

Evaluation en imagerie de la réponse tumorale : quelle technique en 2009 ?

Olivier Vignaux
Université Paris Descartes
Service de Radiologie Hôpital Cochin

Problématique

- réponse tumorale : diminution taille lésion objectivée sur 2 imageries successives
- critères morphologiques (OMS, RECIST, volume) suffisants ?
 - lequel ? comment éviter les erreurs ?
- nouveaux critères fonctionnels ?
(angiogénèse tumorale ++)

Critères OMS

- surface = produit 2 + grandes dimensions perpendiculaires dans un même plan
- réponse partielle > 50 % régression
- progression < 25 % régression
- maladie stable progression< 25 % et réponse < 50 %

Critères OMS

- travaux nord-américains (James et al) et européens (Therasse et al) début 2000 : imprécisions critères OMS réservés lymphomes et tumeurs solides pédiatriques
- critères unidirectionnels RECIST = mesure + grand diamètre de 1 à 5 lésions > 10 mm par organe sans dépasser 10 lésions / patient et calcul de la somme

Critères RECIST

- lésions non mesurables décrites :
 - < 10 mm, lésions osseuses, épanchement ...
- surveillance : lésions mesurables + évolutivité
lésions non mesurables + apparition nouvelles lésions
 - progression si > 20 % ou nouvelle lésion
 - régression si diminution > 30 %

OMS (1979)

RECIST (2000)



Total tumor burden : Total tumor burden :

$$\sum_{\text{Lesion } i} D_{Max}^i \times D_{Min}^i$$

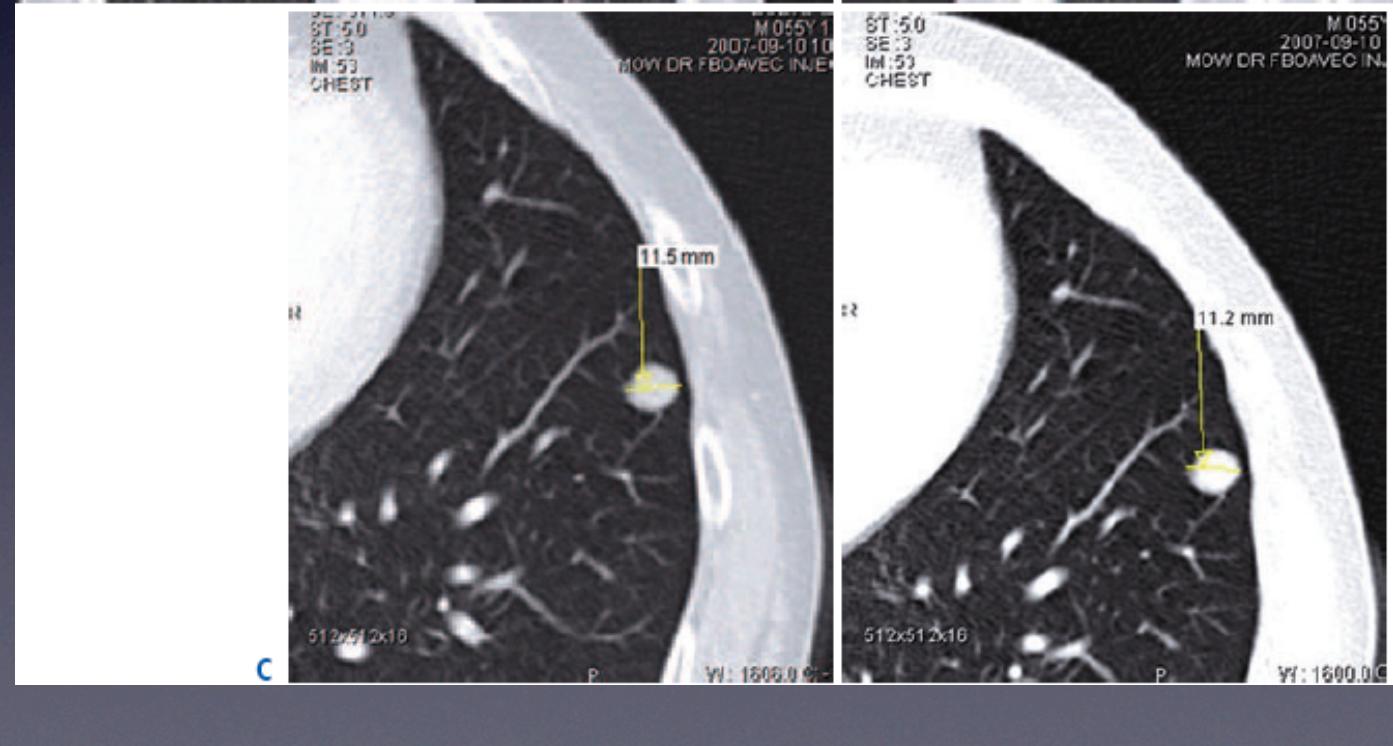
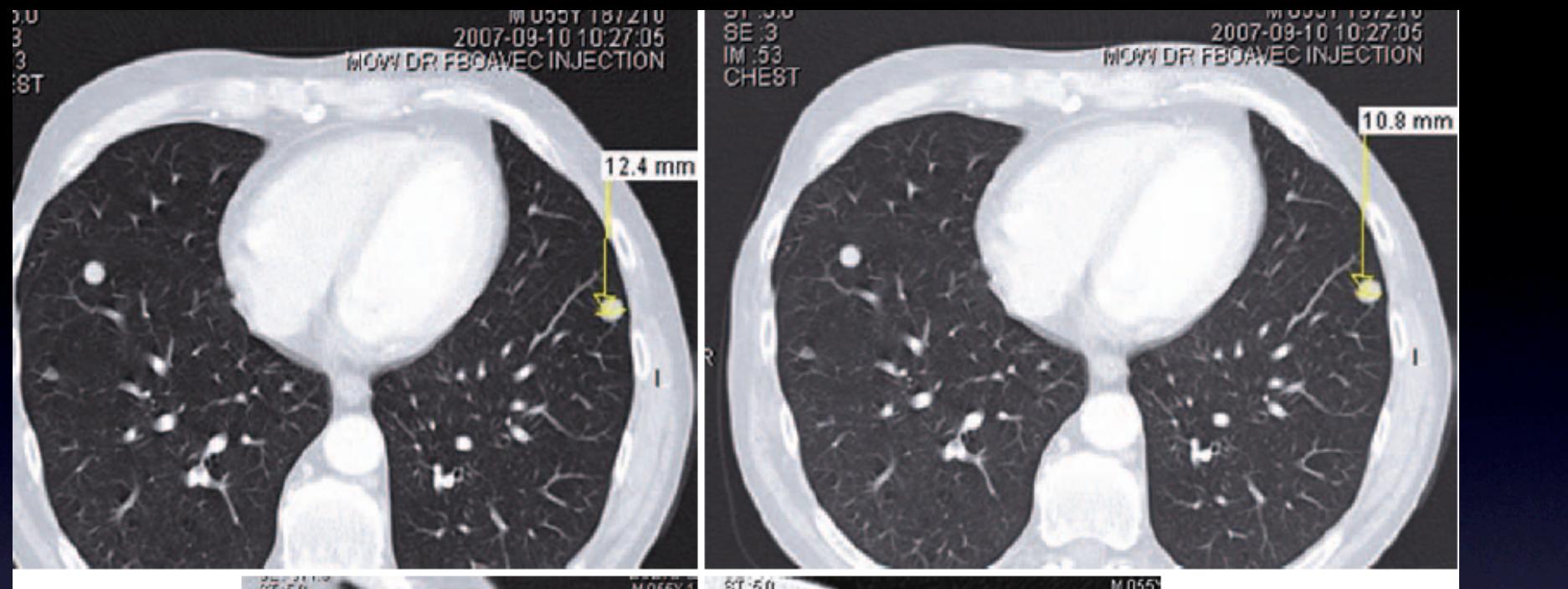
$$\sum_{\text{Lesion } i} D_{Max}^i$$

