

Imagerie en cancérologie. Au-delà des critères RECIST

➔ Yves Menu

(✉) Service de Radiologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris

Objectifs pédagogiques

- Définition et limites des critères RECIST
- Comment apprécier la réponse aux thérapies ciblées
- Quel(s) examen(s) d'imagerie choisir pour le suivi

ABRÉVIATIONS

¹⁸ FDG	FluoroDesoxyGlucose marqué au Fluor 18
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
CR	Complete response (réponse complète)
DCE	Dynamic Contrast Enhanced
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
mRECIST	Modified RECIST
PD	Progressive disease (Progression)
PFS	Progression Free Survival (Survie sans progression)
PR	Partial Response (réponse partielle)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SD	Stable disease (maladie stable)
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de Positons
TTP	Time to progression (Temps à progression)

L'évaluation par l'imagerie de la réponse thérapeutique en oncologie est essentielle pour optimiser la prise en charge du patient. Dans la majorité des cas, l'imagerie est l'outil essentiel pour décider du succès ou de l'échec du traitement.

Méthodes d'imagerie

La méthode d'imagerie idéale est un examen facilement disponible, bien accepté par les patients, peu ou pas invasif, de coût raisonnable, parfaitement standardisé pour pouvoir bien comparer deux examens, même s'ils n'ont pas été faits au même endroit et sur la même machine. Le choix de la méthode, le protocole technique, le mode d'analyse radiologique vont dépendre de nombreux facteurs :

- Est-on dans le cadre d'un protocole de recherche ou s'agit-il d'une routine établie ?
- Si c'est un protocole, s'agit-il d'une phase I, II ou III ?
- S'agit-il d'une thérapeutique ciblée ou non ?
- Y-a-t-il une tumeur en place ou le patient reçoit-il un traitement adjuvant ?
- Quel est le but du traitement : traitement palliatif ou traitement néo-adjuvant avant de décider d'une chirurgie curative ?

La méthode idéale n'existe pas, car toutes ont leurs mérites et leurs défauts. Néanmoins, en fonction de la réponse aux questions précédentes, un choix se dégage.

Aujourd'hui, les règles de l'évaluation sont théoriquement plutôt adaptées aux essais thérapeutiques qu'à la routine clinique. Toutefois, la rigueur de la méthode est un facteur important pour améliorer la qualité du rendu des examens, faciliter le dialogue entre radio-

logue et médecin référent et donc aider à la décision thérapeutique. C'est pourquoi de plus en plus d'équipes utilisent ces règles en pratique clinique.

Échographie

L'échographie respecte évidemment les critères d'acceptabilité, de coût, et de disponibilité. Par contre, elle ne respecte pas le critère de standardisation et elle n'est généralement pas acceptée pour les patients qui sont inclus dans des essais thérapeutiques. RECIST stipule nommément que l'échographie ne peut pas être utilisée pour évaluer la réponse thérapeutique des cibles profondes en cas d'essai thérapeutique [1]. Néanmoins, l'échographie est acceptée comme un outil de mesure reproductible pour les adénopathies superficielles. D'autre part, une nouvelle lésion découverte par échographie, qui ne correspondrait pas à une image déjà connue sur d'autres examens, pourrait être considérée comme une preuve de progression tumorale.

Une technique spéciale consiste à recourir à l'injection de produit de contraste. Ceci donne accès à une évaluation de la perfusion tumorale, et peut faciliter la caractérisation tumorale [2]. Pour l'évaluation de la réponse, il s'agit encore de protocoles prospectifs. Cependant, l'échographie de contraste n'a pas encore trouvé sa place en routine et n'est pas couramment pratiquée en dehors de ces essais cliniques et dans des équipes entraînées.

Tomodensitométrie (TDM)

La TDM est aujourd'hui l'examen de base de la surveillance en oncologie. En effet, elle est largement disponible, d'un coût raisonnable, très bien acceptée par les patients, peu invasive si l'on tient compte du fait que des précautions doivent être prises concernant les

contre-indications à l'injection de produit de contraste. Enfin, c'est probablement l'examen le plus reproductible et donc le plus facile à standardiser des examens d'imagerie disponibles aujourd'hui.

