très petite) c'est l'examen suivant qui déterminera s'il s'agit effectivement d'une nouvelle lésion
- Dans ce cas la maladie sera déclarée progressive à la date du premier examen



20/09/2010

15/11/2010

12/01/2011

# Etape 3 : Les nouvelles lésions

- La TEP FDG peut être utilisée pour détecter de nouvelles lésions selon l'algorithme suivant :

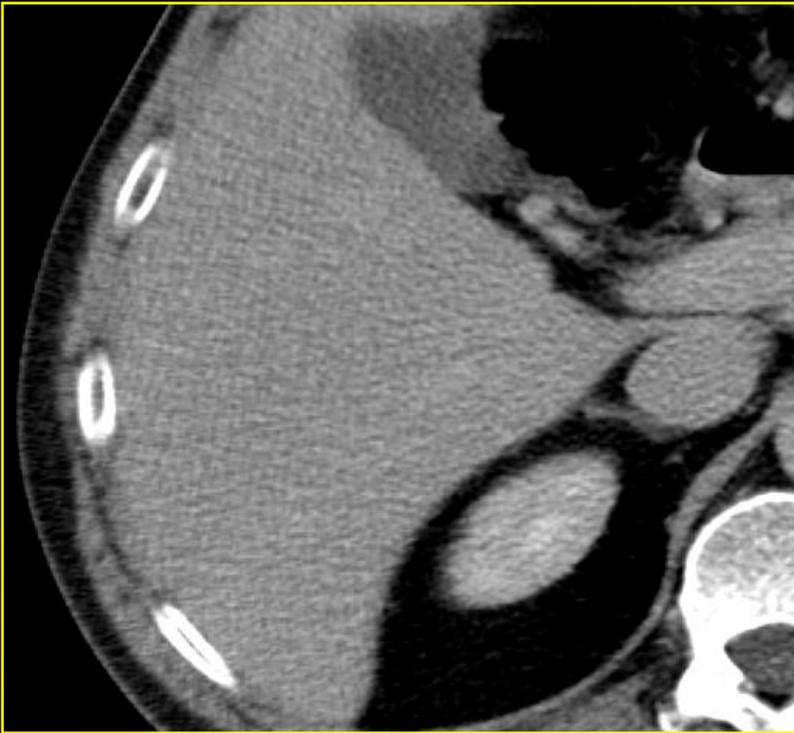
Une TEP négative initialement, puis positive durant le suivi, objective une nouvelle lésion (progression)

En l'absence de TEP initiale, une TEP positive durant le suivi objective une nouvelle lésion seulement si elle est également nouvellement visible en scanner ou IRM. Si elle n'est pas visible c'est le scanner suivant qui permettra d'identifier ou non une MP rétrospectivement fixée à la date de la TEP

Si la TEP positive de suivi correspond à une localisation de la maladie préexistante sur le scanner, il ne s'agit pas d'une progression

# Etape 3 : Les nouvelles lésions

Attention aux fausses nouvelles lésions



Baseline : temps porte



FUP 1 : temps arteriel

# Evaluation de la réponse globale

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
Réponse complète	Réponse complète	Non	Réponse complète
Réponse partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Maladie stable	Non progression	Non	Maladie stable
Progression	-	-	Progression
-	Progression	-	Progression
-	-	Oui	Progression

## Le patient progresse-t-il ?

SPD  $\uparrow \geq 20\%$  par rapport à la plus petite SPD (nadir) pour LC  
ou progression non équivoque de LNC ou NL

NON



## Le patient est-il en réponse ?

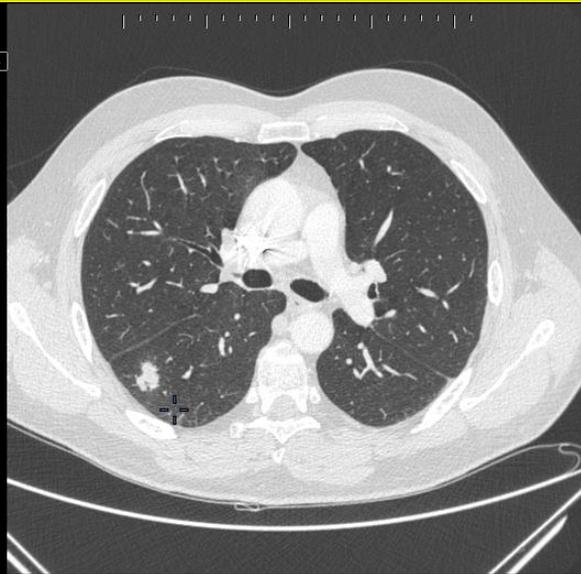
SPD  $\downarrow \geq 30\%$  par rapport à l'examen pré-traitement pour LC  
et pas de progression non équivoque des LNC et pas de NL

NON

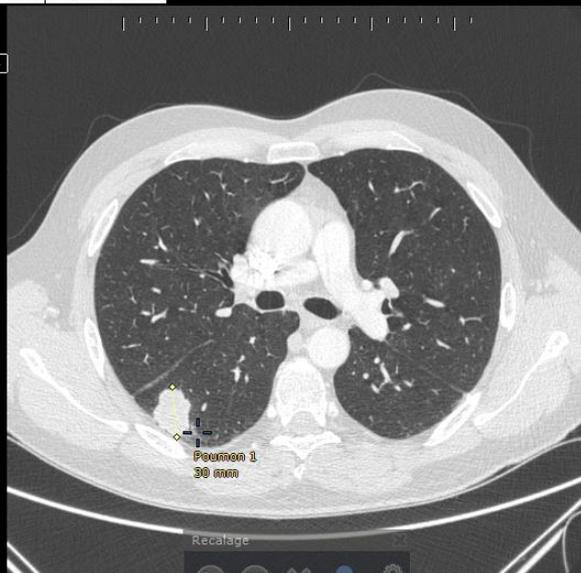


**Le patient est stable**

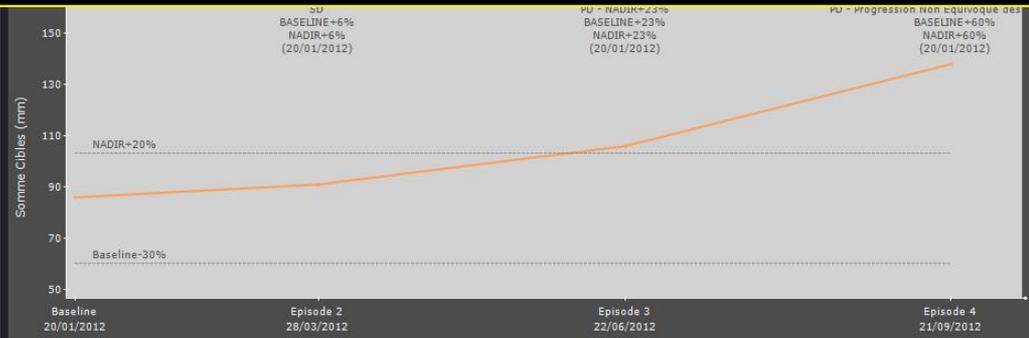
Il faut toujours comparer le dernier examen au précédent pour identifier le NADIR et à l'examen initial en cas de MS ou RP ou faire une courbe



21/09/2012



Recalage



Lésions	Baseline	Episode 2	Episode 3	Episode 4
Date	20/01/2012	28/03/2012	22/06/2012	21/09/2012
Durée (mois)	0	2	5	8
<b>Cibles</b>				
1-Poumon 1 Apex LSD	20	21 (+5%)	24 (+14%)	30 (+25%)
2-Poumon 2 Apex LSD	18	17 (-6%)	19 (+12%)	24 (+26%)
3-Autre 1 Poumon LM	15	15 (+0%)	17 (+13%)	22 (+29%)
4-Autre 2 LIG segt post bas	17	18 (+6%)	21 (+17%)	27 (+29%)
5-Autre 3 Poumon LID segt	16	20 (+25%)	25 (+25%)	35 (+40%)
Somme	86	91	106	138
Réponse Cibles		SD	PD	PD
<b>Non Cibles</b>				
Poumon 3	-	-	-	-
Somme	N/A	N/A	N/A	N/A
Réponse Non Cibles		Non-CR/Non-PD	Non-CR/Non-PD	UnequivocalPD
<b>Nouvelles Lésions</b>				

Réponse Cibles :

Réponse Non Cibles :

Commentaires :

Nouvelles Lésions :

Réponse Globale (RECIST 1.1) :

Validé par :

PD + UnequivocalPD + Aucune nouvelle lésion = PD

Fermer Sans Valider

# Fiable et reproductible?

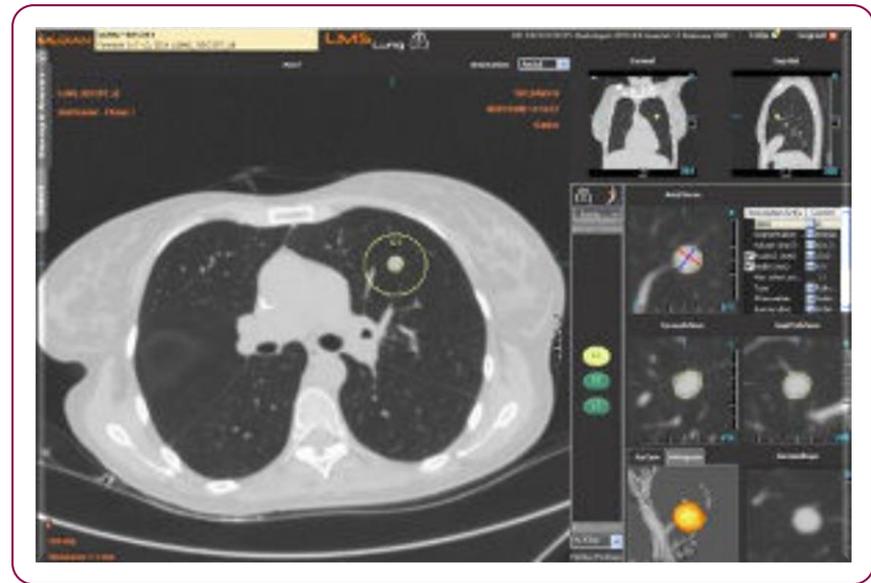
- Les mesures de tailles tumorales au TDM restent variables<sup>1,2</sup>
- Variation inter observateur : taux de discordance de 30% pour MP et 14% pour RP<sup>1</sup>
- Variation intraobservateur: taux de discordance de 9.5% for MP et 3% for RP

1. Erasmus JJ, J Clin Oncol 2003;21(13):2574–2582.

2. Zhao B. Radiology 2006;241(3):892–898.

# Et le volume ?

- Seul intérêt actuel : le poumon ?
  - Résultats discordants dans la littérature
    - Pas meilleur que RECIST \*
    - Utile pour le suivi de micronodules \*\*



\*Knollmann FD, Clin Lung Cancer. 2014 Mar;15(2):103-9

\*\* Sone S, Eur Radiol. 2012 Jan;22(1):104-19.

