Evaluation de la réponse thérapeutique par imagerie: état des lieux et perspectives

Laure FOURNIER, Alexandre BELLUCCI

Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes, Paris

CONFLITS D'INTERETS

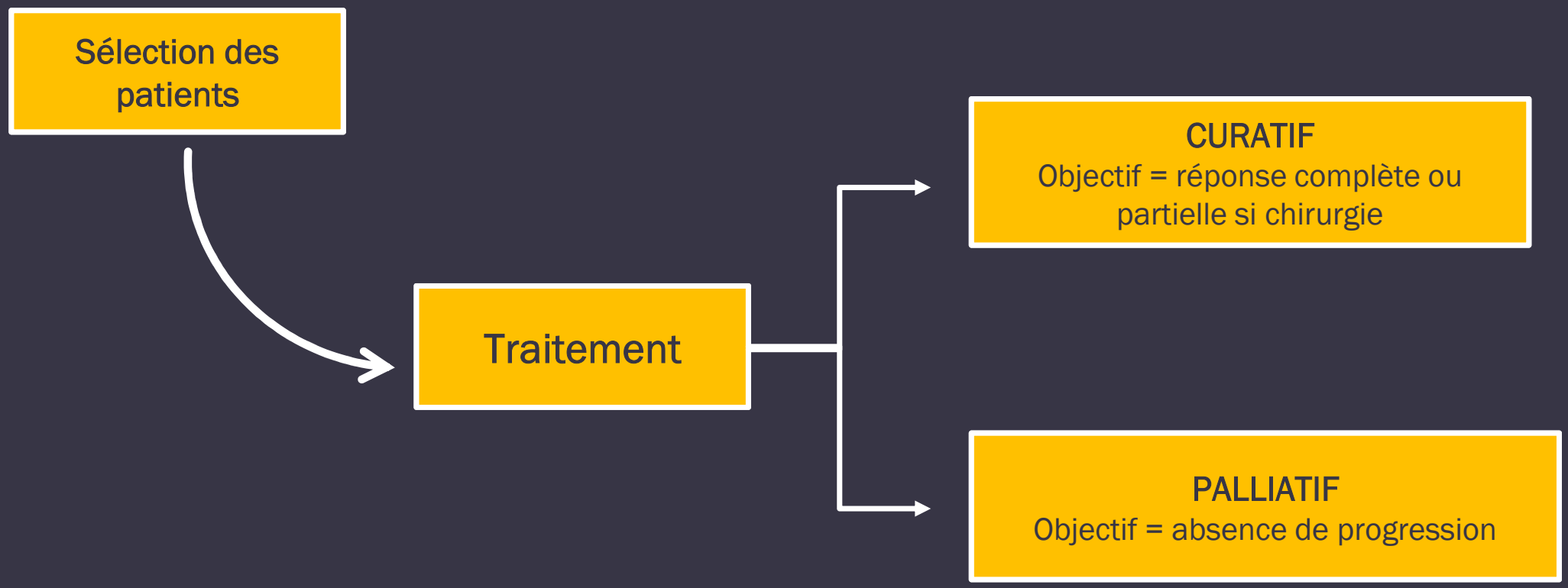
Industriels

- Droits d'auteur de Merck et Pfizer
- Colloques de Sanofi and Novartis
- Financement recherche d'Invectys

Financements publics

- Fondation pour la Recherche Médicale
- Fonds Unique Interministériel-Régions (BPI)

Objectif thérapeutique → objectif d'imagerie



Pourquoi l'imagerie pour évaluer l'efficacité?

- Clinique: parfois trompeuse, souvent retardée
- Imagerie:
  - Permet des évaluations objectives, avec une traçabilité, et qui peuvent être relues
  - Développement de <u>critères communs d'évaluation</u>
  - Objectifs: reproductibilité (et non prédiction d'un bénéfice)

Critères RECIST: comment ça marche?

- Un examen « baseline » = pré-traitement pour
  → définir les lésions (liste « exhaustive »)

Examen Baseline

Lésions mesurables :
- ≥ 10 mm

(≥ 15 mm petit axe ganglions)

Lésions cibles :
- Maximum 5 lésions par patient
- Maximum 2 lésions par organe

⬇

Somme des plus grands diamètres (SPD)

Examen Baseline

Lésions mesurables :
- ≥ 10 mm

(≥ 15 mm petit axe ganglions)

Lésions non mesurables :
- < 10 mm
- 10 ≤ ganglion < 15 mm
- non fiables

Lésions cibles :
- Maximum 5 lésions par patient
- Maximum 2 lésions par organe

⬇

Somme des plus grands diamètres (SPD)

Examen Baseline

Lésions mesurables :
- ≥ 10 mm

(≥ 15 mm petit axe ganglions)

Lésions non mesurables :
- < 10 mm
- 10 ≤ ganglion < 15 mm
- non fiable

Lésions cibles :
- Maximum 5 lésions par patient
- Maximum 2 lésions par organe

⬇

Somme des plus grands diamètres (SPD)

Lésions non cibles :
- Lésions non mesurables
- Lésions mesurables non cibles

Définition des lésions initiales

Critères RECIST: comment ça marche?

- Des examens de suivi pour
  → comparer les mesures
  → définir la réponse tumorale objective

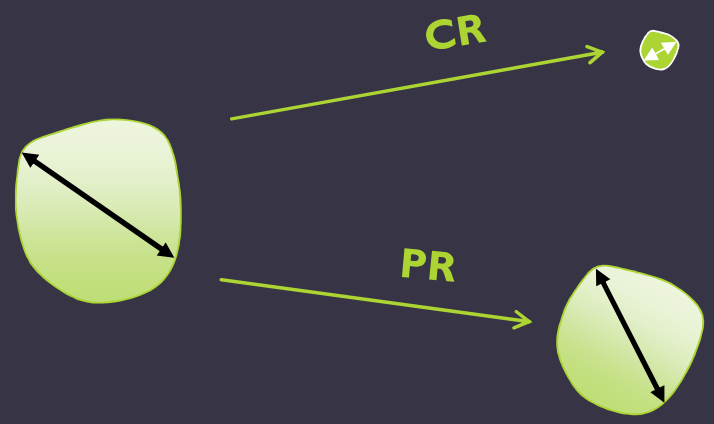
Critères RECIST: comment ça marche?

- 3 éléments pour évaluer l'efficacité

- Lésions cibles → % évolution de la somme des lésions cibles
- Lésions non cibles → évaluation qualitative
- Nouvelles lésions → apparition / non