RECIST Evaluation of Target Lesions

Tumor Response	Criterium	Reference
Complete Response (CR)	Disappearance of all target lesions	--
Partial Response (PR)	Min. 30% decrease in sum of longest diameters	Baseline sum of longest diameters
Progressive Disease (PD)	Min. 20% increase in sum of longest diameters OR Time of appearance of new lesions	Smallest sum of longest diameters
Stable Disease (SD)	Neither PR nor PD	Smallest sum of longest diameters

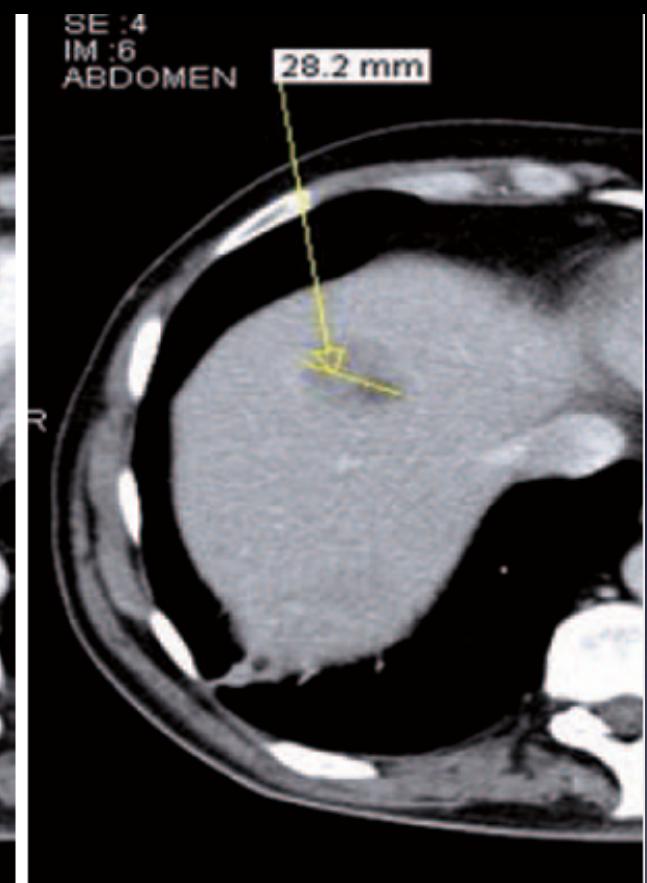
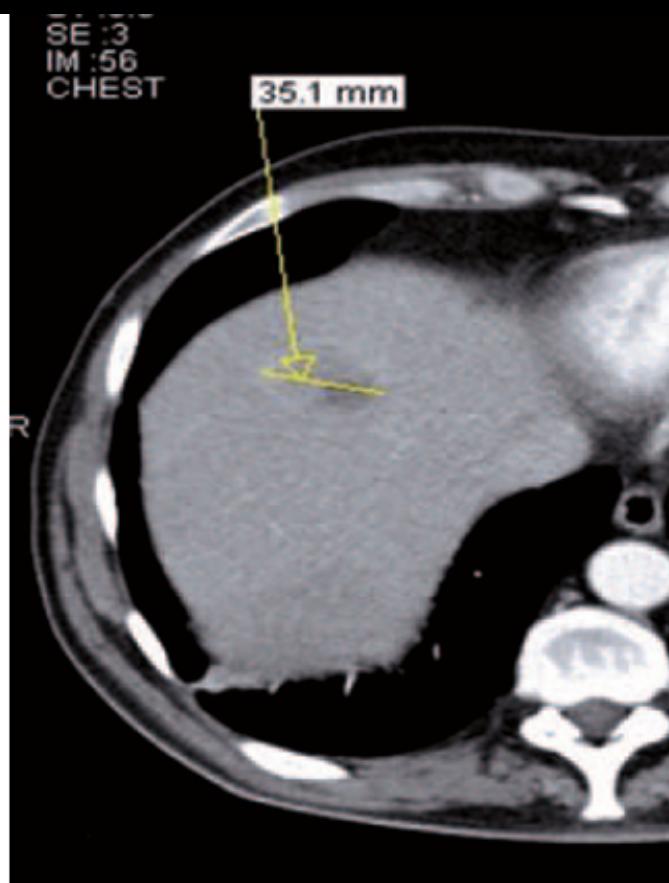
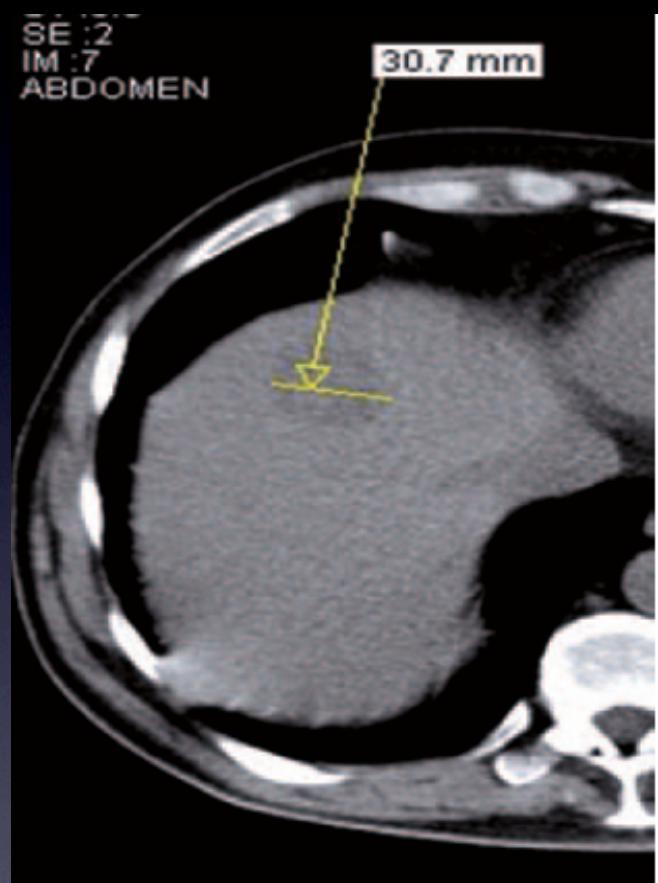
Premier problème