# Imagerie de la réponse plus spécifique

- 1) Ne pas garder RECIST mais rester simple
- 2) Aller beaucoup plus loin

# S'éloigner de RECIST mais rester simple

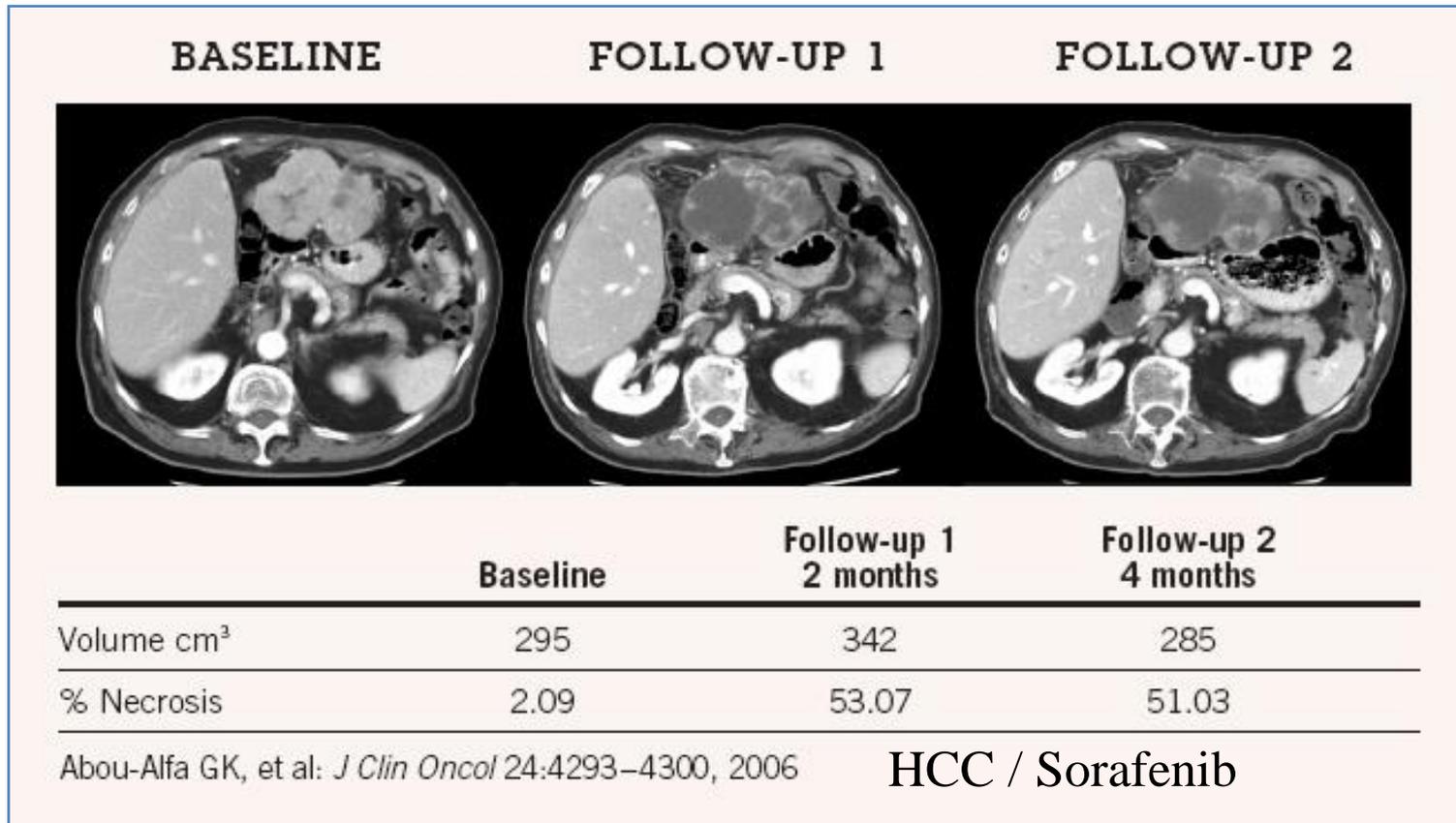
- mRECIST
- CHOI
- Analyse de texture
- Etc.



# Imagerie d'évaluation des Thérapies ciblées

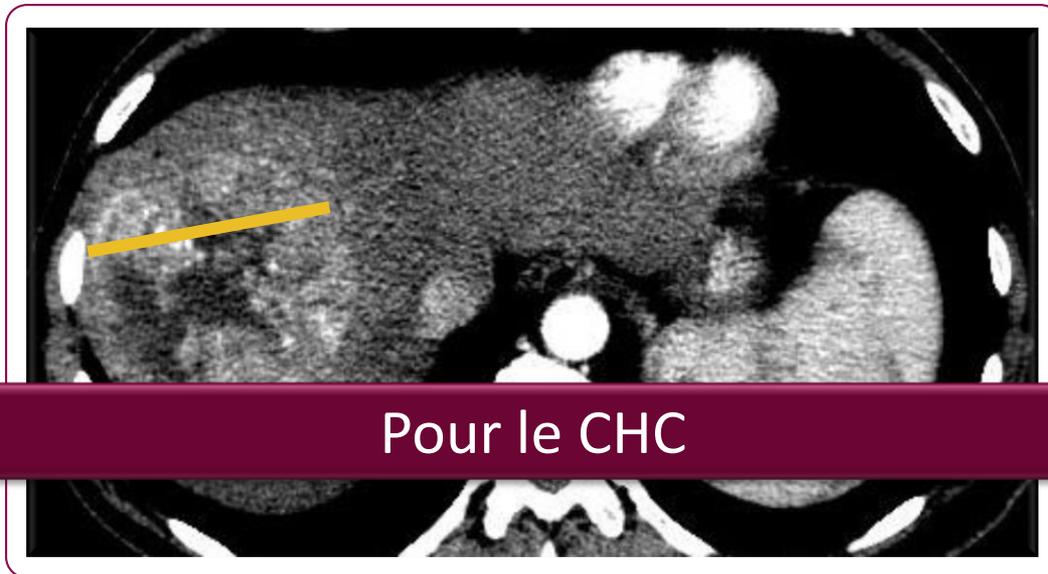
- 1 Mesures Conventionnelles des dimensions tumorales (RECIST) sont tardives

2



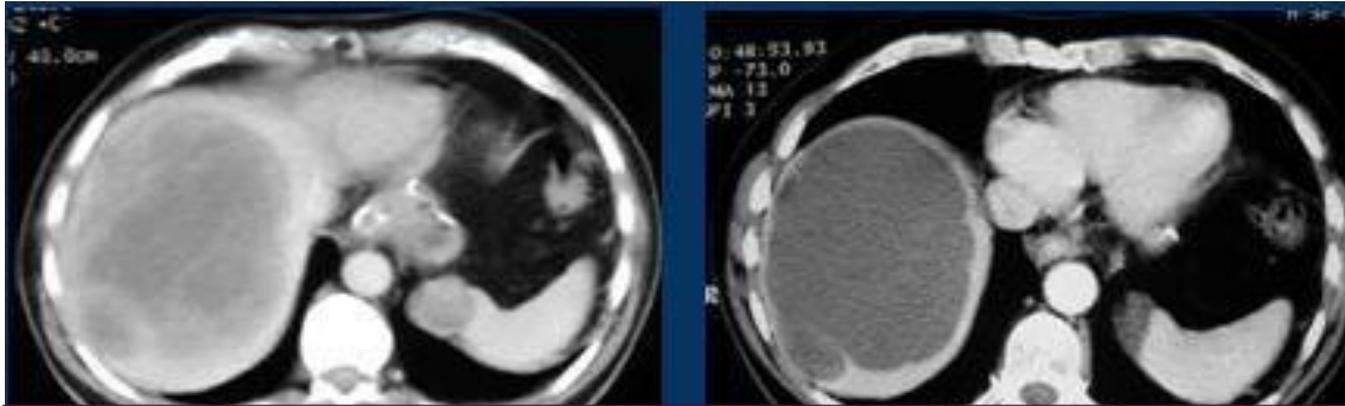
# mRecist

1. Etude de la réponse tumorale par les critères RECIST est inadaptée car la nécrose tumorale n'est pas considérée
2. La réponse tumorale devrait être basée sur la partie viable (rehaussée) de la tumeur