RECIST: la juste interprétation de la progression

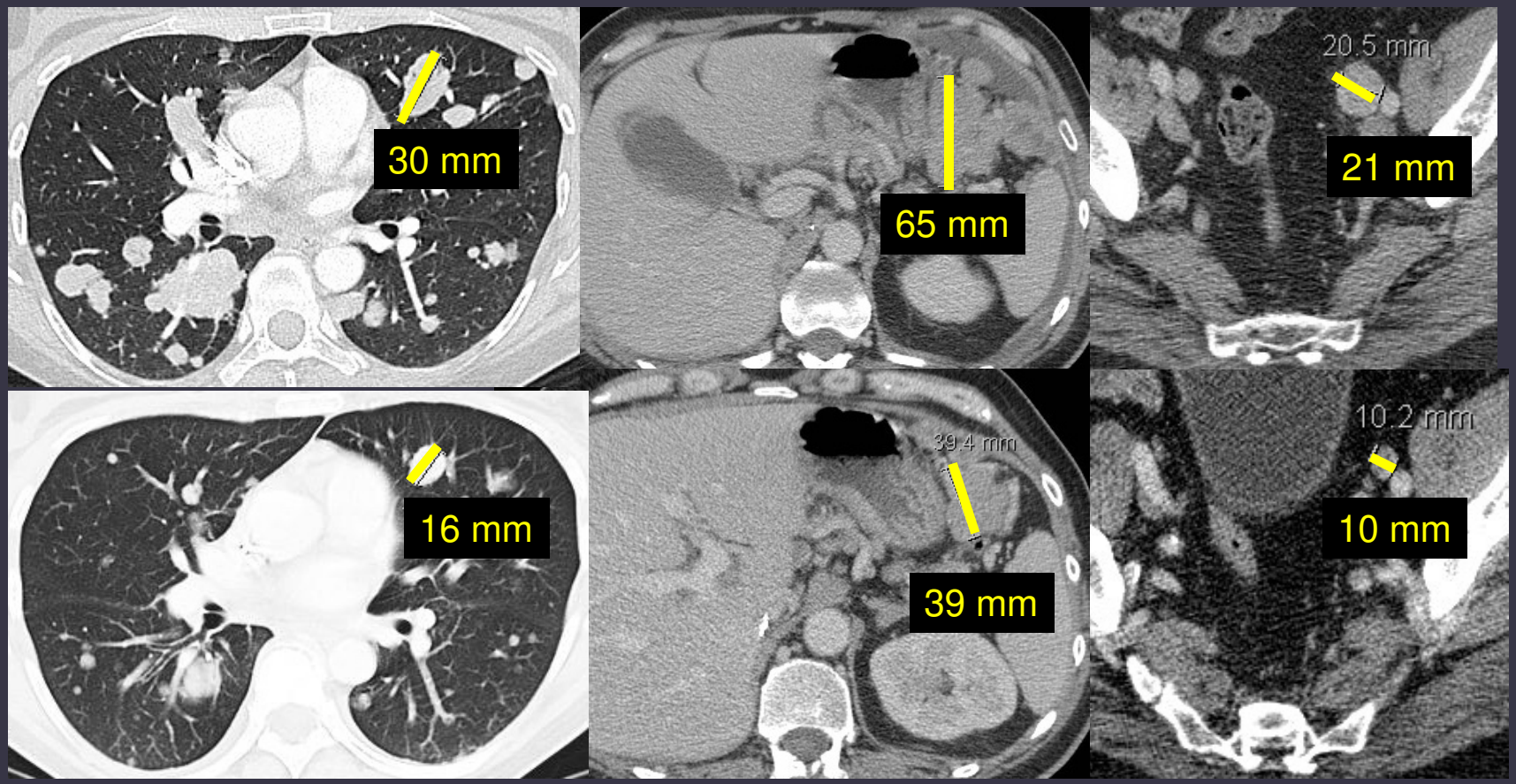
- 2 statuts de réponses
  - Lésions cibles



Réponse complète (CR)
Toutes les lésions ont disparues et les GG < 10 mm

Réponse partielle (PR)
diminution ≥ 30% de la SPD par rapport au scanner pré-traitement

Réponse partielle des lésions cibles

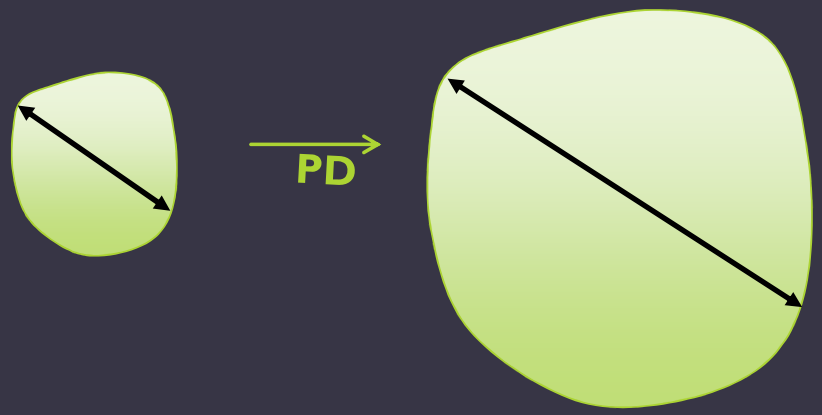


AVANT TRAITEMENT
Somme = 116 mm

APRES TRAITEMENT
Somme = 65 mm
-44%

RECIST: la juste interprétation de la progression

- 3 formes de progression
  - Lésions cibles

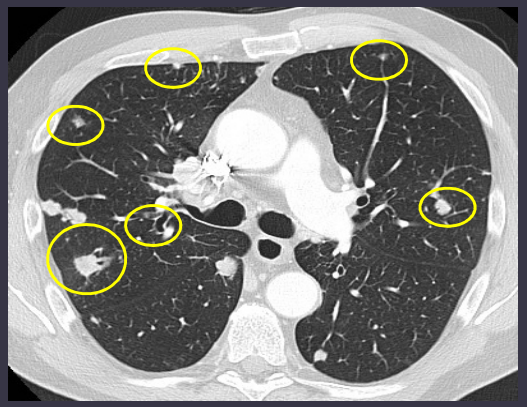


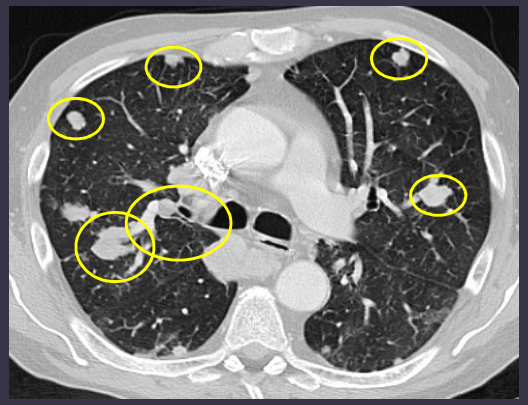
Maladie en progression (PD)
augmentation ≥ 20% de la SPD (et de ≥ 5 mm) par rapport à la plus petite somme mesurée au cours du suivi (**NADIR**)

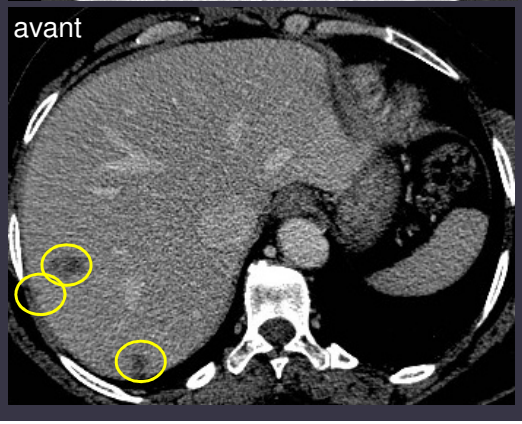
RECIST: la juste interprétation de la progression

- 3 formes de progression
  - Lésions non cibles

Maladie en progression (PD)
progression « non équivoque »







RECIST: la juste interprétation de la progression

- 3 formes de progression
  - Nouvelles lésions

Maladie en progression (PD)
Caractère tumoral doit être certain

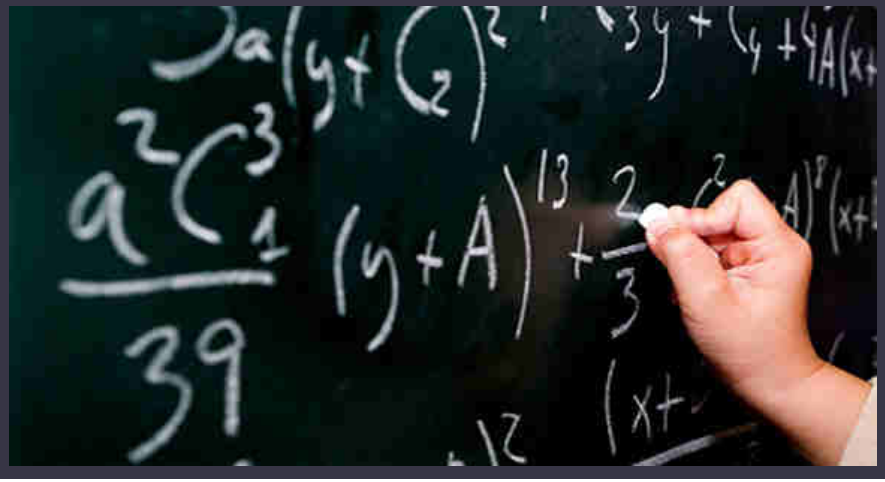
Evaluation de la réponse globale

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

Pourquoi utiliser RECIST?