- reproductibilité mesures RECIST
- disposer de l'examen antérieur pour reprendre même mesures (PACS, logiciels)
- ne pas comparer écho, TDM et IRM
- ne pas comparer examen sans et avec injection



Variabilité
Inter
observateurs

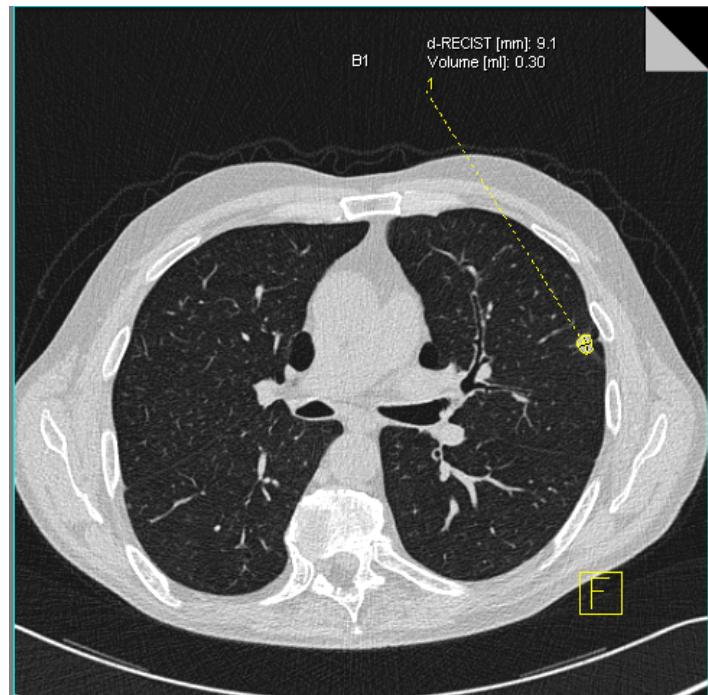
12,4 mm
10,8 mm
11,5 mm
11,2 mm



Variabilité Intraobservateur en fonction de l'injection

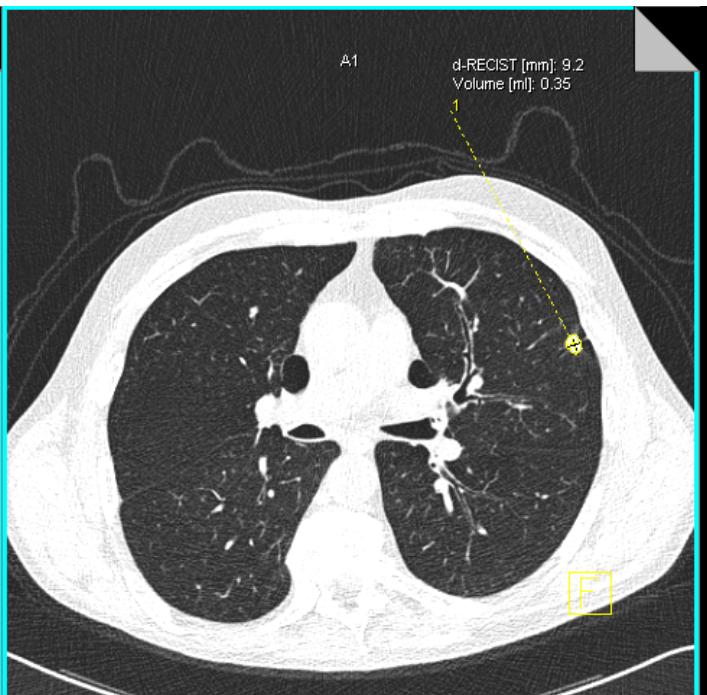
B1

d-RECIST [mm]: 9.1
Volume [ml]: 0.30



A1

d-RECIST [mm]: 9.2
Volume [ml]: 0.35



2 Series

B1	A1
----	----

Type	Orien...	Image

Evalu...	Tools	Setti...