# CHOI (Gist)

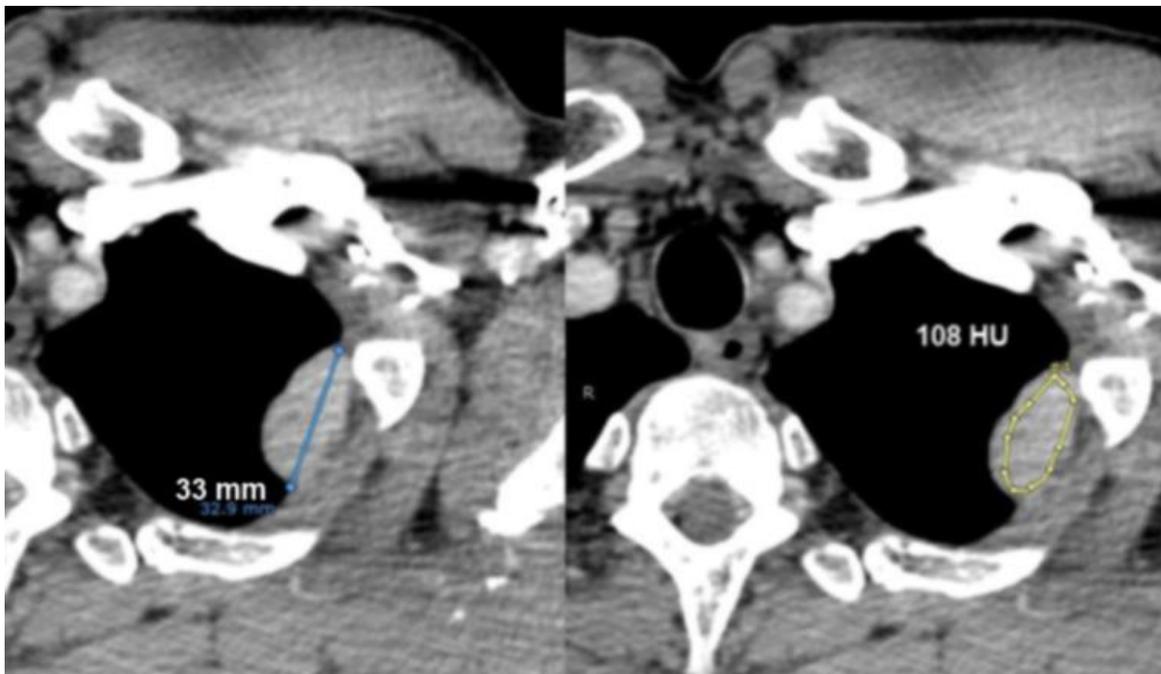
74 mm  
38 UH



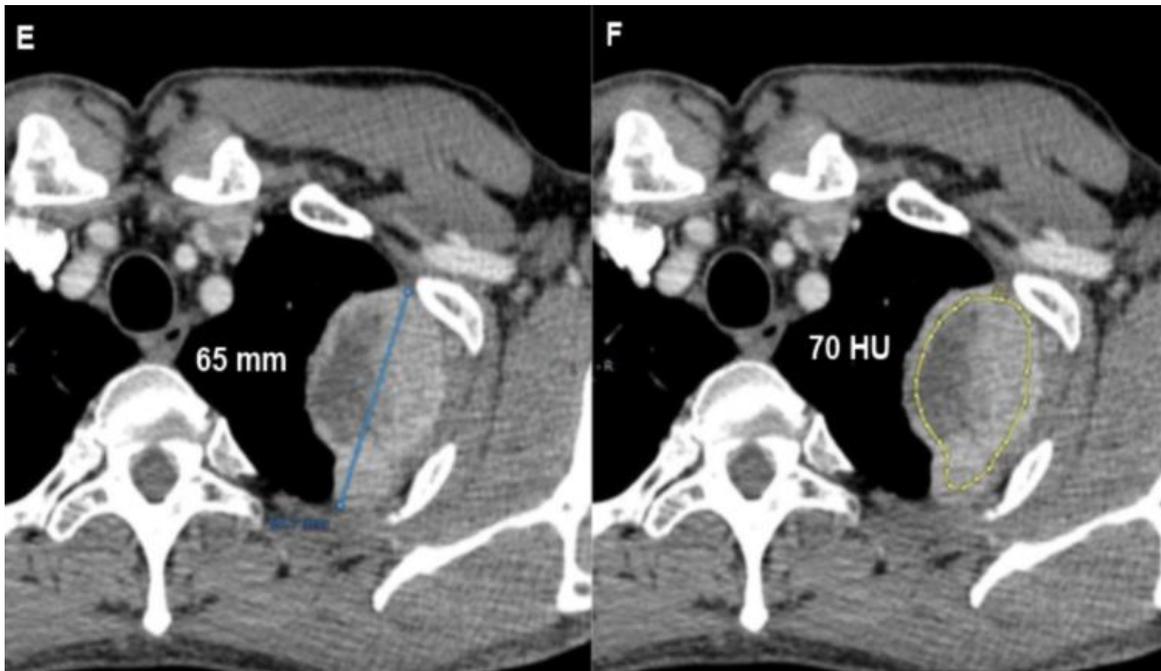
69 mm  
12 UH

Pour les GIST

- 10% du plus grand diamètre ou...
- 15% UH après injection



**Size = +50%**  
**Attenuation: -35%**



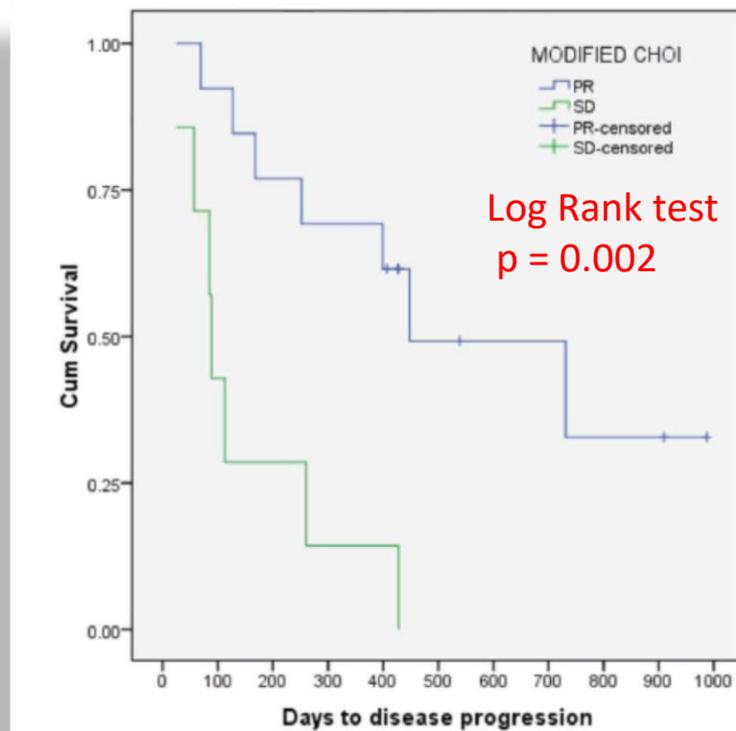
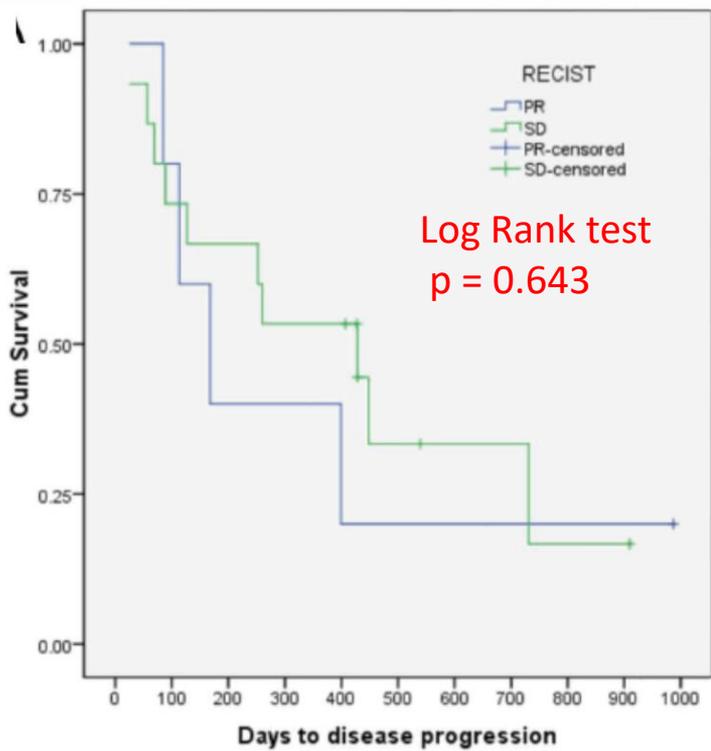
**RECIST = PD**  
**CHOI = Good R**

# Modified CHOI Criteria combining size and attenuation

Nathan et al. Cancer Biol Ther 2010; 9:15-19

PR = -15%UH **et** -10% size

	RECIST (12 w)	CHOI (12 w)	mCHOI (12w)
PR	5 (25%)	19(95%)	13 (65%)
SD	15 (75%)	1 (5%)	7 (35%)
PD	0	0	0



# CHOI/mCHOI/2D/3D

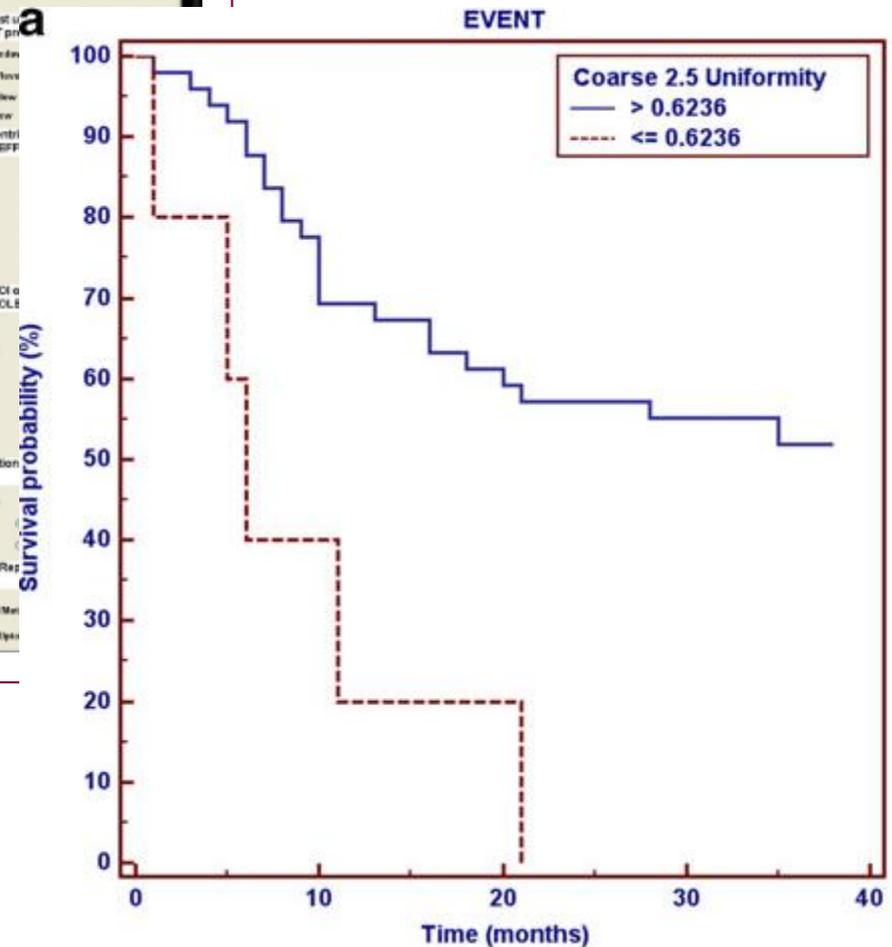
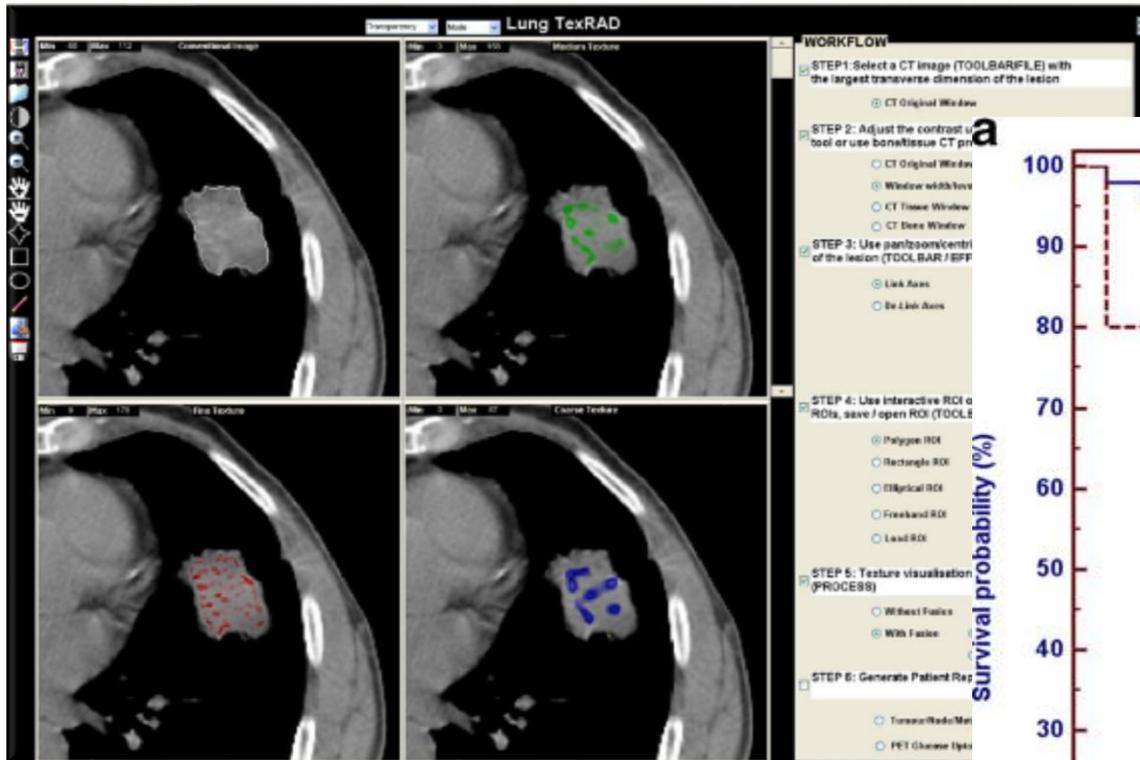
## mRCC traité par everolimus