La tomodensitométrie a l'inconvénient d'être une technique irradiante. Toutefois, ceci n'est un point essentiel que chez les sujets jeunes, soumis à de multiples examens de contrôle, ce qui est assez rarement le cas en pratique oncologique quotidienne. Néanmoins, une attention toute particulière doit être apportée à réduire le nombre d'acquisitions à ce qui est strictement nécessaire pour l'évaluation. Par exemple, pour évaluer des métastases hépatiques d'un cancer du côlon, il n'est généralement nécessaire de pratiquer en routine qu'une seule série thoraco-abdomino-pelvienne après injection de produit de contraste, en se passant d'autres acquisitions comme des images au temps artériel ou des images sans injection de produit de contraste. Finalement, les machines modernes, grâce à des techniques de reconstruction innovantes [3], permettent encore de réduire la dose, qui figure d'ailleurs systématiquement sur le compte rendu d'imagerie et/ou sur les images fournies.

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM a certains avantages et quelques inconvénients. Parmi les avantages, il y a une évidente augmentation de la sensibilité et de la spécificité pour la détection des lésions hépatiques [4]. Un autre avantage est l'existence de plusieurs contrastes, T1, T2, diffusion, rehaussement après injection, qui donnent beaucoup d'espoir dans une meilleure évaluation des lésions non seulement pour leur taille, mais aussi leur structure et leur viabilité.

Néanmoins, l'IRM est aujourd'hui handicapée par plusieurs inconvénients : une disponibilité bien moins grande que celle de la tomodensitométrie, l'absence d'évaluation du parenchyme pulmonaire qui nécessite toujours l'association avec un scanner, la difficulté d'obtenir une imagerie « corps entier », et enfin une variété de séquences d'acquisition d'un constructeur à l'autre qui peut rendre difficile la comparaison d'images faites sur des machines différentes. En pratique, l'IRM est aujourd'hui une technique de

référence dans des cas particuliers : tumeur primitive du foie, évaluation d'un traitement néo-adjuvant de métastases hépatiques avant possible résection tumorale chirurgicale, bilan d'extension préopératoire d'un patient susceptible d'avoir des métastases hépatiques, non mises en évidence par la tomodensitométrie.

Tomographie par Émission de Positons (TEP)

La TEP a aujourd'hui un rôle considérable en imagerie oncologique pour évaluer la diffusion tumorale. Il est reconnu aujourd'hui que la TEP est le meilleur examen pour rechercher des localisations secondaires chez un patient ayant une tumeur primitive *a priori* isolée, ou encore des métastases hépatiques ou pulmonaires susceptibles d'être réséquées [5]. La TEP est particulièrement utile pour la recherche de lésions ganglionnaires et de certaines récidives pelviennes. Elle est probablement moins utile que le scanner pour les métastases pulmonaires, que l'IRM pour les métastases cérébrales, et fait jeu égal avec l'IRM pour les métastases hépatiques.

Pour l'évaluation tumorale, la TEP est encore faiblement utilisée bien qu'elle ait un grand potentiel. En effet, la fixation du ^{18}F FDG par la cellule tumorale (ou éventuellement d'autres traceurs plus spécifiques de certains types tumoraux) est un signe direct de la viabilité tumorale. Il est donc facile en TEP de savoir si une lésion résiduelle est active ou nécrotique. En pratique, elle n'est pas utilisée dans ce but en routine pour plusieurs raisons : une accessibilité faible, un coût assez élevé, mais également quelques limites de la technique comme la nécessité de respecter une fenêtre temporelle sans traitement avant l'examen, car lorsqu'il est réalisé sous chimiothérapie, on peut observer des faux-négatifs [6].

En pratique, la TEP a cependant été incluse dans les critères RECIST comme un outil permettant d'affirmer une progression tumorale, soit que la comparaison de deux TEP montre l'apparition de nouvelles lésions, soit encore qu'une TEP unique montre une lésion qu'on peut aussi repérer sur une TDM, cette lésion n'étant pas visible sur un examen antérieur en TDM. On peut penser que la TEP, avec une meilleure disponibilité, une certaine maîtrise des coûts, en développant aussi l'imagerie

corps entier rapide, prendra une place plus importante dans l'évaluation tumorale [1].

Buts et méthodes de l'évaluation

À quoi servent les critères ?