Vague impression

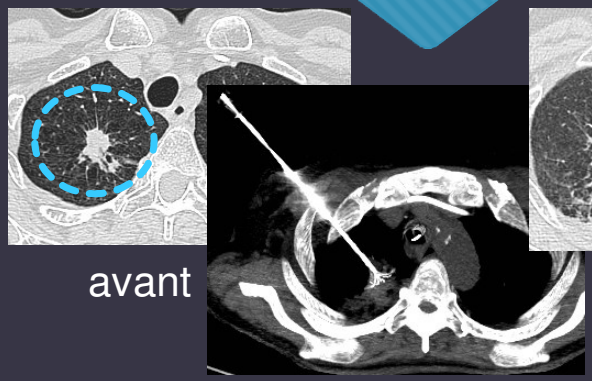
Conclusion structurée



Améliore la reproductibilité et la fiabilité de nos conclusions

Perspectives

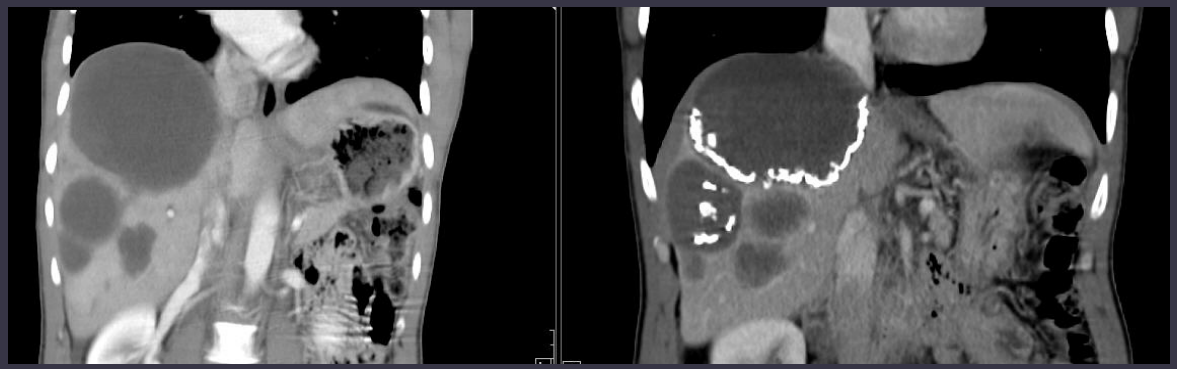
RECIST: les cas difficiles



avant

10 jours 3 mois 1 an

Thérapies focales…



Calcifications post-thérapeutiques…

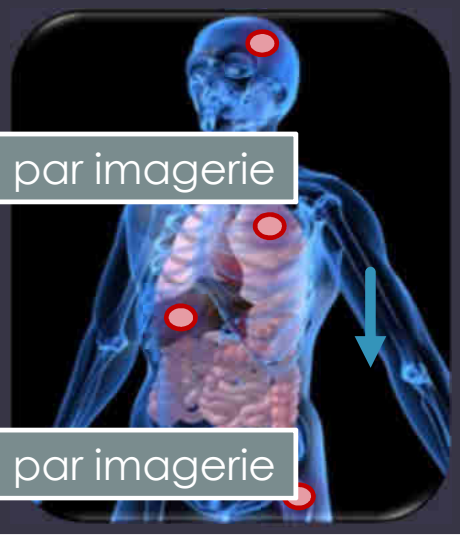
Cavitations…

Autres critères possibles

Caractéristique	Application	Critères
Taille	Mésothéliome	Mesure épaisseur
Nécrose	GIST sous Glivec	Choi
Portion viable	CHC	EASL mRECIST
Morphologie	Métastases hépatiques des CCR	Chun

Bouleversement de philosophie: les traitements ciblés

L'exemple du cancer du rein métastatique



20-30% patients deviennent métastatiques

→ traitement systémique
objectif = prolonger la vie

Traitement 1ère ligne

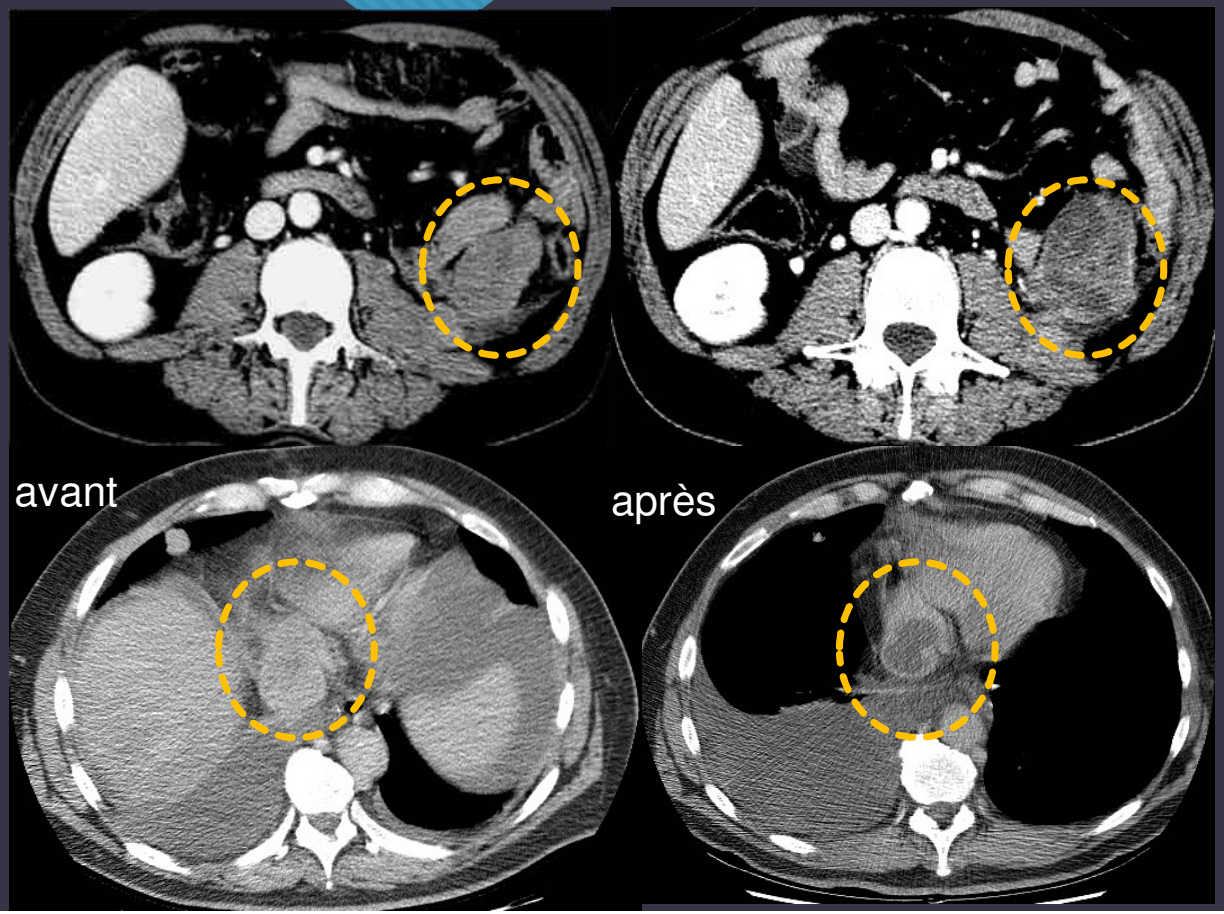
Progression (ou toxicité)

Traitement 2ème ligne

Progression (ou toxicité)