Criteria Stratum ( <i>n</i> )	PFS [95 % CI] (months)	Progression HR [95 % CI]	<i>p</i> (Wald test)	1-year survival (%)
2D Choi				
Responders (23)	5.6 [3.5–9.2]	0.68 [0.3–1.26]	0.217	17
Non-responders (25)	5.5 [3.6–7.1]			12
2D mChoi				
Responders (3)	5.3 [3.8–5.6]	–	0.277	0
Non-responders (45)	5.6 [3.7–7.3]			16
3D Choi				
Responders (29)	5.8 [3.8–7.8]	1.85 [0.97–3.51]	0.054	21
Non-responders (19)	5.4 [3.4–7.2]			5
3D mChoi				
Responders (13)	7.6 [5.3–18.6]	0.45 [0.2–0.92]	0.028	31
Non-responders (35)	5.4 [3.6–7.1]			9

*Abbreviations:* PFS progression-free survival, CI confidence interval, HR hazard ratio

Lamuraglia M, et al : Eur Radiol. 2015 May 8. [Epub ahead of print]

# Solution simple : analyse de texture



Ganeshan B, *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):796-802.

- Marqueur pronostique

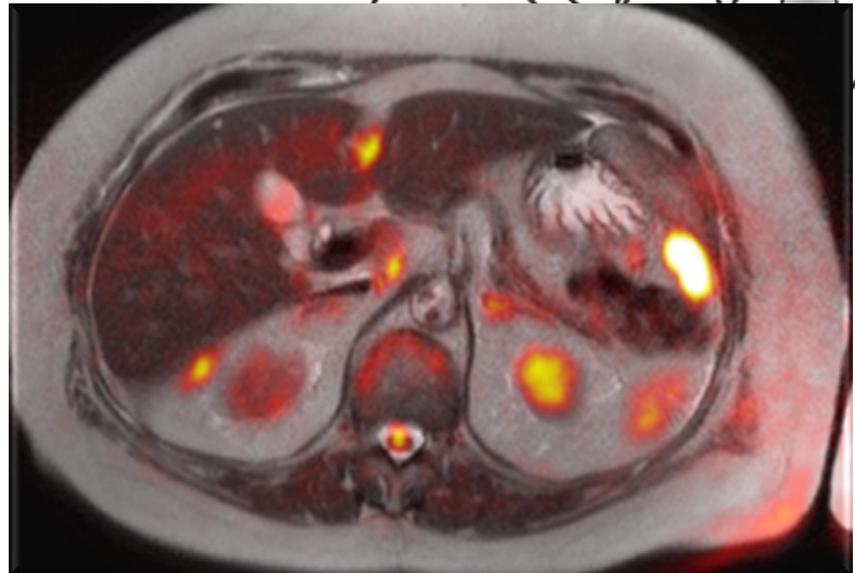
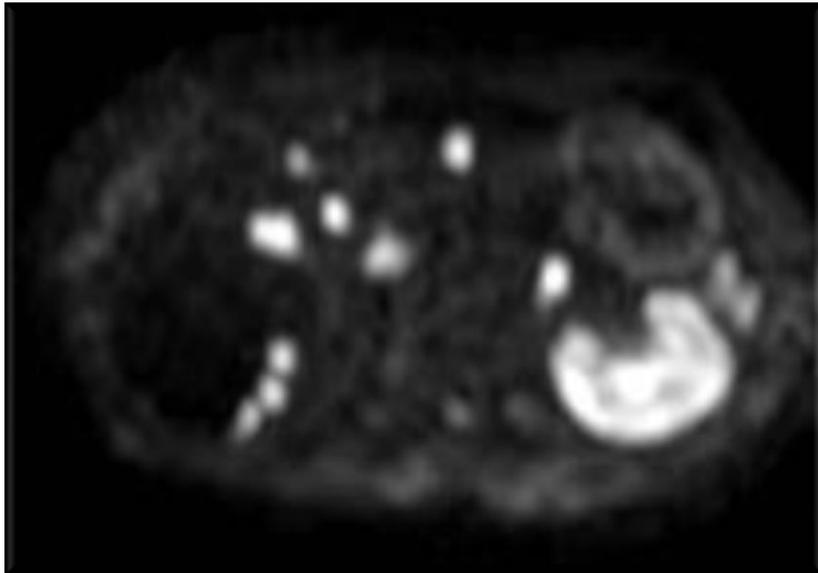
Ravanelli M, *Eur Radiol.* 2013 Dec;23(12):3450-5

# On s'éloigne vraiment de RECIST

- Imagerie fonctionnelle
  - DW-MRI
  - DCE MRI

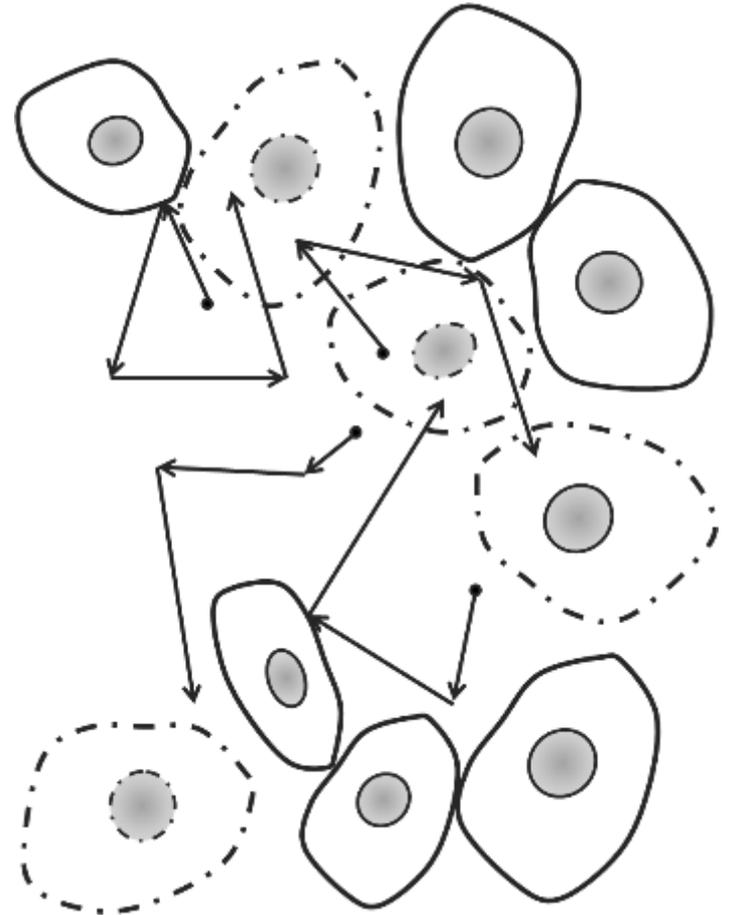
# DWI-MRI

- Intégré à toutes les machines
- Etudie les mouvements browniens de l'eau
  - Les mouvements browniens sont limités par les membranes cellulaires hydrophobes
  - Tissu très cellulaire = importante restriction des mouvements de l'eau = signal élevé sur les séquences DWI