Il y a plusieurs standards de mesure mais aujourd'hui il est important de connaître d'une part les critères RECIST, et d'autre part des méthodes qui sont plus adaptées à des types tumoraux particuliers, ou à des protocoles thérapeutiques spécifiques. Dans tous les cas, les critères d'évaluation doivent être quantitatifs, objectifs, reproductibles pour pouvoir donner une indication indirecte de l'évolution de la tumeur. Les critères permettent de classer les patients en trois catégories principales :

- les patients ayant une réponse objective, complète ou partielle (CR et PR) ;
- les patients ayant une progression tumorale (PD) ;
- les patients n'ayant ni réponse ni progression, généralement appelés « SD », ou malade stable, même si ce terme n'est pas parfaitement adapté.

Le but de classer les patients dans ces différentes catégories est d'en faire un moyen pour établir le pronostic, et donc le bénéfice lié du traitement [7]. Les patients classés CR, PR ou SD ont un bénéfice du traitement, puisqu'on considère qu'en l'absence de traitement, l'histoire naturelle serait une progression tumorale. Les patients classés PD n'ont pas de bénéfice du traitement et dans la majorité des cas celui-ci est suspendu et changé/réadapté en fonction des cas particuliers.

Lorsqu'on est dans un essai thérapeutique, le problème est évidemment de recueillir des preuves de l'efficacité du traitement proposé [8]. Dans certaines études, il s'agit de la survie du patient. Il n'y a en pratique pas besoin d'imagerie pour ce critère. Toutefois, cette situation est rare, car lorsque le patient est traité par une ligne thérapeutique et que celle-ci échoue, il sera soumis à une autre ligne thérapeutique. Dans ce cas, l'examen de la survie est un critère globalisant qui ne permet pas d'explorer directement l'effet d'une ligne spécifique. D'autre part, fort heureusement, la survie des patients est aujourd'hui prolongée par les diverses

méthodes thérapeutiques, ce qui rend irréaliste d'obtenir une validation rapide par la mesure de la survie. Pour statuer sur les résultats d'un traitement, il est important de définir des critères intermédiaires, dont on espère qu'ils représentent fidèlement le bénéfice du traitement. Aujourd'hui, le critère le plus souvent utilisé est le temps à progression (TTP) ou la survie sans progression (PFS). Ces deux critères, voisins mais pas tout à fait superposables, explorent le temps pendant lequel le patient ne progresse pas. Dans ces conditions, seule compte l'existence ou non d'une progression, tandis que pour les autres patients, qui ne sont pas en progression, il est moins important de savoir s'il y a une réponse objective ou si le patient est stable.

Au contraire, certaines études considèrent que le taux de réponses objectives est un critère important. Dans ce cas, c'est le nombre de patients qui sont classés CR ou PR qui comptera.

Une difficulté importante que l'on observe avec la plupart des critères d'imagerie est qu'on n'est pas certain d'obtenir une corrélation parfaite entre ce qu'on observe et ce qui se passe véritablement au niveau de la viabilité tumorale. Voici quelques exemples courants :

- lorsqu'un patient est classé « CR », ceci ne signifie pas forcément que la tumeur a histologiquement disparu. En réalité, dans la majorité des cas, il persiste au niveau microscopique des foyers tumoraux, susceptibles de récidiver si on arrête le traitement [9]. Ce point est particulièrement important lorsqu'un traitement chirurgical doit être fait, car si des lésions ont été laissées en place en zone non réséquée, même si ces lésions ont morphologiquement disparu, la récurrence locale est probable. Ce phénomène, souvent appelé « missing metastasis », invite, lorsqu'une chirurgie est planifiée, à ne pas attendre que les petites métastases isolées ne soient plus repérables par le chirurgien au moment de la résection (ou la destruction) [10] ;
- la mesure de la taille des tumeurs est un reflet indirect de leur développement. Mais il sous-estime souvent la réponse réelle pour deux raisons : la première est que le tissu tumoral peut être remplacé par un autre tissu fibreux ou nécrotique, sans que la tumeur change globalement de

taille. La seconde, particulièrement observée en cas de thérapie ciblée, est que la tumeur ne change pas de taille, mais que son métabolisme diminue ou s'arrête, ce qui correspond à une efficacité thérapeutique, qu'on ne peut pas évaluer d'une façon purement anatomique.

Quelles sont les méthodes?

Au total, on comprend qu'il existe deux types de méthode d'évaluation par l'imagerie :

- les méthodes morphologiques, qui mesurent la tumeur et évaluent donc la réponse thérapeutique par comparaison de taille dans le temps. Ces méthodes sont les plus faciles à utiliser, les plus standardisées et elles sont et seront toujours nécessaires, même si elles ont des limites dans l'évaluation de la viabilité tumorale réelle ;
- le second groupe est fait de méthodes visant à explorer la viabilité tumorale, soit en explorant la vascularisation après injection d'un traceur, soit en mesurant le métabolisme tumoral, par la TEP, soit enfin en évaluant les caractéristiques de la structure tumorale comme en IRM de diffusion.