Name	T...	Organ	Diam...
1	<input checked="" type="checkbox"/>	Lung	9.2

Viewing

Filming

3D

Oncology

Findings Details 1

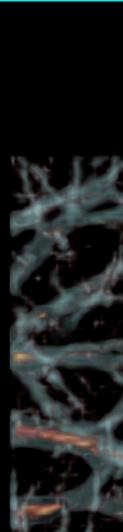
Follow-up

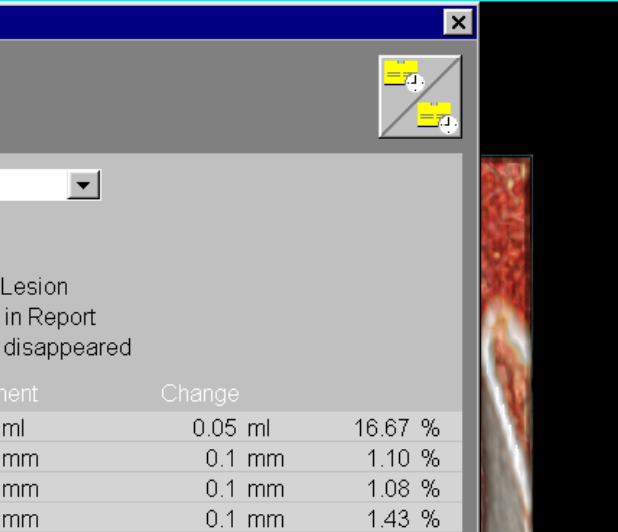
Organ: Lung

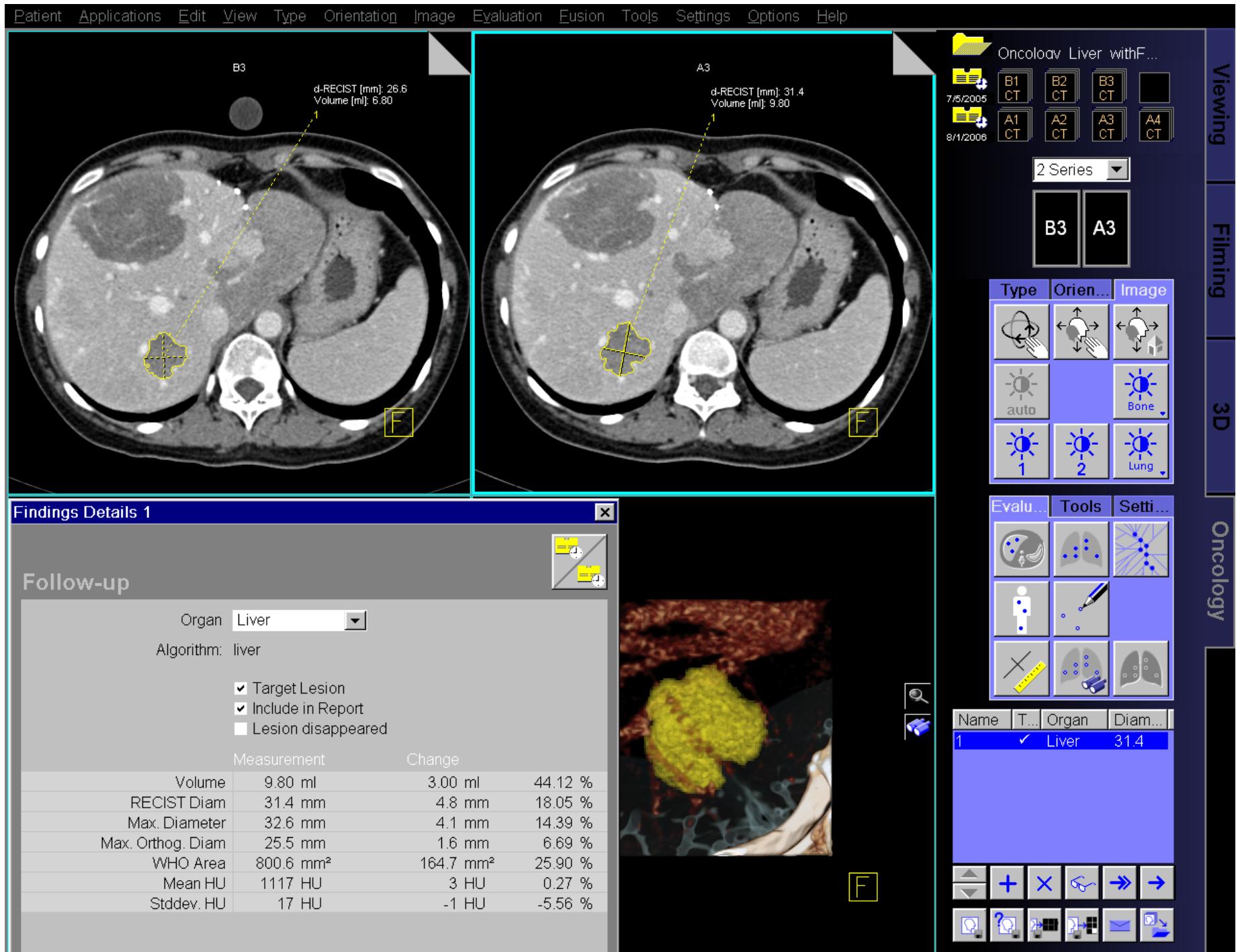
Algorithm: lung

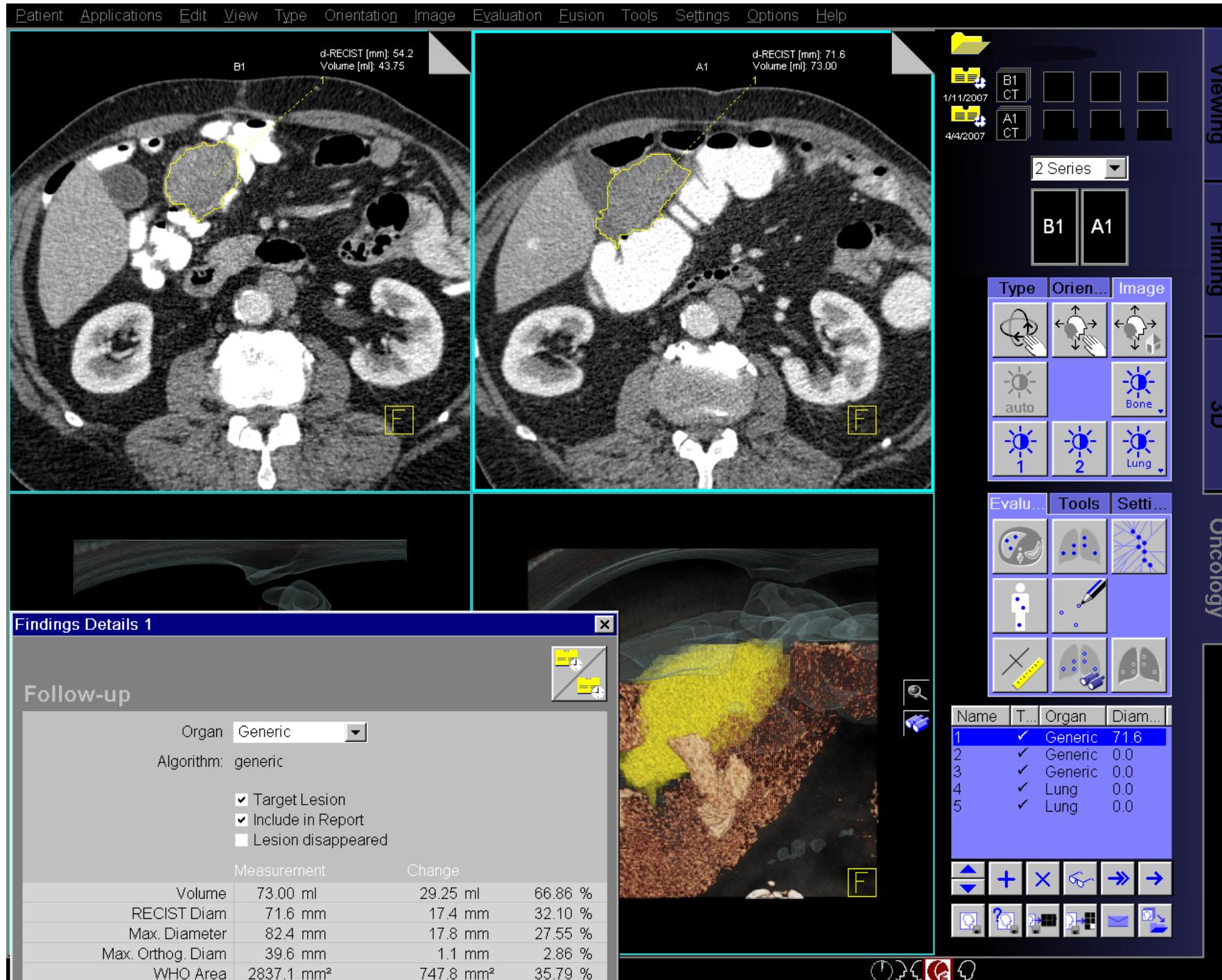
Target Lesion
 Include in Report
 Lesion disappeared

Measurement	Change
Volume	0.35 ml → 0.05 ml (16.67 %)
RECIST Diam	9.2 mm → 0.1 mm (1.10 %)
Max. Diameter	9.4 mm → 0.1 mm (1.08 %)
Max. Orthog. Diam	7.1 mm → 0.1 mm (1.43 %)
WHO Area	65.6 mm ² → 1.9 mm ² (2.98 %)
Mean HU	985 HU → 6 HU (0.61 %)
Stddev. HU	155 HU → 2 HU (1.31 %)



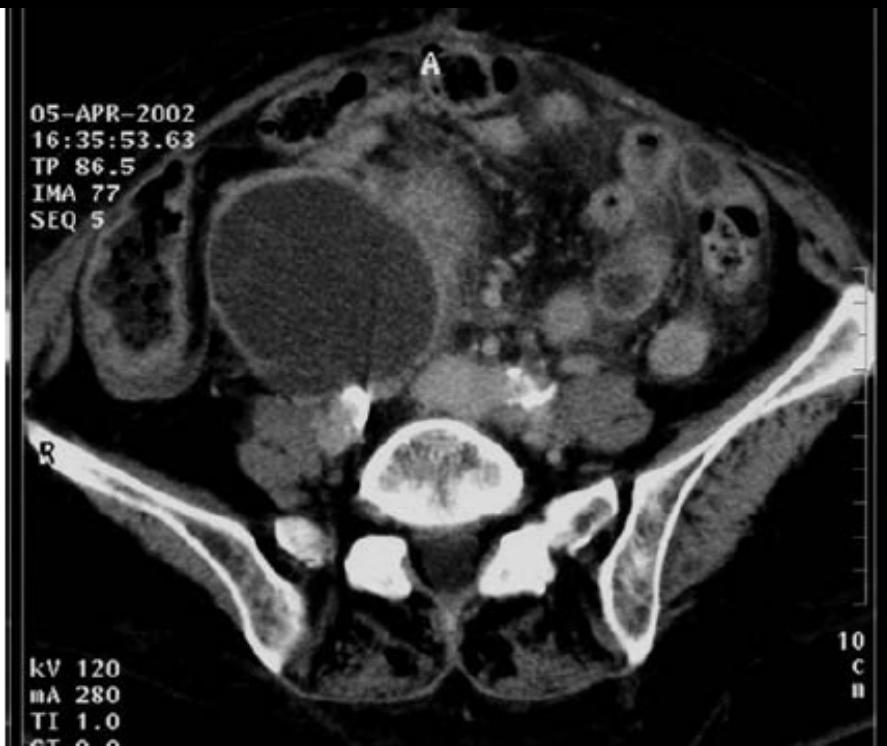






Deuxième problème

- nouvelles thérapeutiques ciblées :
 - peu d'effet sur la taille tumorale
 - parfois pseudo-augmentation par nécrose tumorale expansive
- patients répondeurs (régression > 30 %) : même survie à 6 mois que non répondeurs (régression < 30 % ou progression < 20 %)



• Pseudo augmentation de taille d'une métastase péritonéale d'un GIST gastrique après 2 mois de thérapeutique ciblée (Imatinib).

Nouveaux critères

- nécrose tumorale : mesure densité (Choix)
- réponse = diminution densité $> 15 \text{ UH}$
temps portal / densité avant traitement +/-
diminution taille RECIST $> 10 \%$
- absence réponse : absence diminution
densité ou augmentation taille $> 20 \%$ ou
nouvelle lésion

IMAGERIE FONCTIONNELLE

- **Evaluation de la nécrose tumorale : densité**
 - 2 mois après début traitement
 - corrélée à la **SURVIE SANS PROGRESSION**
(PFS : progression free survival)
- **Vascularisation tumorale ou angiogénèse :**
mesures paramètres de perfusion
 - courbe concentration en fonction du temps

Angiogénèse

- $< 2 \text{ mm}^3$: nutriments et oxygène par diffusion à partir vaisseaux préexistants
- $> 2 \text{ mm}^3$: angiogénèse
- formation de nouveaux capillaires sanguins par bourgeonnement vaisseaux préexistants
- Régulé par des facteurs pro (VGEF) et antiangiogéniques (équilibre dans tissus sains)