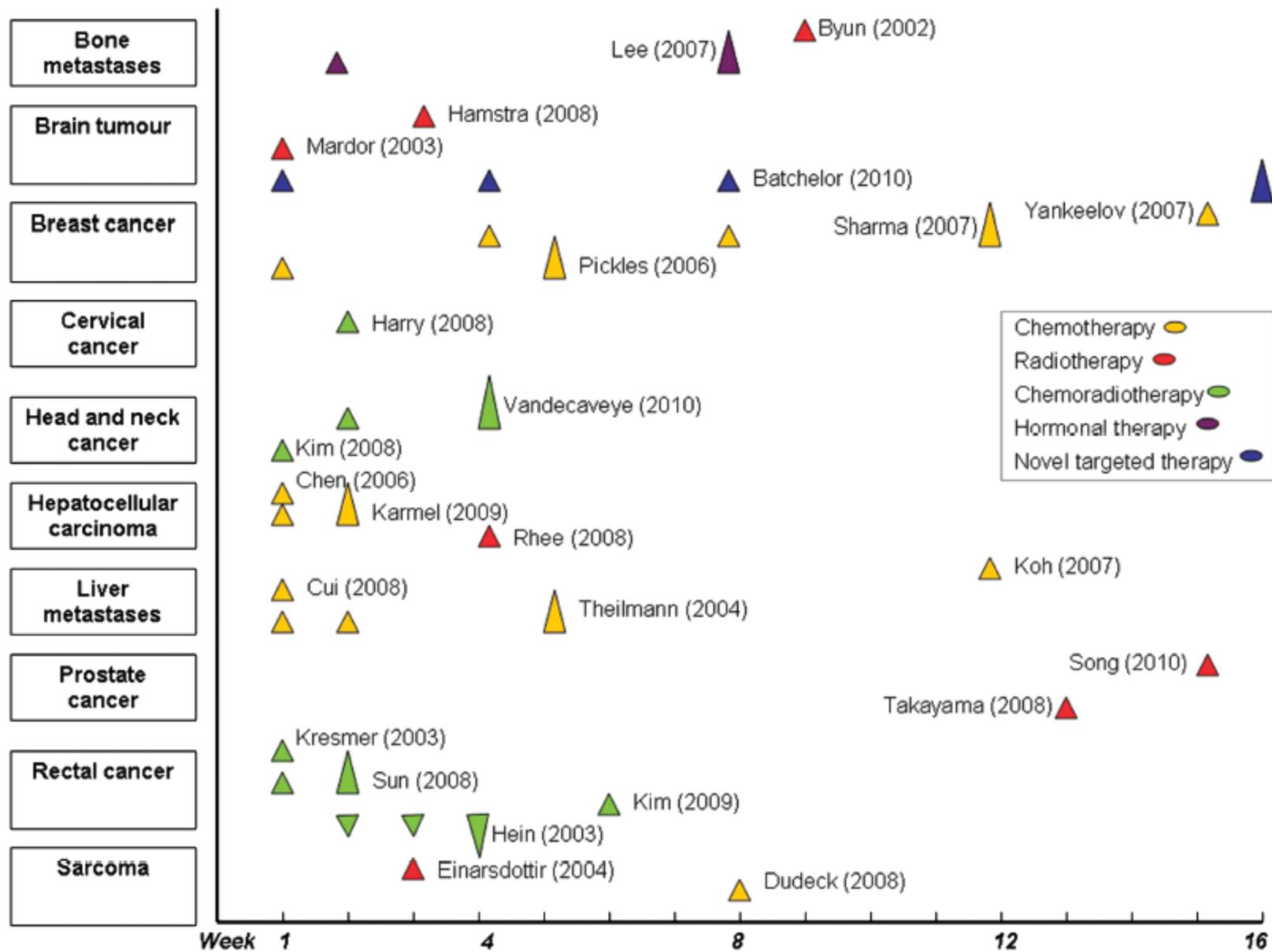
# DWI-MRI

- **Intégré à toutes les machines**
- **Etudie les mouvements browniens de l'eau**
  - Les mouvements browniens sont limités par les membranes cellulaires hydrophobes
  - Tissu très cellulaire = importante restriction des mouvements de l'eau = signal élevé sur les séquences DWI
  - En cas de lyse, nécrose, œdème = cellularité diminue = mouvement de l'eau augmente = diminution de la restriction



# ADC: prédiction de la réponse?

- Valeurs d'ADC prétraitement peuvent prévoir la réponse
- Faibles ADC répondent mieux à la chimiothérapie/ radiothérapie que les valeurs élevées
  - rectal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003/56: 958-65. Dzik-Jurasz A .Lancet 2002; 360: 3078/.Sun YS Radiology 2010; 254: 1708..
  - colorectal and gastric hepatic metastases, Cui Y, Radiology 2008; 248: 894-900, Koh DM, AJR Am J Roentgenol 2007; 188: 1001-8
  - cerebral gliomas, Oh J. JMIR 2004; 19: 546-54/Moffat BA, Proc Natl Acad Sci USA 2005;102: 552-49
- Les valeurs élevées d'ADC sont plutôt observées dans les tissus nécrotiques, reflet d'une lésion hypoxique plus agressive et moins sensible à la chimiothérapie et radiothérapie
- Mais, pas valable dans d'autres types de tumeur,
  - Breast Woodhams R. Radiology 2010; 254: 357-66. Nilsen F. Acta. Oncol 2010; 49: 354-60.
  - cervical cancer, Harry VN, Gynecol Oncol 2008; 111: 213-20.
- Et ambiguë en ORL Kato H. Eur Radiol 2009; 19: 1039 /. King AD, Eur Radiol 2010;23