La première catégorie appartient à la routine, tandis que la seconde est aujourd'hui plutôt dévolue aux essais thérapeutiques, en milieu spécialisé, sauf tumeur particulière.

Cependant, il y a des « méthodes intermédiaires » dans lesquelles les critères morphologiques sont enrichis de quelques critères simples de viabilité tumorale, parfaitement utilisables en routine, et aujourd'hui appliqués au quotidien pour certains cas comme l'évaluation du carcinome hépatocellulaire, des métastases hépatiques de cancers colorectaux sous thérapie ciblée, ou encore des GIST et des tumeurs neuroendocrines métastatiques.

RECIST et critères anatomiques

Aujourd'hui, RECIST règne sans partage sur cette catégorie des critères morphologiques. Les critères OMS ont été progressivement abandonnés, en raison d'une perte de standardisation au fil du temps. Il s'agissait de mesurer de façon bidimensionnelle les lésions et de calculer la somme du produit des diamètres des lésions, ce qui servait de valeur étalon. Toutefois, la standardi-

sation a pâti du développement de variantes comme l'utilisation, pour définir la progression tumorale, soit de l'augmentation de la somme des produits sans tenir compte de l'évolution de chaque cible, soit de l'existence d'une seule cible en progression quel que soit le comportement des autres.

En 1999, les critères RECIST ont défini une méthode simple d'évaluation unidimensionnelle [11]. Ces critères ont été revus en 2009, sous l'appellation RECIST 1.1 [1]. Ces critères sont aujourd'hui utilisés dans l'immense majorité des essais thérapeutiques.

En résumé, les critères RECIST définissent des cibles, des non-cibles et des nouvelles lésions.

Lésions cibles

Les lésions cibles sont des lésions mesurant en pratique plus de 1 cm de diamètre. Elles sont au nombre de cinq maximum dont deux par organe (Fig. 1). Si un patient ne présente que des métastases hépatiques, on ne retiendra que deux cibles. S'il présente des métastases ganglionnaires, hépatiques et pulmonaires, on pourra choisir jusqu'à cinq cibles en additionnant des cibles d'organes différents. Le seuil de 1 cm ne s'applique pas aux lésions ganglionnaires, qui doivent, au contraire des autres, mesurer 1,5 cm ou plus dans leur petit diamètre pour pouvoir accéder au statut de lésion cible [12] (Fig. 2). Les lésions cibles participent à l'évaluation tumorale de façon prédominante. La valeur utile est la somme des diamètres, les plus grands pour les lésions non ganglionnaires et les petits diamètres pour les lésions ganglionnaires. On obtient une valeur unique de la somme qui servira de « fil rouge » d'une évaluation à l'autre pour faire les calculs de pourcentage de réponse ou de progression :

- disparition des lésions : CR ;
- diminution de la somme des diamètres de 30 % ou mieux : PR (Fig. 3) ;
- augmentation de la somme des diamètres de 20 % ou plus : PD ;
- entre - 30 % et + 20 % il s'agit d'une non-réponse, non progression, plus communément appelée SD (Fig. 3).

Il est à noter que seule l'évaluation des lésions cibles, lorsqu'elles existent, permettra de conclure à une réponse partielle.