Imagerie fonctionnelle

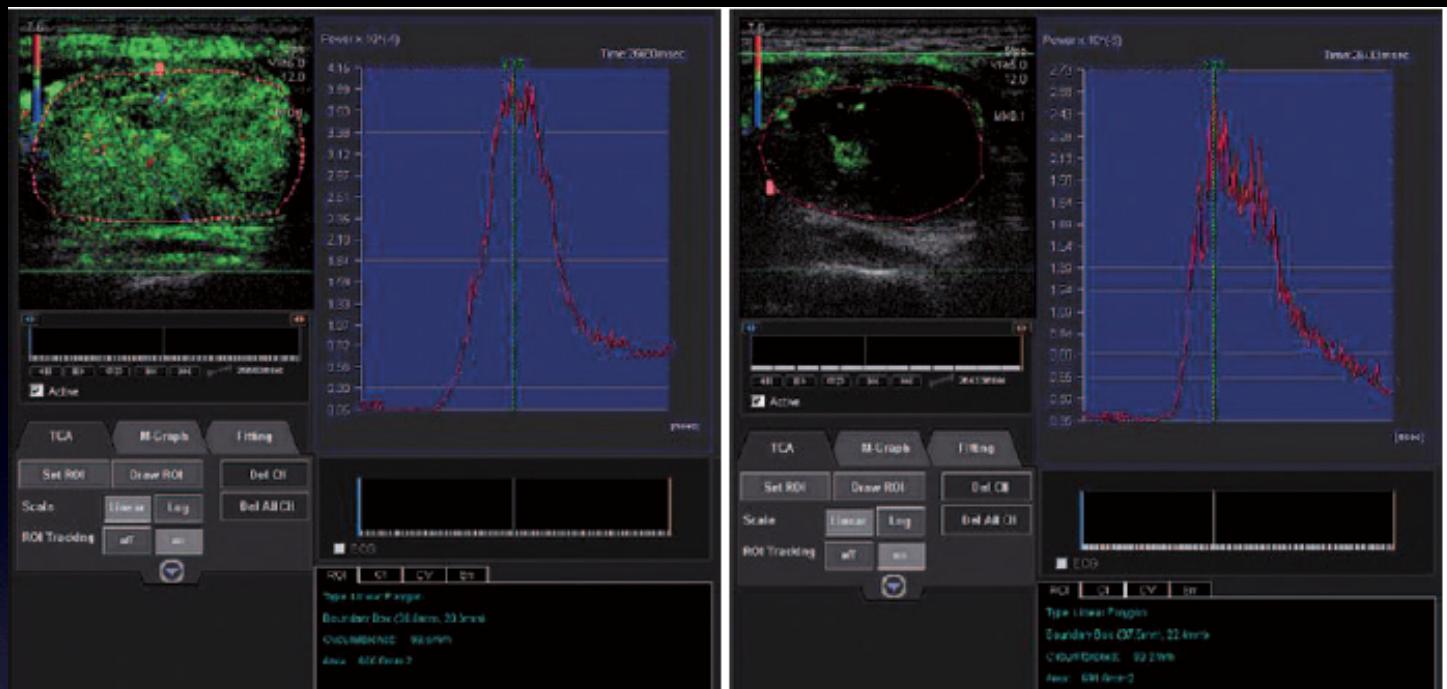
- Echographie de contraste, Scanner multicoupe, IRM : injection en bolus d'un produit de contraste
- < 1 min : imagerie de premier passage (intravasculaire, first pass study)
- > 1 minute (sauf écho) : diffusion par perméabilité capillaire = imagerie retardée (delayed imaging)

Analyse des courbes de rehaussement

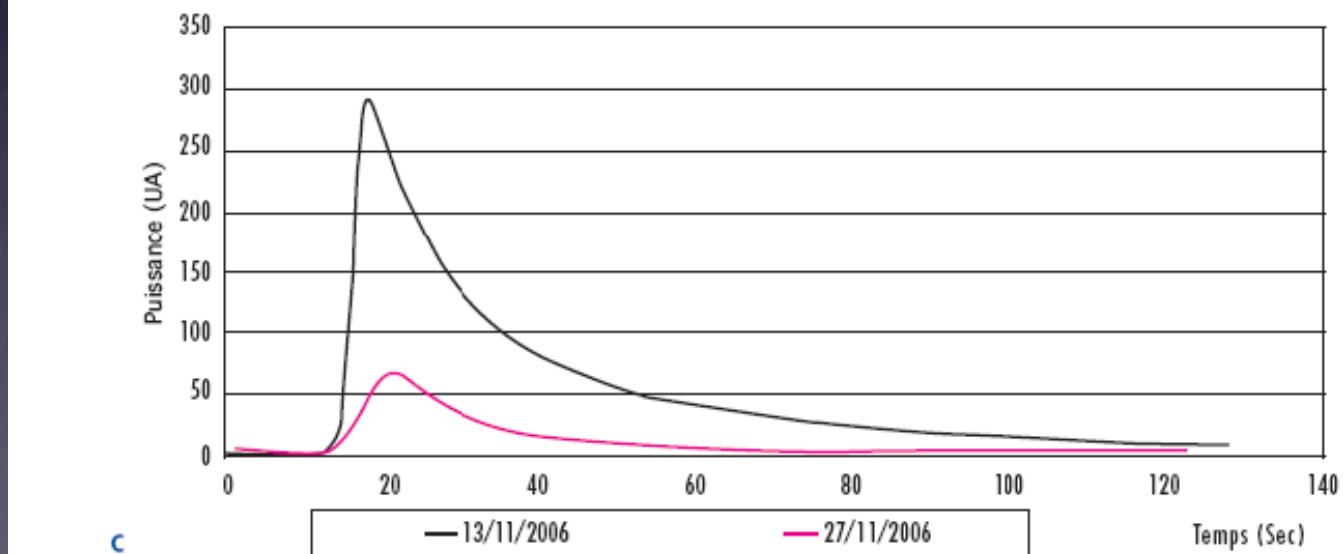
- Mono-compartimentale : écho de contraste = étude de la perfusion uniquement
- Bi-compartimentale : scanner, IRM = étude de la perfusion et de la perméabilité capillaire ++
- constante de transfert ou K_{trans} et aire sous la courbe IAUC 60 premières secondes