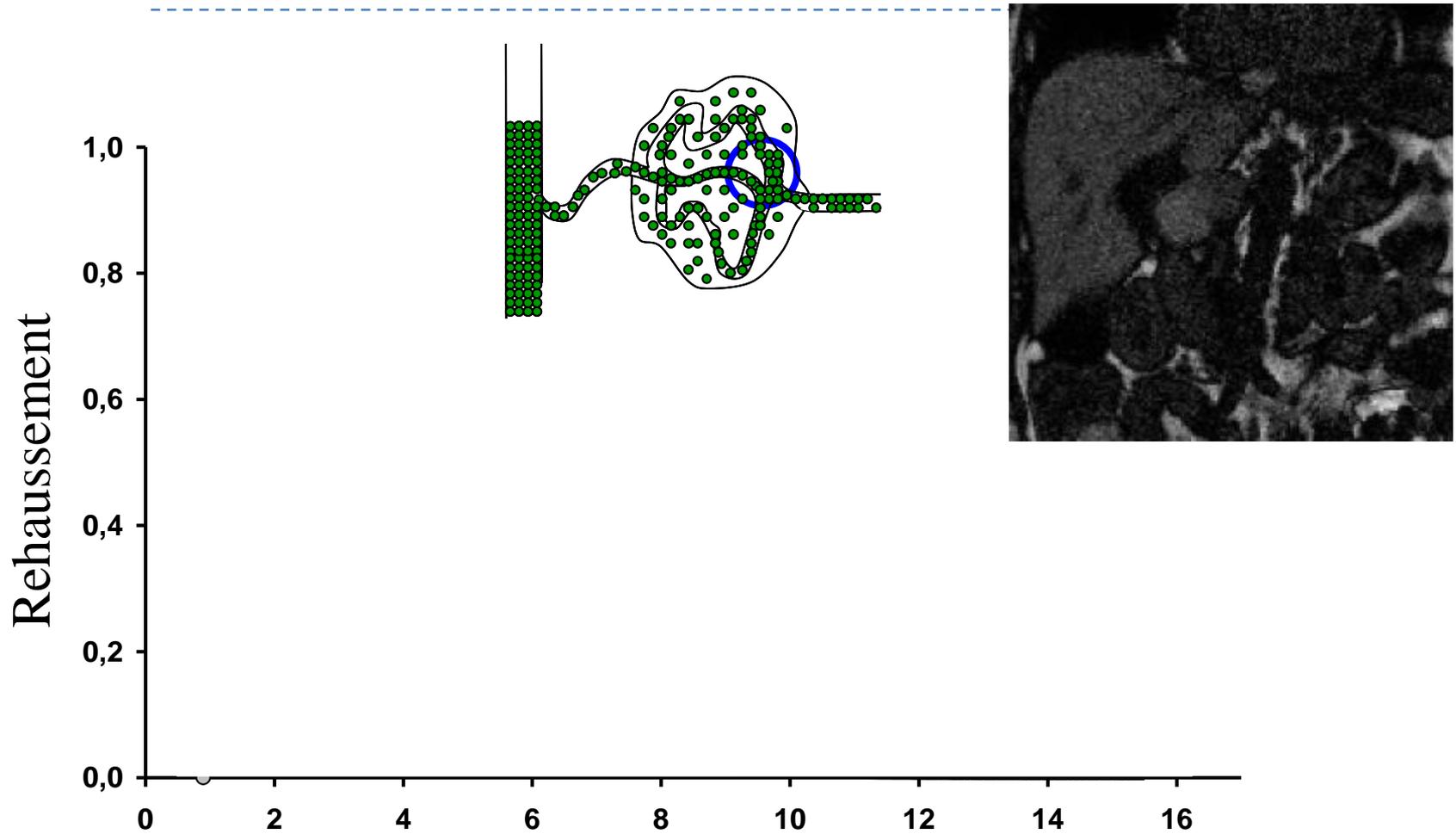
# Imagerie fonctionnelle

## ■ Principe

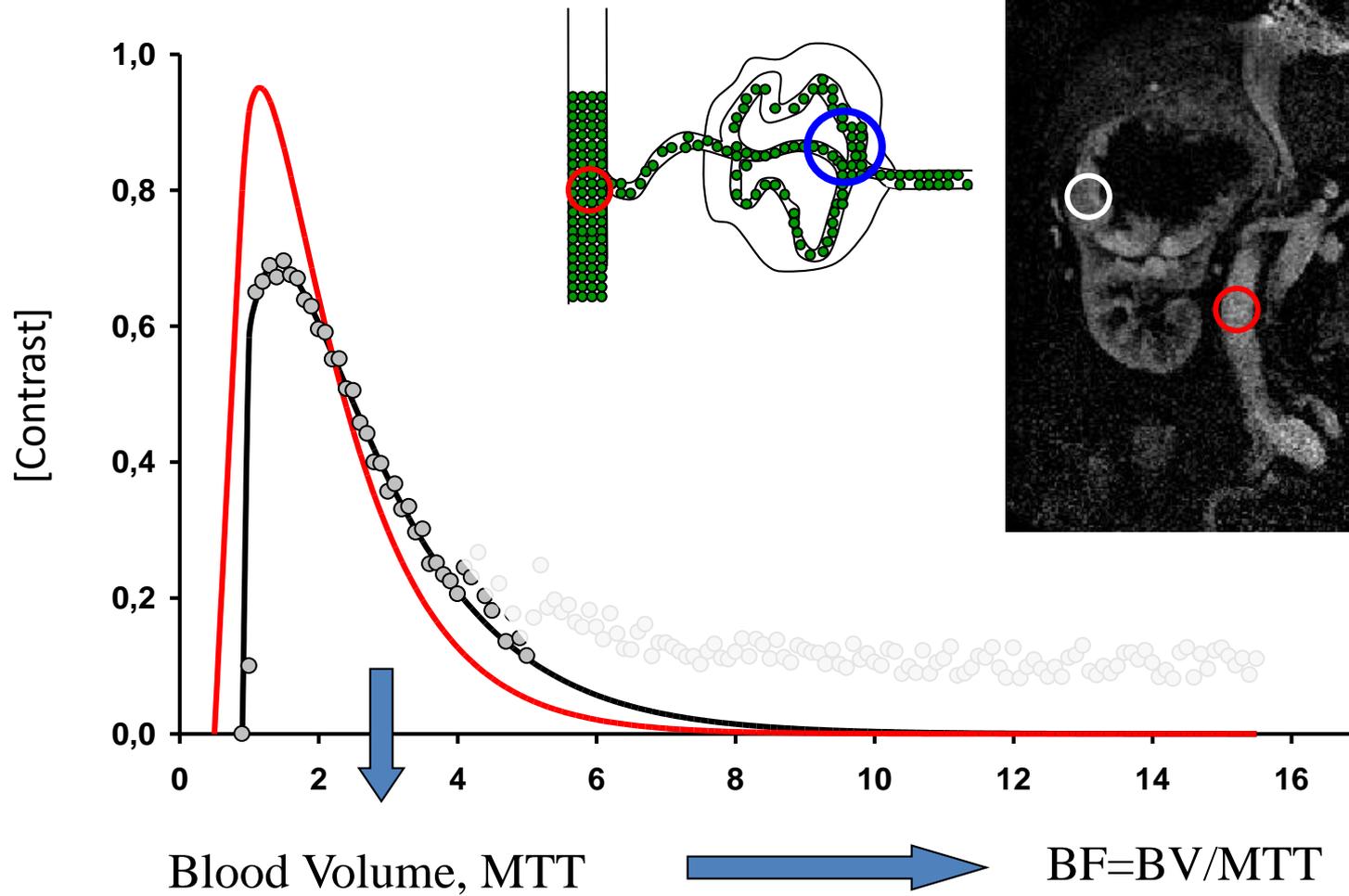
- Vitesse avec laquelle un agent de contraste rehausse le tissu
- Intensité du rehaussement
- Temps de transit moyen:  $\tau$  (s)
- Volume sanguin relatif:  $A$  (ml/g de tissue)

 **Perfusion** :  $A/\tau$  (ml.s<sup>-1</sup>.g<sup>-1</sup>)

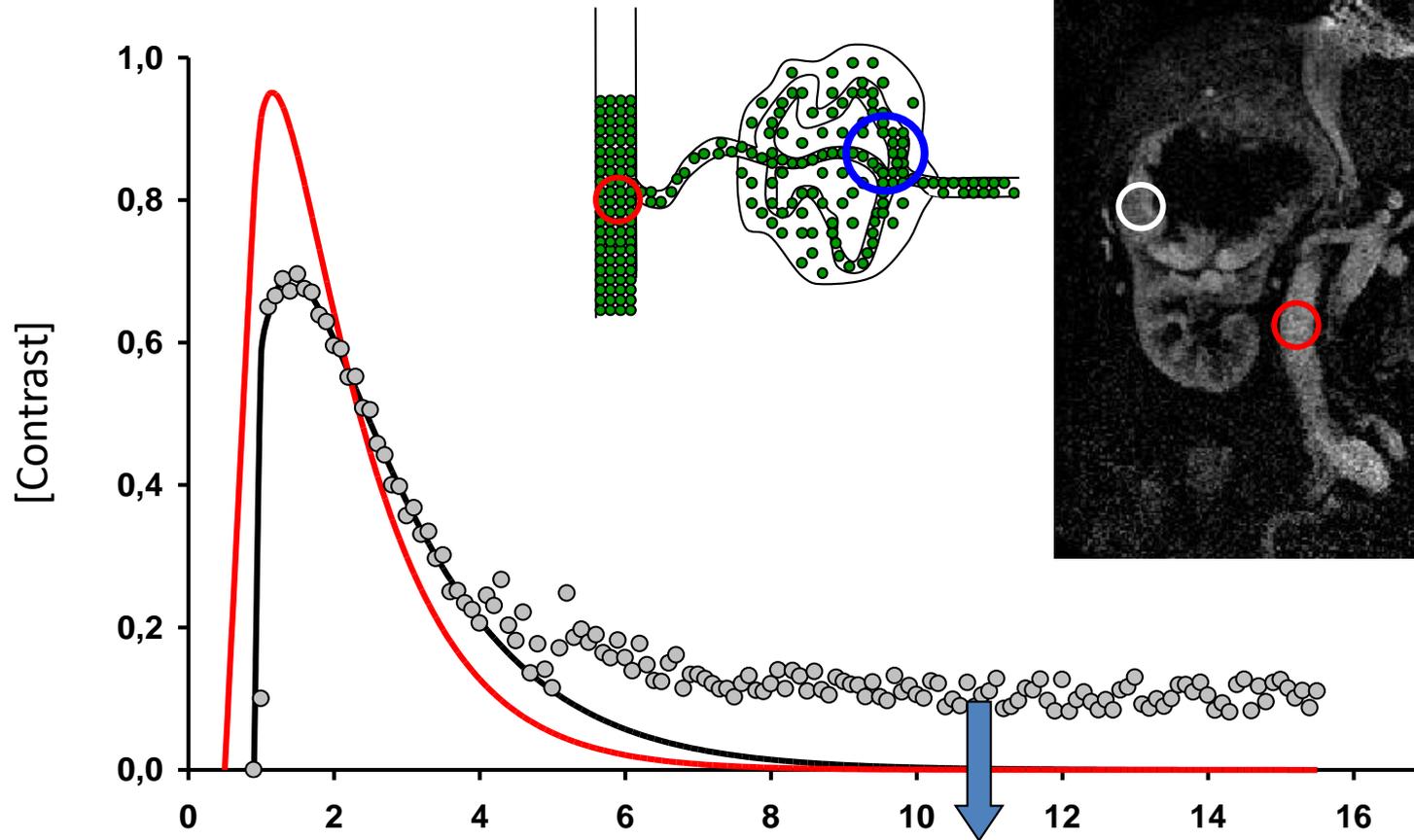
# Imagerie fonctionnelle de la microcirculation



# First Pass Study : Théorème du volume central

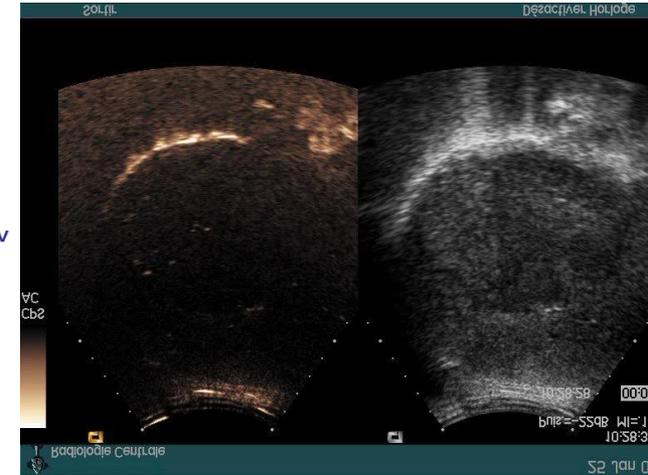
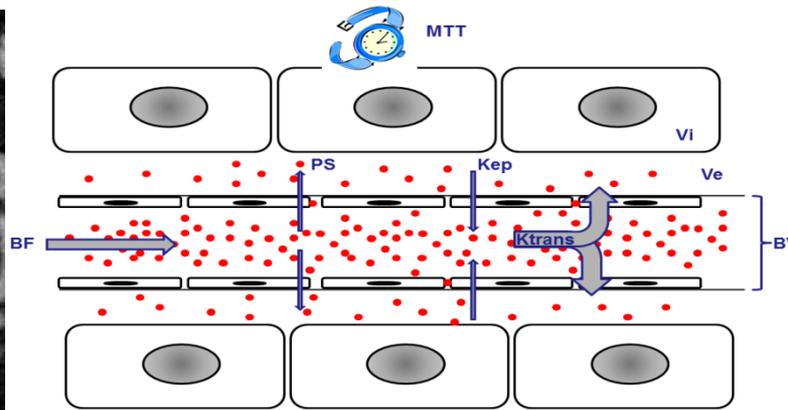
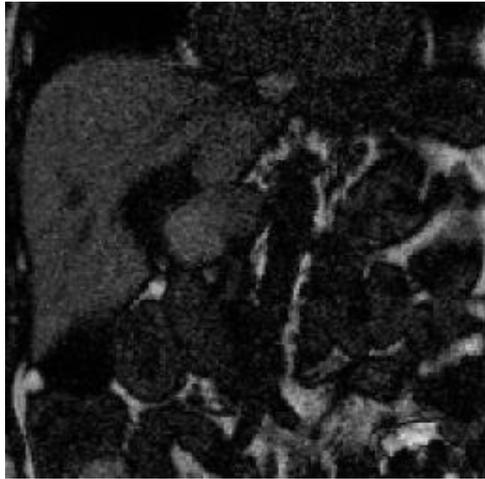


# Delayed Imaging : Analyse bicompartimentale



Perméabilité, Surface d'échange = PS

# Imagerie fonctionnelle de la microcirculation



- **BV** : Blood volume
- **MTT** : Mean transit time
- **BF** : Blood flow
- **PS** : Permeability x Surface

**CTp**

- **K trans** : Transfert Constant
- **AUGdC** : Area under the Gd Concentration curve