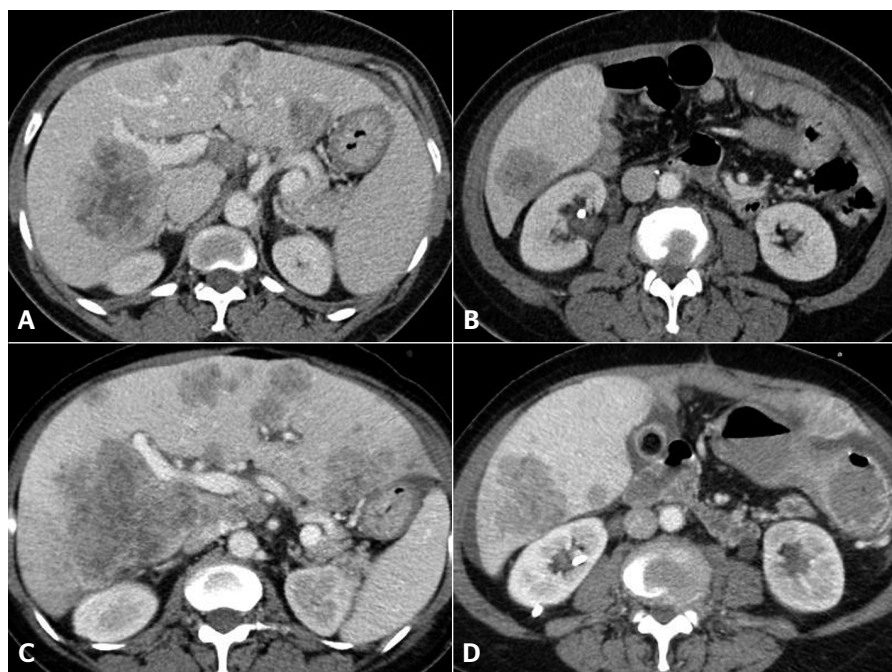


Figure 1. Patient porteur de métastases hépatiques de cancer colique.

Sur l'examen initial (A, B), il existe de multiples lésions secondaires.

Deux cibles sont choisies dans le foie droit, une à hauteur de la bifurcation portale (A) une autre dans le segment VI (B). D'autres lésions mesurables existent, mais seront considérées comme non cible (A). Après six mois de chimiothérapie (C, D), on observe une progression des cibles, des non cibles, et une nouvelle lésion indiscutable dans le segment VI (D)



Figure 2. Métastases d'un cancer du rectum.

A. Il existe une lésion hépatique et une adénopathie précave.

B. La mesure du petit axe de cette adénopathie est à 20 mm.

Elle est donc éligible comme cible

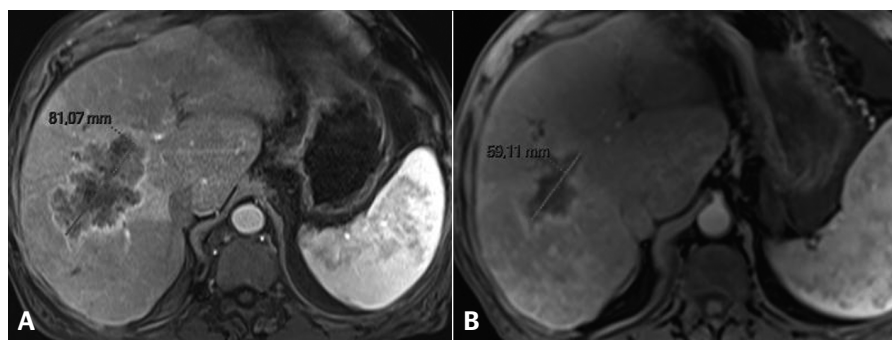


Figure 3. Métastases hépatiques d'un cancer du colon.

A. Examen initial montrant que le grand axe de la lésion est de 81 mm.

B. Après quatre cycles de chimiothérapie, la lésion mesure 59 mm, soit une amélioration de 27 %. Bien que la lésion ait visuellement diminué de façon évidente, il ne s'agit pas encore d'une réponse partielle, car le cap des 30 % de diminution n'est pas franchi. La réponse est classée « SD »

Lésions non-cibles

Les lésions non cibles sont toutes les lésions qui ne peuvent pas être considérées comme des cibles (Fig. 1) : lésion non ganglionnaire de moins de 1 cm de diamètre, lésion ganglionnaire dont le petit axe est compris entre 10 et 14 mm, lésion infiltrante ou difficilement mesurable, comme une lymphangite, un « gâteau » péritonéal (Fig. 4), des épanchements, ou encore des lésions osseuses, même lorsque celles-ci sont lytiques et apparemment faciles à mesurer. Sont aussi incluses comme non-cibles les lésions qui réunissent les critères pour être une cible, mais sont en surnombre de cibles déjà choisies (Fig. 1). Enfin, les tumeurs digestives primitives sont très généralement considérées comme non-cibles (Fig. 5).

L'évaluation des lésions non-cibles peut donner lieu à trois événements :

- CR lorsque toutes les lésions non cibles ont disparu ;
- PD lorsque les lésions ont progressé de façon absolument indiscutable ;
- en l'absence de progression ou de disparition, les lésions non-cibles sont considérées SD, même s'il y a une amélioration morphologique évidente.