Echographie contraste

- Etude GIST avec Imatinib (BFR 14)
- J7 : importante diminution prise de contraste sélectionne bons répondeurs = corrélé à la survie sans progression
- J15 : modeste diminution = mauvais répondeurs
- Détection précoce résistances secondaires : reperfusion zones nécrotiques avant augmentation volume tumoral



Courbes de perfusion LEG



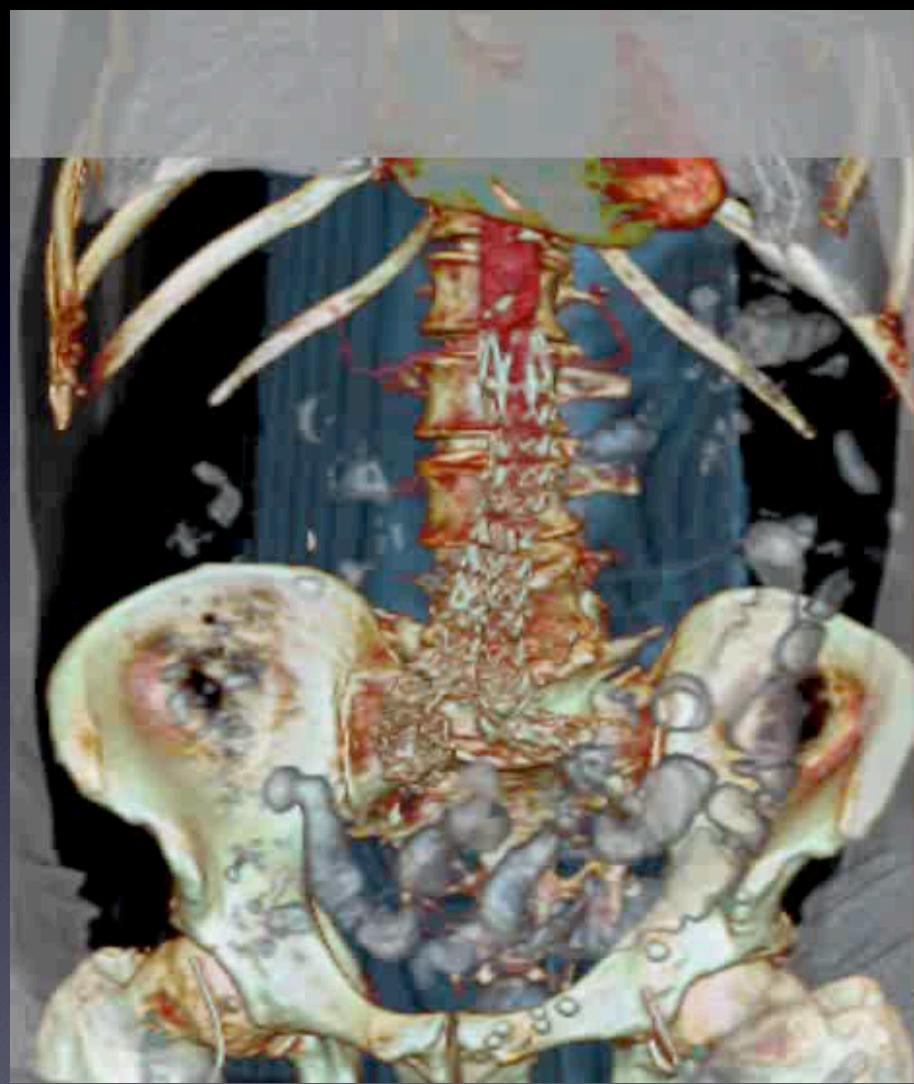
c

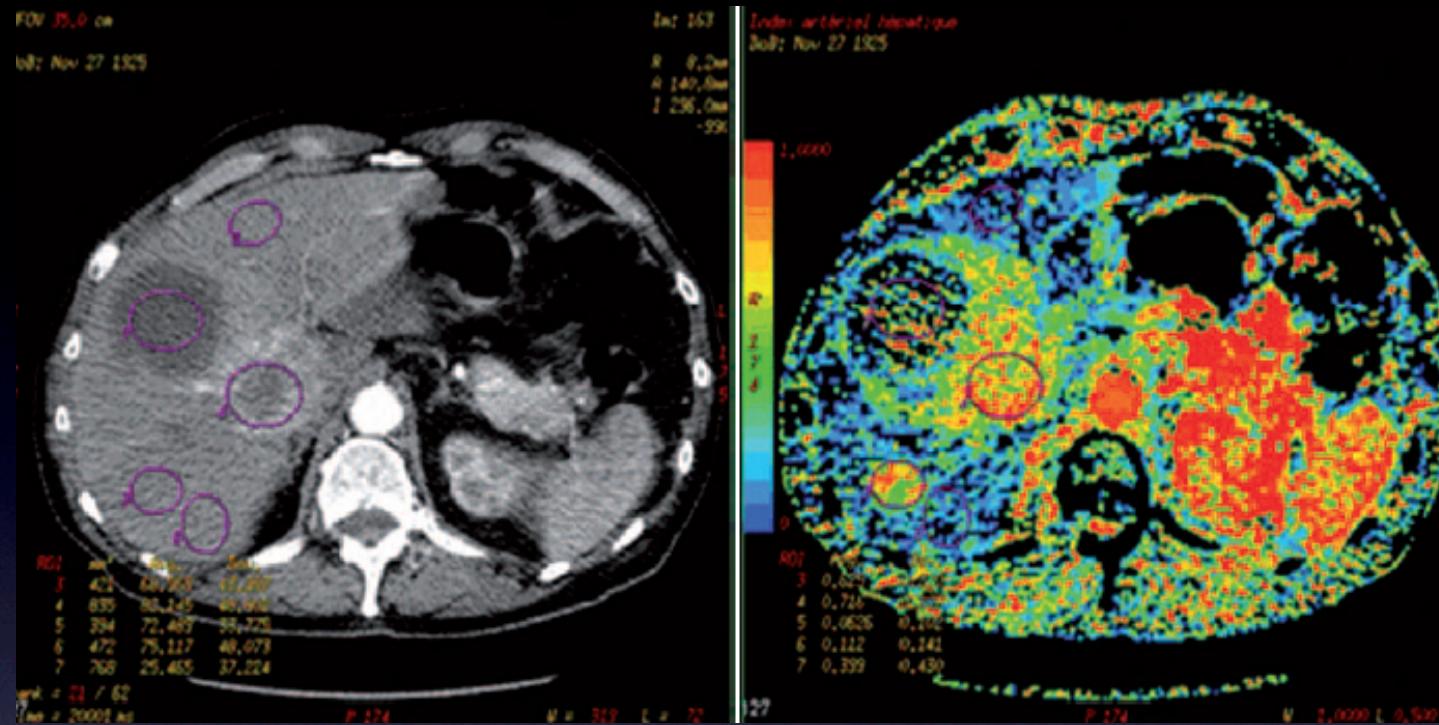
Limites échographie

- Uniquement intravasculaire : pas de calcul coef de transfert = perméabilité capillaire
- Manque des outils de quantification à partir des données brutes pour une utilisation systématique et reproductible
- STIC national (650 patients) : paramètre le plus pertinent (Max peak, TTM, pente wash-in) et meilleur « timing » pour évaluation