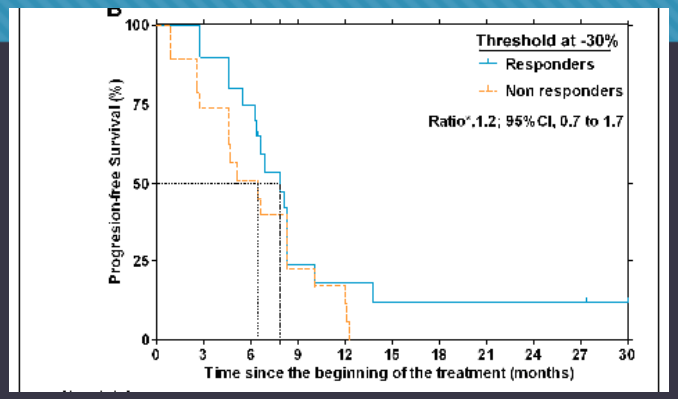
…

La juste interprétation de la réponse

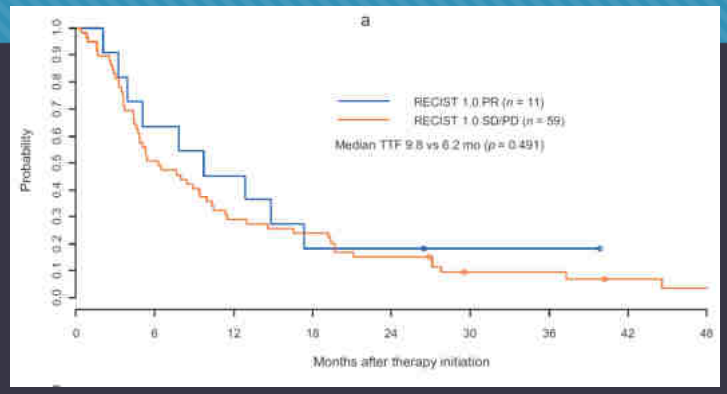


Augmentation de taille mais diminution de la densité → dévascularisation

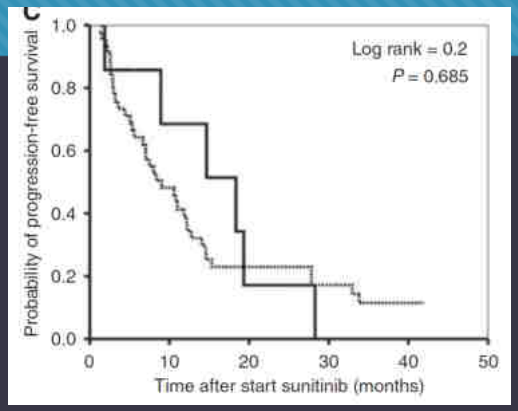
La juste interprétation de la réponse



Thiam Ann Oncol 2010



Krajewski Eur Urol 2011



Van der Veldt BJC 2010

Dissociation entre la taille et le bénéfice

Thérapies	PFS	Maladie stable	Taux de réponse objective	CR
Placebo	2.4 mois			
Sunitib (1)	11 mois	47%	30-45%	<1%
Sorafenib (2)	5.7 mois	74%	2-10%	0%
Axitinib (3)	12.1 mois	42%	47%	3.4%
Pazopanib (4)	7.4 mois	45%	30%	1.3%

1. Motzer R, et al. *N Engl J Med*. 2007
2. Escudier B, et al. *J Clin Oncol*. 2009
3. Escudier B, et al. *N Engl J Med*. 2007
4. Rixe O, et al. *Lancet Oncol*. 2007

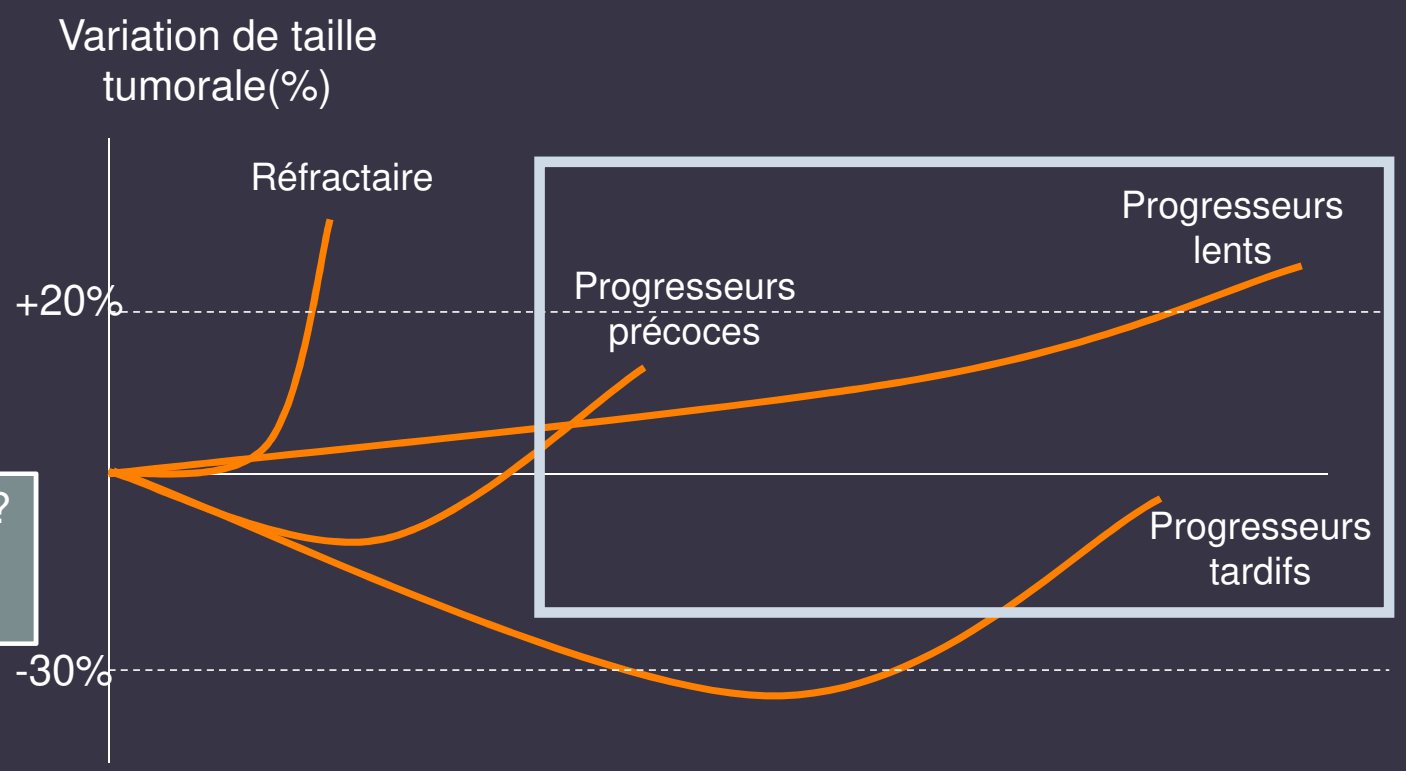
La juste interprétation de ?

- La réponse, c'est une absence de progression
- MAIS… quelle progression?

La juste interprétation de la progression

- La réponse, c'est une absence de progression
- MAIS… quelle progression?

Tous le progresseurs sont-ils les mêmes?
Impact de la charge tumorale?
Impact de la vitesse de progression?