Nouvelles lésions

Ces lésions signent une progression et il est donc très important d'être certain de leur existence. Les nouvelles lésions sont des tumeurs qui sont indiscutablement apparues, de façon non équivoque (Fig. 1, Fig. 6). Il est à noter que l'apparition d'un épanchement pleural, péricardique ou d'une ascite ne peut pas à lui seul être un critère de progression. Il faut également se méfier de l'apparition de lésions osseuses condensantes, car il s'agit parfois au contraire d'un mode de guérison de lésions non détectées sur un premier examen.

Plusieurs remarques sont importantes :

L'élément le plus important est l'**existence d'une progression** [13]. Elle peut donc être affirmée :

- soit par une progression du diamètre des lésions cibles de 20 % ou plus (dans ce cas, pour éviter toute ambiguïté de mesure sur de petites lésions, il est aussi nécessaire que la progression soit supérieure à 5 mm en valeur absolue) [1] ;

- soit parce qu'il y a une augmentation indiscutable des lésions non-cibles ;
- soit encore parce que des lésions nouvelles sont indiscutablement apparues.

On saisit évidemment la part de **subjectivité** qu'il y a dans le terme « indiscutable ». Pour cette raison, il est courant que la progression tumorale de lésions non-cibles ou l'apparition de nouvelles lésions soit considérée comme incertaine sur une évaluation donnée. Dans ce cas, la responsabilité du médecin traitant est de comparer cette information avec le reste des examens et en particulier avec son évaluation clinique. Il est ainsi fréquent que, chez un patient dont l'état clinique est satisfaisant et qui supporte bien son traitement, celui-ci soit poursuivi jusqu'à une évaluation suivante, même lorsque des lésions douteuses sont apparues sur l'imagerie (Fig. 6). Sur l'évaluation suivante, une attention particulière sera portée à ces images pour voir si elles sont confirmées ou non confirmées. La raison de cette prudence est que des événements non tumoraux peuvent parfois prendre l'aspect d'une récurrence tumorale : modification de la morphologie du foie sous traitement avec l'apparition d'une stéatose ou de troubles de perfusion vasculaire, infection pulmonaire par exemple.

Contrairement à la réponse objective, la progression tumorale s'évalue par rapport à la meilleure réponse déjà obtenue (« NADIR ») et non pas par rapport à l'examen de début de traitement (« Baseline »).

Une « bizarrerie » de RECIST 1.1 est qu'on peut classer le patient en CR alors que la somme des diamètres n'est pas à 0. Ceci arrive quand des cibles ganglionnaires sont répertoriées. Tout ganglion dont le petit axe est inférieur à 10 mm est considéré comme « normal », mais on doit continuer à le mesurer. On peut donc imaginer la situation où la seule image résiduelle est une adénopathie passée par exemple de 20 mm à 8 mm de petit axe. Le patient sera déclaré en réponse complète et néanmoins la somme des diamètres ne sera pas 0 (8 dans cet exemple).

Pour améliorer la précision des mesures, il a été proposé de remplacer la mesure unidimensionnelle par une évaluation volumique [14, 15]. Il existe

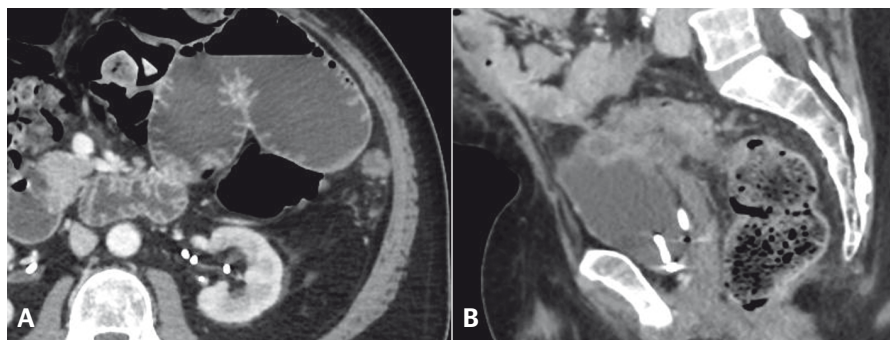


Figure 4. Métastases péritonéales d'un cancer du colon.