Scanner perfusion

- Première min : toutes les secondes = premier passage (MTT, BV, BF avec aorte comme fonction d'entrée)
- Delayed : toutes les 5 secondes pendant plusieurs minutes (index artériel hépatique IAH avec porte d'entrée portale)
- cartes paramétriques calculées par logiciel





Index artériel hépatique
(% vascularisation artérielle tissulaire
/ vascularisation totale)

Scanner perfusion

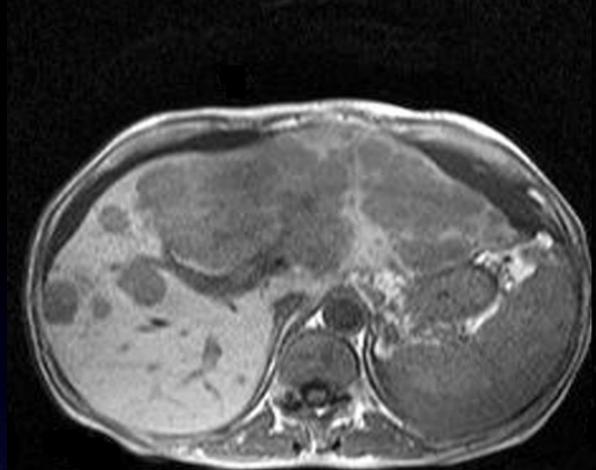
- Cancers rectum : lésions avec BF (flux sanguin) élevé avant traitement : mauvaise réponse radio-chimio (Radiology 2005)
- Étude PIXEL en cours : IAH facteur prédictif survenue métastase hépatique cancers colorectaux M0 ?

Limites scanner perfusion

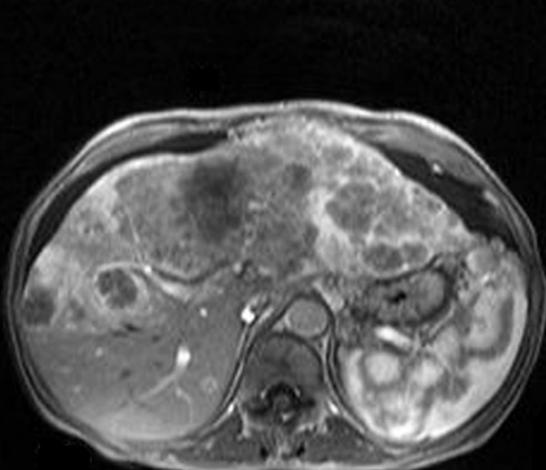
- Logiciels différents suivants constructeurs avec paramètres variables (pas de standardisation)
- Logiciels indispensables de compensation de la respiration pour thorax-abdomen
- Irradiation +++ (pb si examens répétés pendant surveillance)

IRM de perfusion

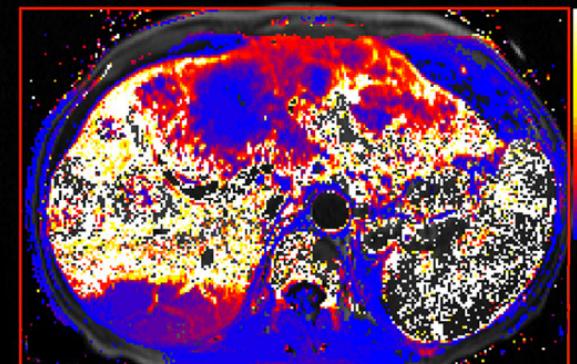
- constante de transfert ou K_{trans} et aire sous la courbe IAUC 60 premières secondes après calibrage séquences
- Cancers colo-rectaux : 3 essais en cours
- diminution du K_{trans} et de l'IAUC en cas d'efficacité traitement anti-angiogénique
- prédiction réponse clinique seulement 1/3 cas



Pre-contrast



36 seconds



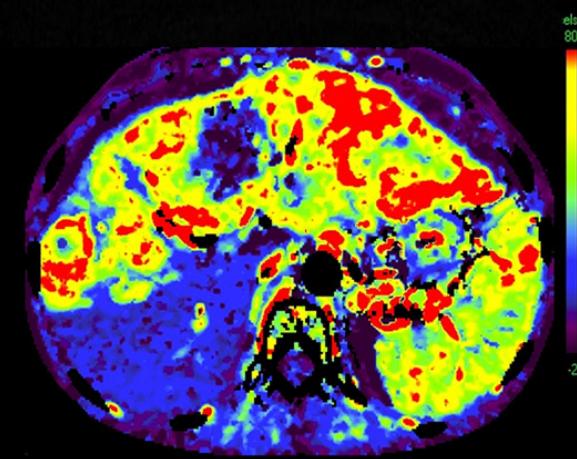
Tofts' model: Transfer constant



Pre-contrast



35 seconds



Slope method: flow

PET

- PET H₂15O : référence pour calculer flux sanguin et perméabilité capillaire
- Mais nécessite un cyclotron à proximité
- Mesure hypoxie ++ (f-MISO)
- Validation méthode plus simple comme l'IRM (étude en cours entre Cochin et Mount-Sinaï hospital à New York)

Nouveaux critères évaluation

- **BIOMARQUEURS** : paramètres moléculaires, cellulaires et fonctionnels non invasifs, reproductibles et corrélés à la réponse clinique
- Rôle de l'imagerie très prometteur
 - RECIST + densité (logiciels dédiés oncologie)
 - Angiogénèse : écho ou scanner ou IRM à valider par études multicentriques