La juste interprétation de la progression

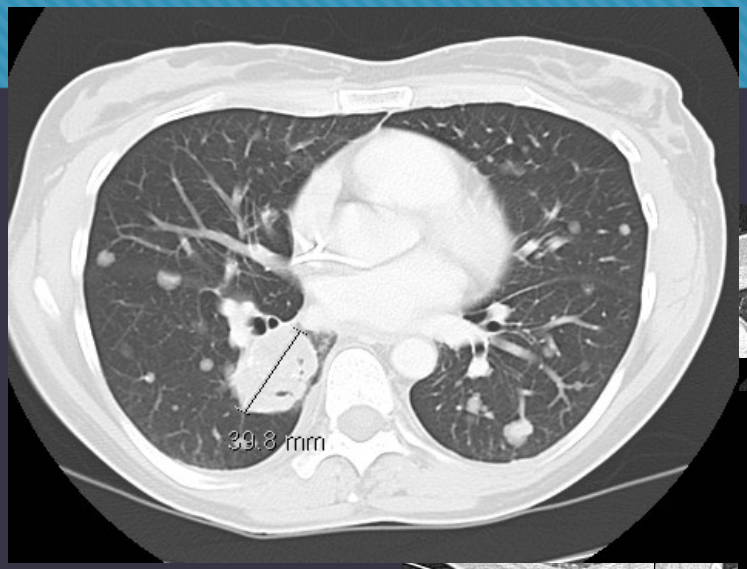
Pré-traitement

Cycle 2

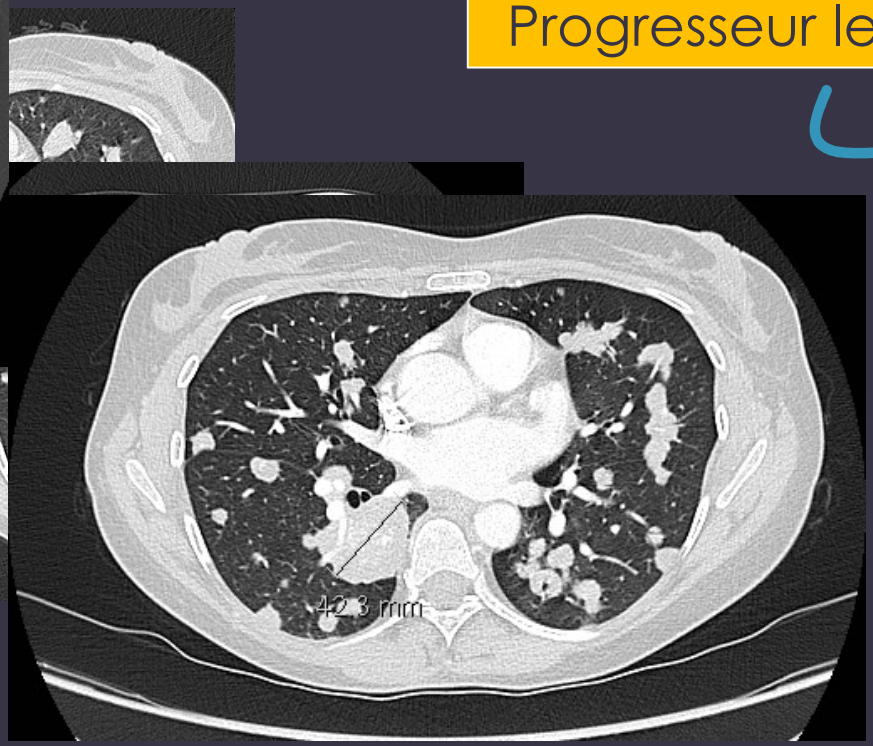
Cycle 4

Cycle 6

La juste interprétation de la progression



Pré-traitement



Cycle 6 (18 mois)

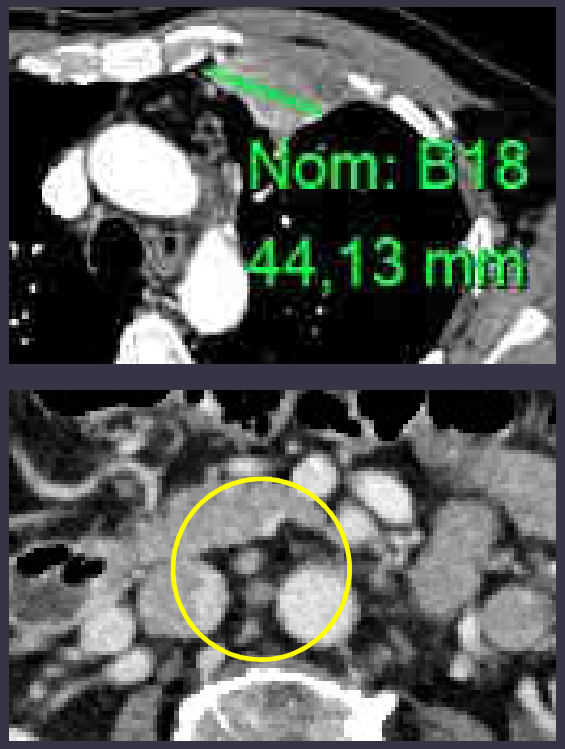
Progresseur lent

« Treatment beyond progression »

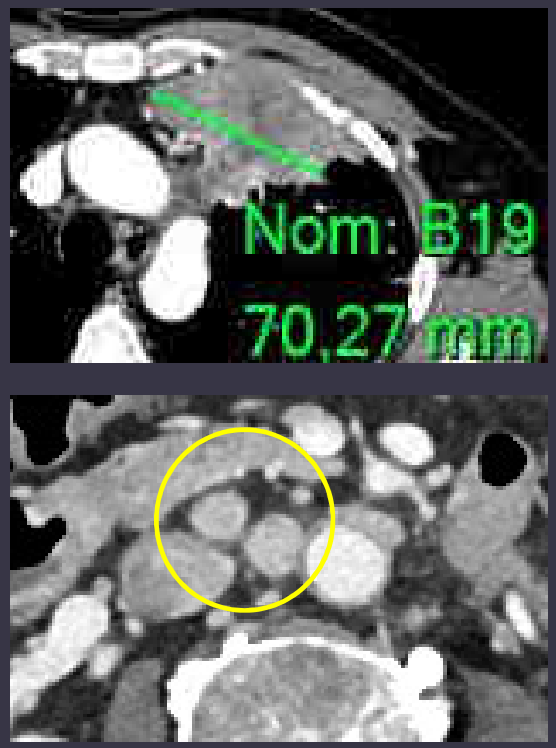
Préciser dans quel délai s'est produite la progression