- A. Il existe un nodule de la gouttière pariéto-colique gauche, mesurant 12 mm, qui pourrait donc être considéré comme une cible.
B. Par contre, l'infiltration sus-vésicale est difficile à délimiter du tube digestive. Malgré sa taille, elle est considérée comme une lésion non cible

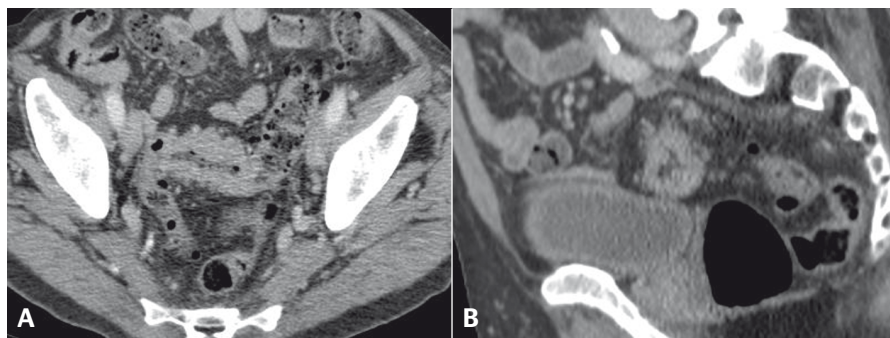


Figure 5. Cancer du sigmoïde en coupe axiale (A) et sagittale (B). la règle est de ne pas considérer comme cible les organes creux, car la mesure « hors-tout » et la mesure de l'épaississement pariétal sont difficiles et peu fiables

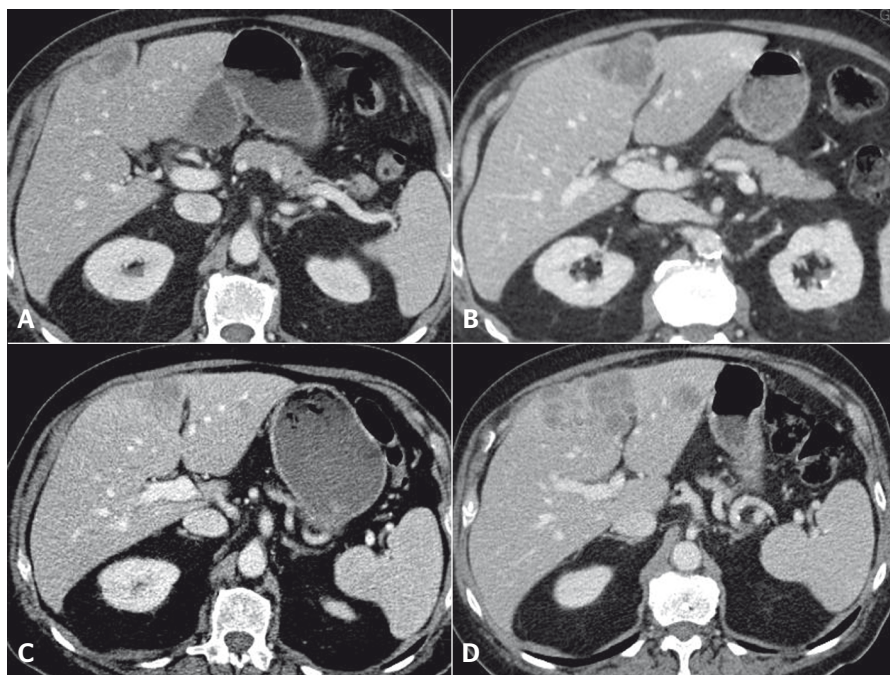


Figure 6. Cancer du colon avec métastases métachrones.

- A. Une première ligne de chimiothérapie est faite avec une lésion du segment IV pour cible. B. Après six mois, on observe une progression tumorale et une seconde ligne est débutée dans le cadre d'un essai thérapeutique.
C. Après deux mois, la lésion du segment IV semble en amélioration, mais il y a une image mal limitée au milieu du lobe gauche. Cette image étant douteuse, et compte tenu de la bonne tolérance au traitement, on décide de continuer le traitement.
D. Deux mois plus tard, la nouvelle lésion est confirmée et la cible a progressé. Comme cette nouvelle lésion avait été notée sur l'examen précédent, l'évaluation rétrospective rétro datera la progression