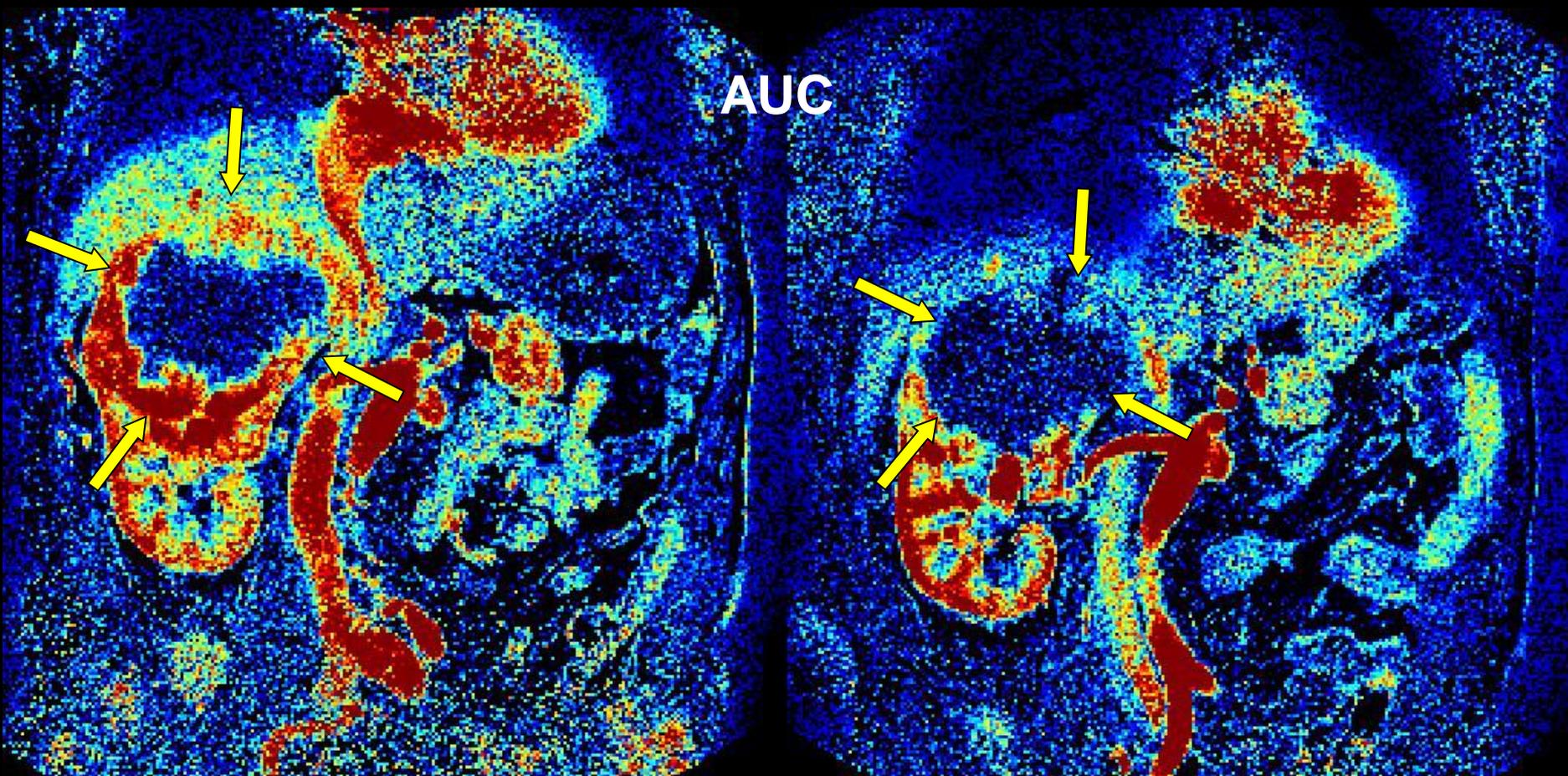
**DCE-MRI**

- **A**: Blood volume
- **$\beta$** : Amount of blood replaced per s
- **$A\beta$** : Blood flow

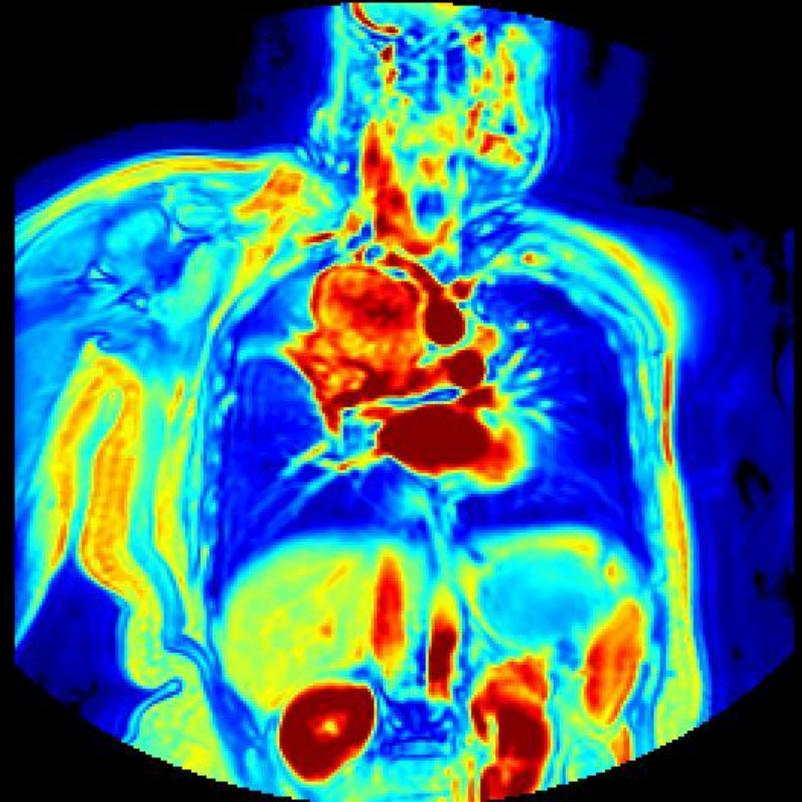
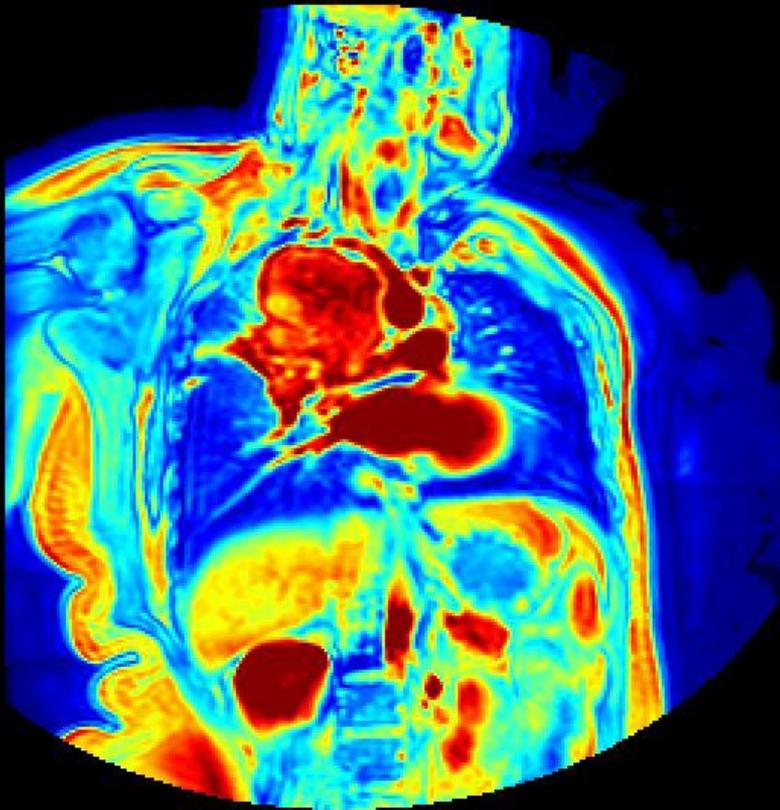
**CEUS**

IRM

AUC



# VEGF Trap

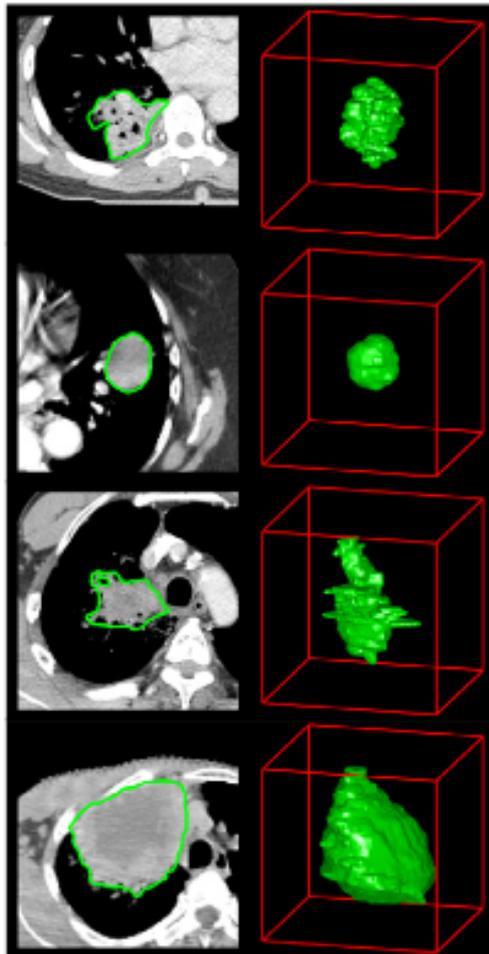


# Et maintenant...La radiomique

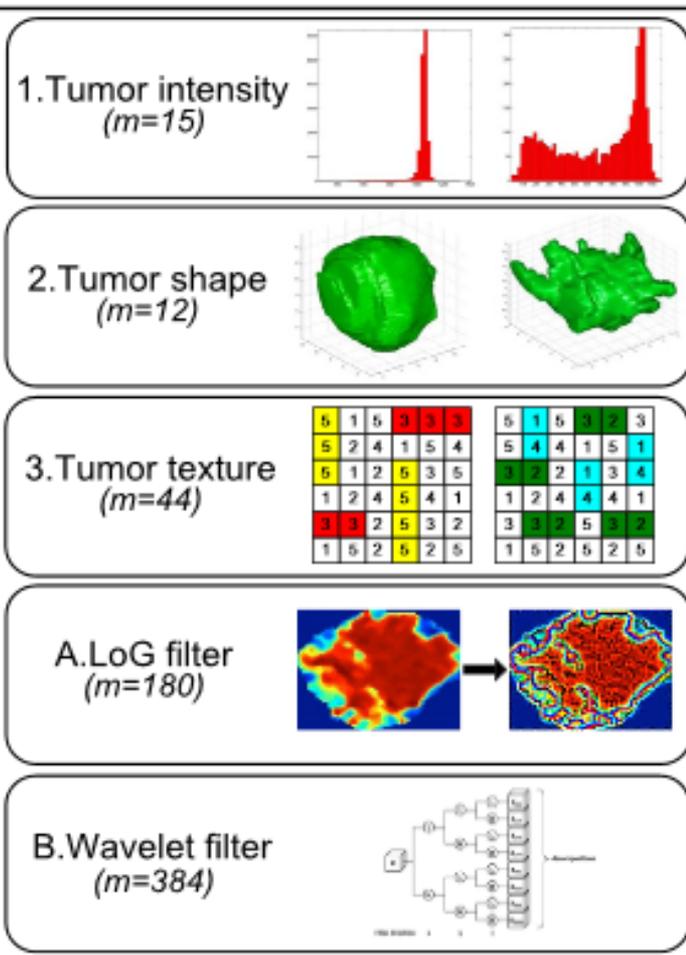
- L'analyse traditionnelle utilise des descripteurs limités
  - Taille
  - Forme
  - contour