Bouleversement de philosophie: les immunothérapies

Avant traitement
janvier 2018

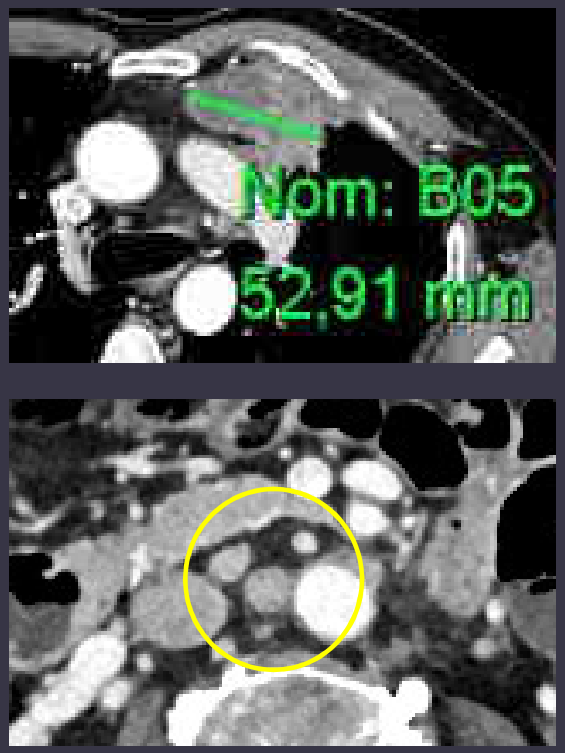


Après traitement
mars 2018



Progression lésions cibles
Nouvelles lésions

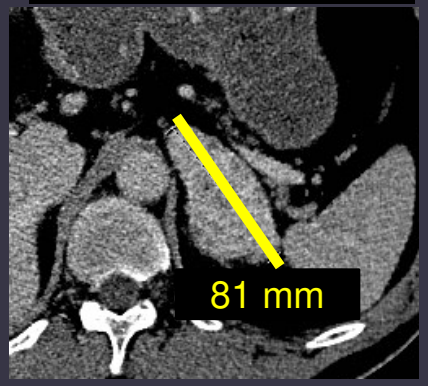
Avant traitement
octobre 2018

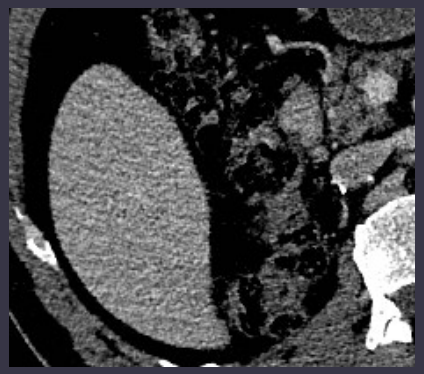


« Régression » de la progression

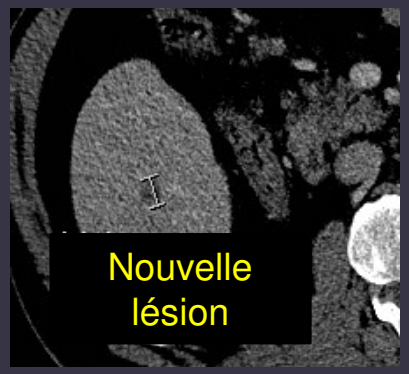
Pseudo-progression

Avant traitement
janvier 2018

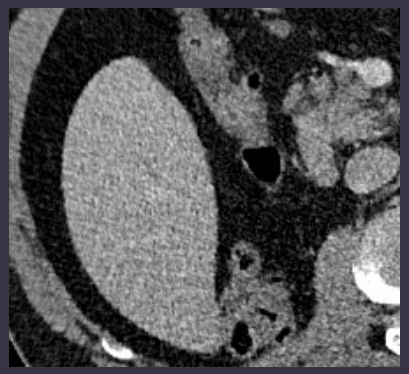




Après traitement
mars 2018



Après traitement
octobre 2018

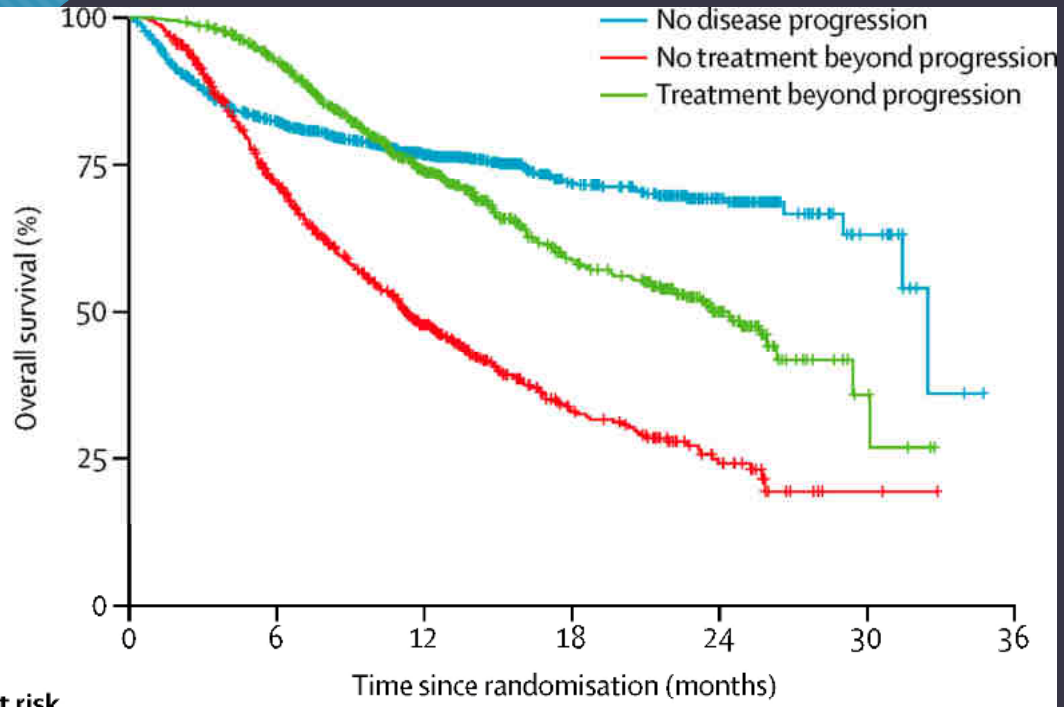


Réponse lésions cibles
Nouvelles lésions

« Régression » de la progression

Pseudo-progression

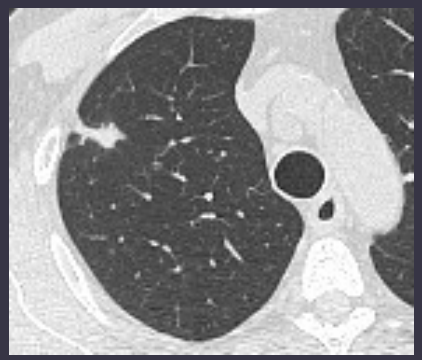
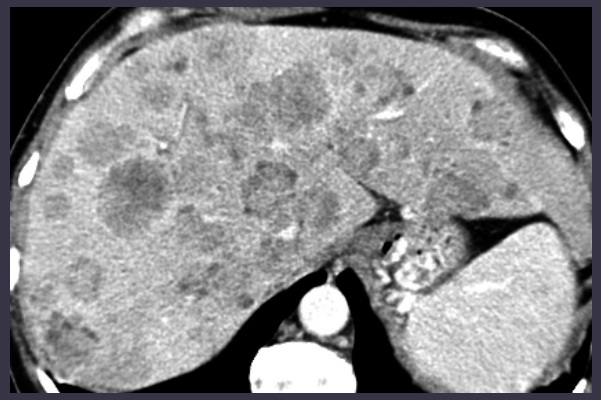
La progression est une forme de réponse…



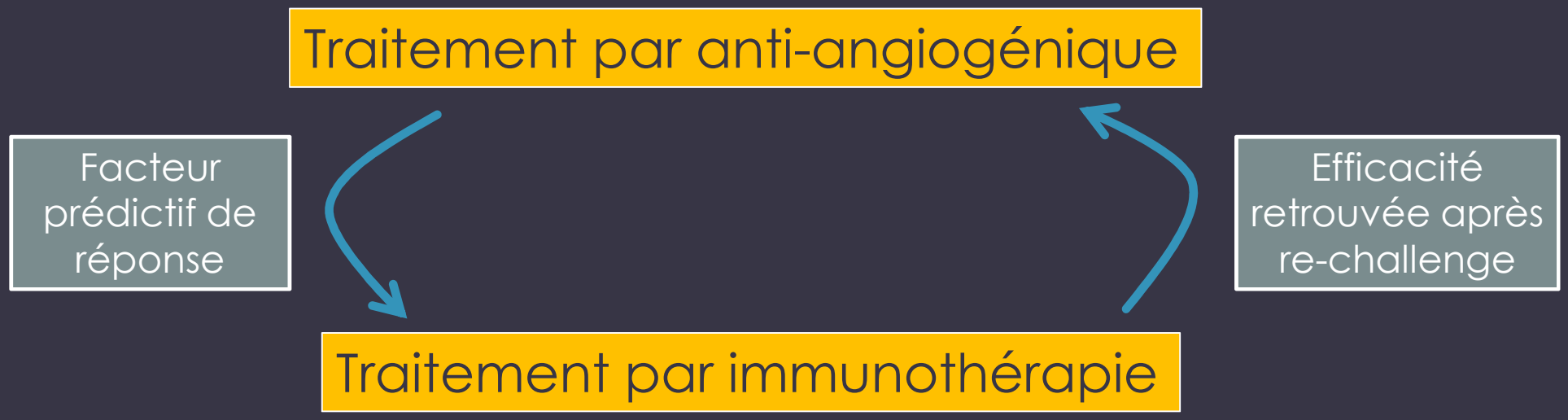
Number at risk (number censored)							
No disease progression	1229 (0)	911 (107)	576 (386)	262 (678)	110 (822)	14 (915)	0 (927)
No treatment beyond progression	636 (0)	411 (53)	208 (132)	76 (218)	30 (248)	2 (273)	0 (275)
Treatment beyond progression	652 (0)	575 (30)	346 (154)	178 (268)	71 (355)	5 (413)	0 (417)

Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression

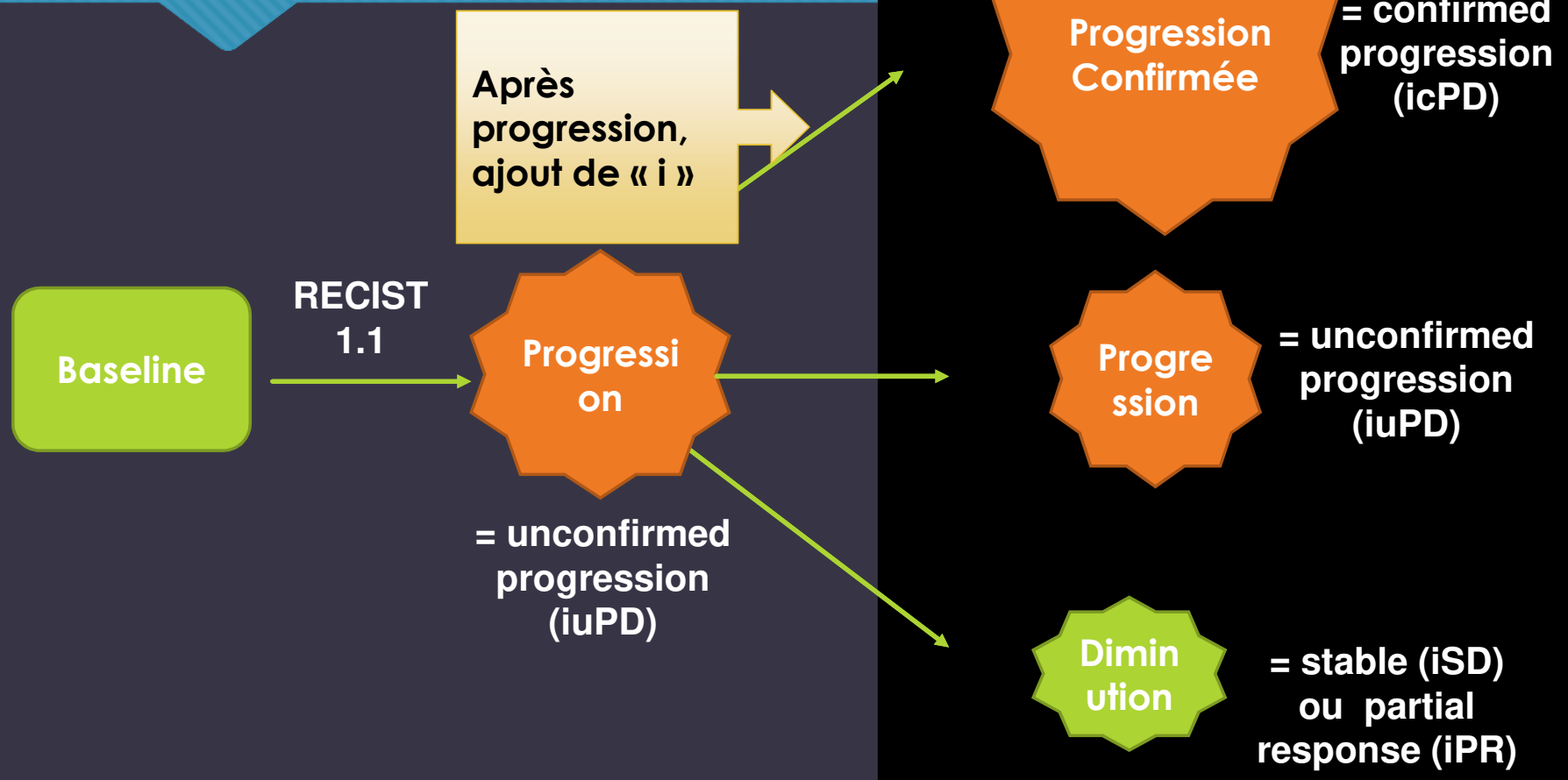
Beaver, Lancet Oncol 2018

Avant traitement avril 2017	Après traitement juin 2017	Après traitement octobre 2017	Après traitement janvier 2018
			
			
	Réponse poumon Réponse foie	Réponse poumon Progression foie	Réponse poumon Progression foie
	Réponse	Réponse dissociée	Progression

Effets des traitements précédents et suivants

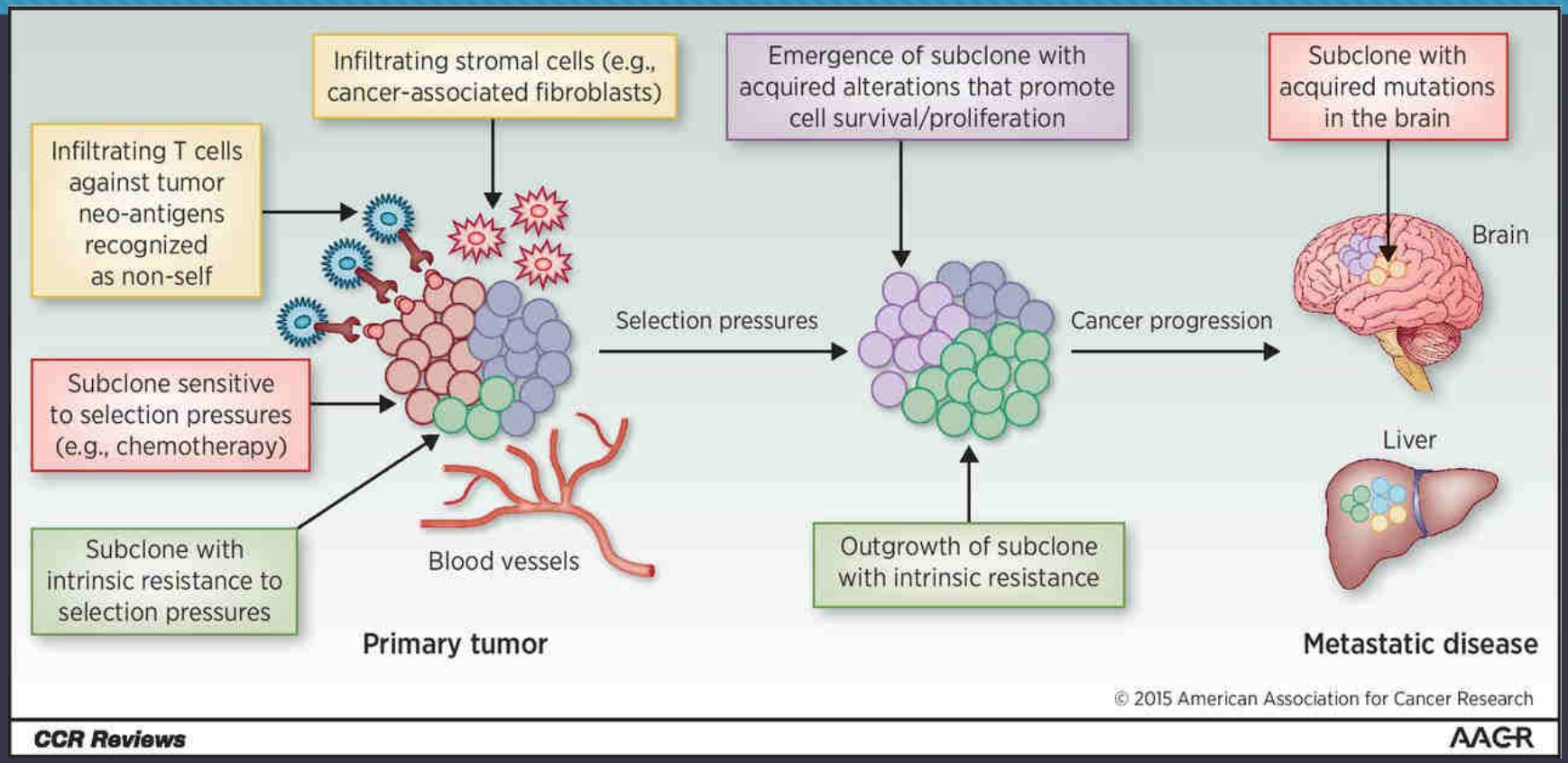


Nouveaux critères nécessaires: iRECIST



Bouleversement de philosophie: au-delà de l'œil humain

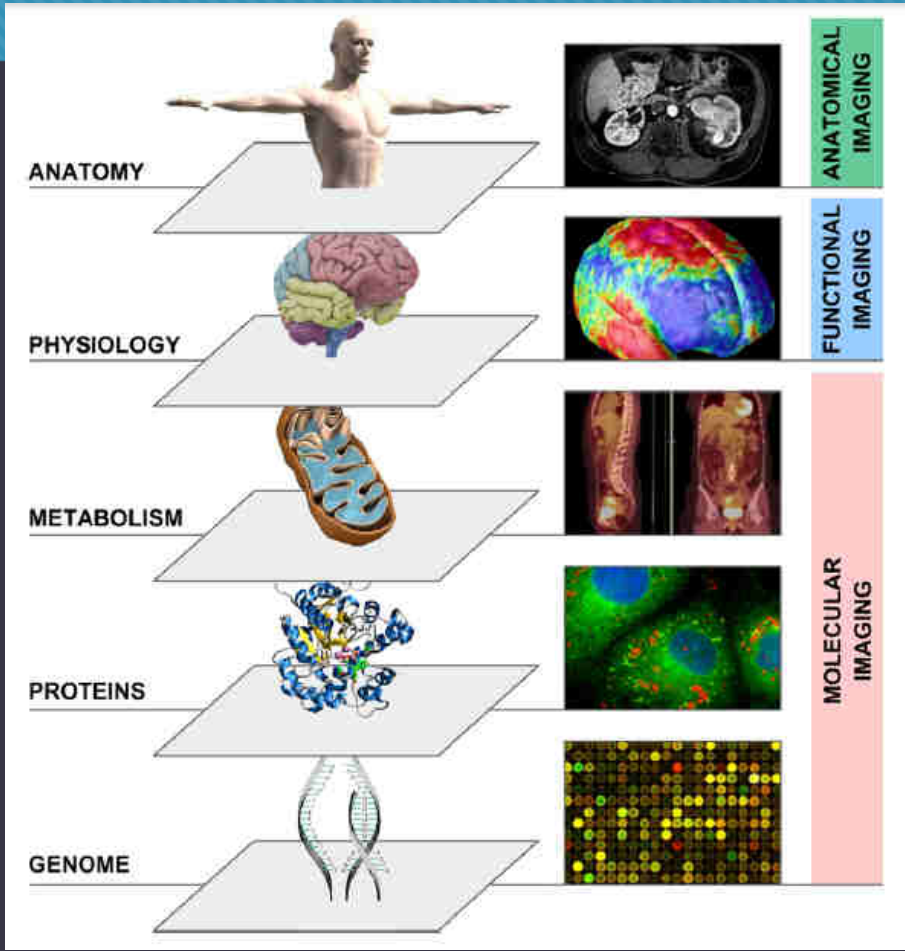
Heterogeneite tumorale



Jamal-Hanjani M et al., ClinCancerRes2015

Hétérogénéité et imagerie?