## A) CT images

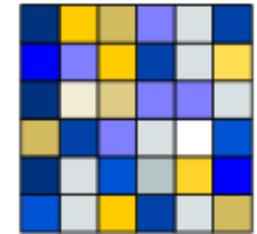


## B) Extraction of features

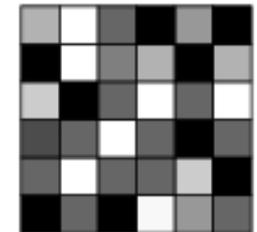


## C) Analysis

Radiomic features



Clinical outcomes



Comparaison à d'autres grands jeux de données

Radiogenomic

Radioclinomic

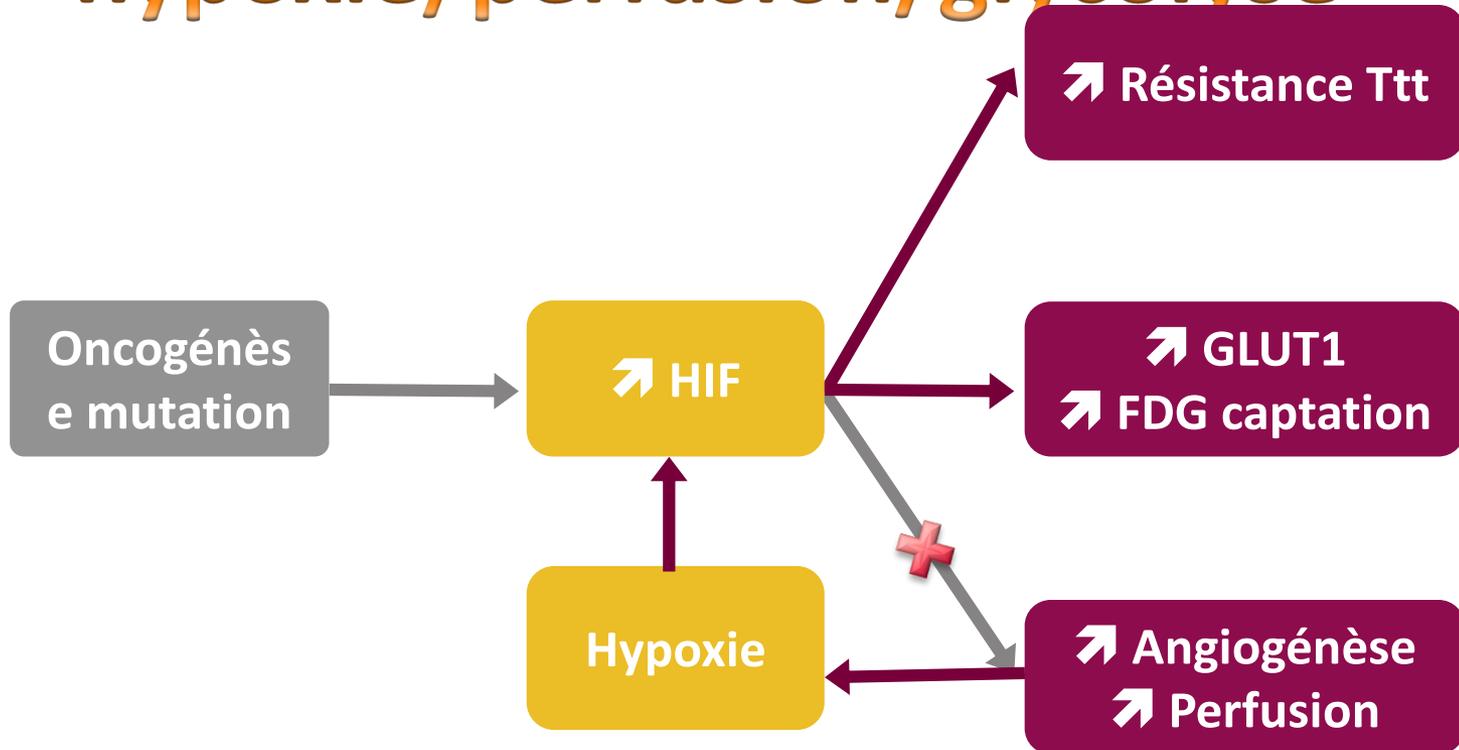
Etc

# Radiomics

- Constitution de banques d'images
  - Alimentée par les essais (USA ++)
  - En cours d'organisation en France



# Imagerie multiparamétrique : hypoxie/perfusion/glycolyse



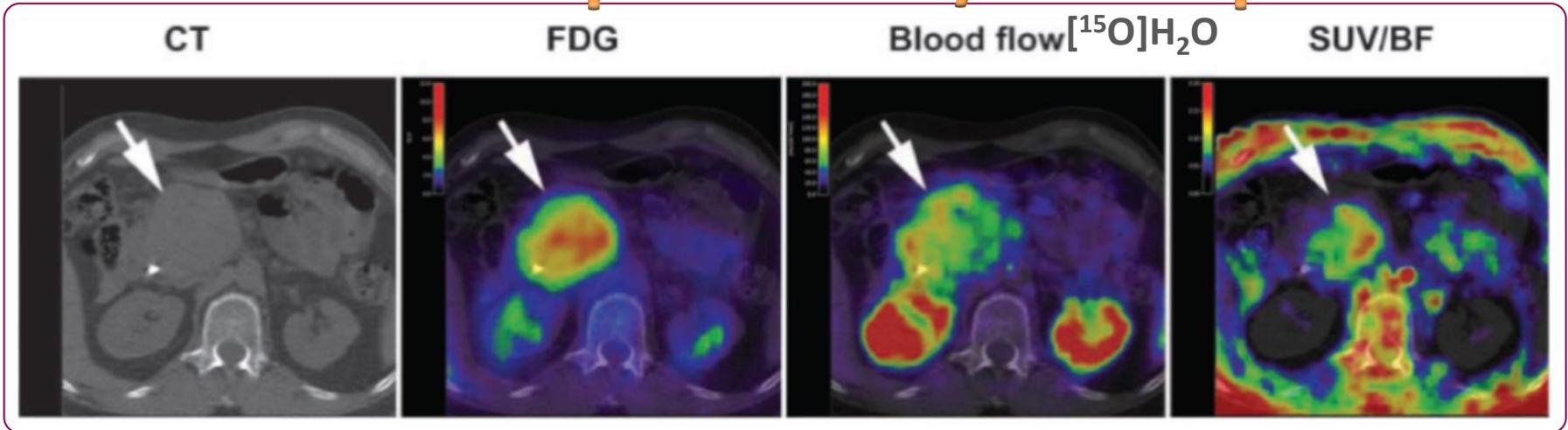
Donc ↘ perfusion - ↗ métabolisme du glucose → hypoxie ? Résistance au traitement ?

- Cette réponse adaptative à l'hypoxie a été démontrée comme associée à un mauvais pronostic pour les cancers du sein et du pancréas

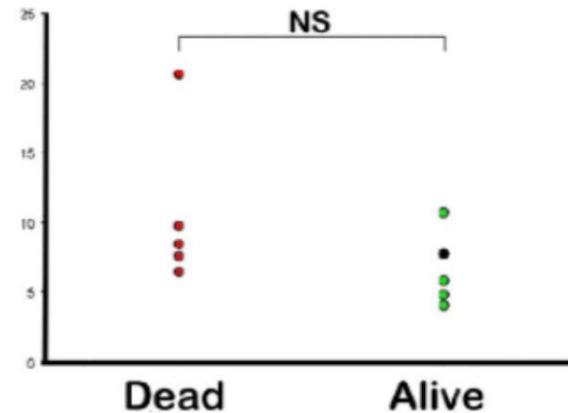
*Mankoff DA, et al. Blood flow-metabolism mismatch: good for the tumor, bad for the patient. Clin Cancer Res 2009 ; 15 ( 17 ): 5294 – 5296*  
*Mankoff DA, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. J Nucl Med 2002 ; 43 ( 4 ): 500– 509*

*Komar G, et al. Decreased blood flow with increased metabolic activity: a novel sign of pancreatic tumor aggressiveness. Clin Cancer Res 2009 ; 15 ( 17 ): 5511 – 5517*

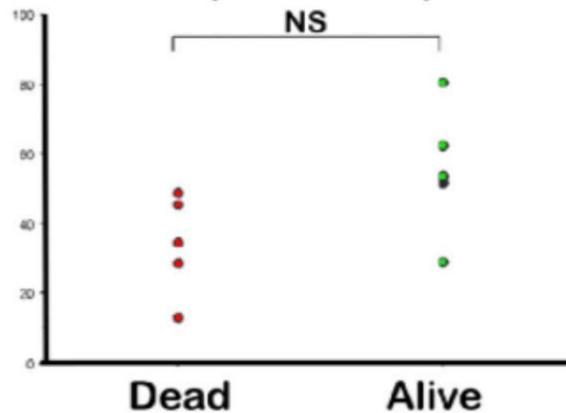
# Mismatch : perfusion/FDG uptake



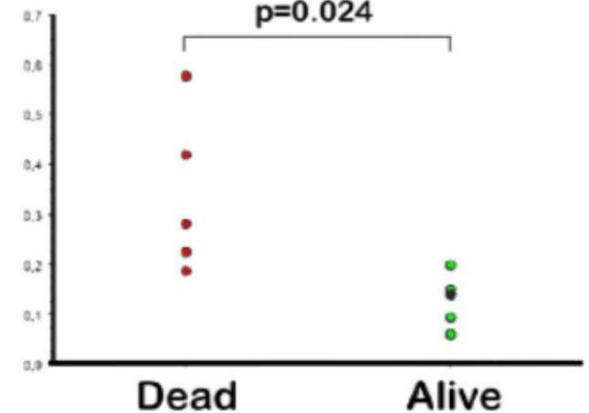
FDG SUVmax



Blood flow (mL/min/dL)



SUV/BF



■ High grade neuroendocrine tumor

- Merci