- L'image n'est qu'une expression phénotypique de la biologie sous-jacente
- Probablement plus d'information dans l'image que ce qu'on extrait
- Il faut augmenter l'efficacité de la recherche de biomarqueurs en imagerie en mettant en place des méthodes de technologie à haut débit (high throughput)

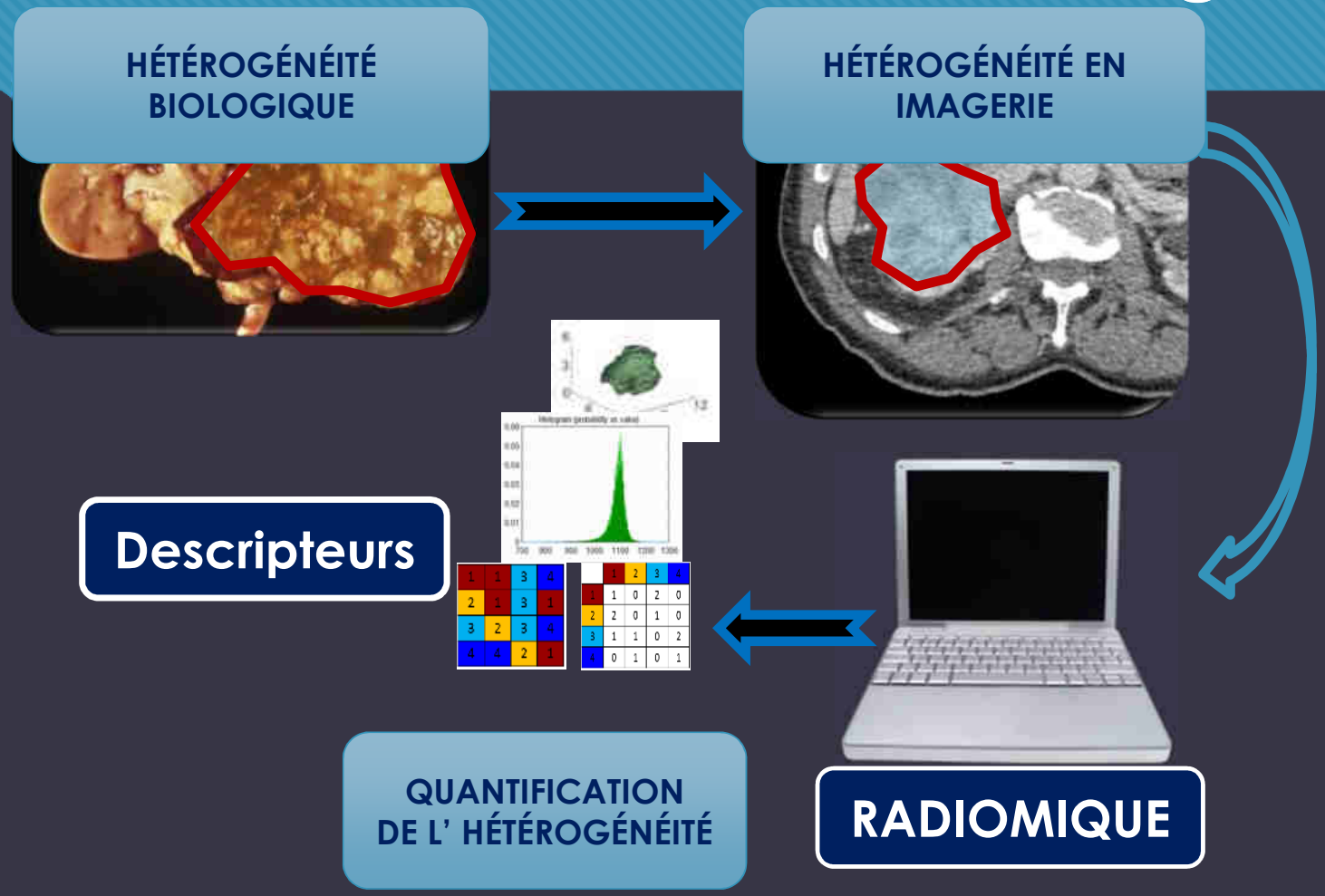


L'image est une expression phénotypique de la biologie

HÉTÉROGÉNÉITÉ BIOLOGIQUE

HÉTÉROGÉNÉITÉ EN IMAGERIE

Il y a plus d'informations dans l'image



Exemple: cancer du rein métastatique

Scanners pré-traitement

→ Extraction de descripteurs à partir de l'image (> 1700)

→ Création d'un modèle prédictif

→ **KAPLAN MEIER**
PFS et OS

Exemple: cancer du rein métastatique

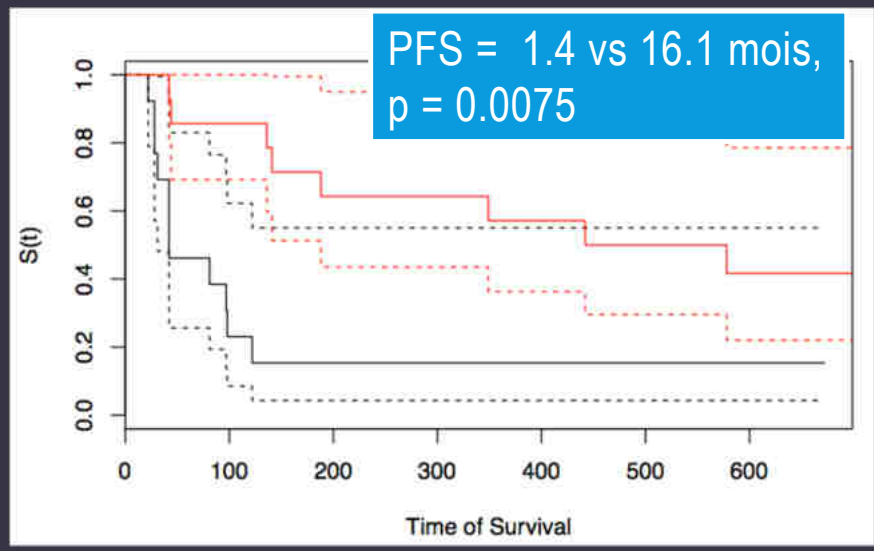
Scanners pré-traitement

Extraction de descripteurs à partir de l'image (> 1700)

Création d'un modèle prédictif

KAPLAN MEIER
PFS et OS

Signature radiomique
Lengthening
Skewness
GLN (texture)



A Bouchouicha, PhD
J Deidier, MD
K Benac, MSc

Exemple: cancers oropharyngés

IRM pré-traitement

→ Extraction de descripteurs à partir de l'image (> 200)

→ Arbres de decision et cross-validation

→ **Statut p16 (HPV)**

Exemple: cancers oropharyngés

IRM pré-traitement

Extraction de partir de l'image (> 200)

$$elongation = \sqrt{\frac{\lambda_{minor}}{\lambda_{major}}}$$

Arbres de decision et cross-validation

Statut p16 (HPV)

Paramètre d'**Elongation** (forme)
Stable
Suffisant
prédit le statut HPV

Elongation	HPV(-)	HPV (+)
Average	0.599	0.729
Std Dev	0.190	0.126

A Bouchouicha, PhD
AL Gaultier, MD

Conclusion: la juste interprétation

Un radiologue, doit connaître

- les pathologies
- les traitements

pour évaluer de manière « juste » son efficacité

Conclusion: la juste interprétation

- Ce qui est « juste » pour un traitement, ne l'est pas pour un autre
- Dialogue avec l'oncologue +++
- Pister les discordances radio-cliniques ou radio-pathologiques
- Nouvelles pistes présentes dans les images? Radiomique/IA