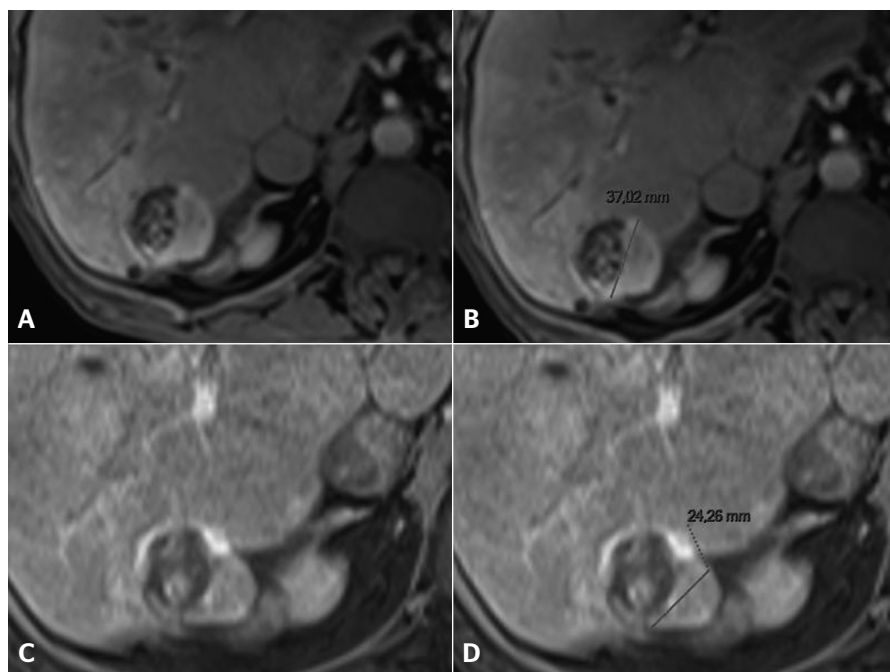


Figure 7. Carcinome hépatocellulaire traité par sorafénib. Sur l'examen initial (A), la lésion présente deux compartiments sur cette image d'IRM au temps artériel : l'un nécrotique, l'autre qui se rehausse, appelé tumeur « viable ».
B. Mesure selon mRECIST du plus grand diamètre de la lésion viable.
C et D. Après quatre mois de chimiothérapie, le compartiment viable de la tumeur passe de 37 à 24 mm, soit une diminution de 35 %. Il s'agit donc d'une réponse partielle, alors que le volume total de la lésion n'a pas changé.
 Selon RECIST 1,1, la réponse aurait été « SD »

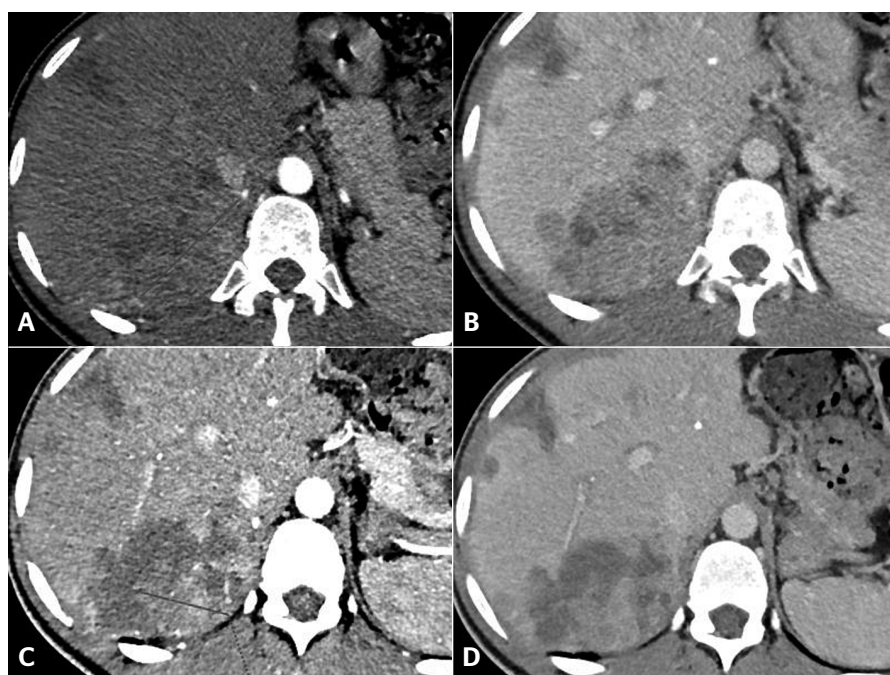


Figure 8. Carcinome hépatocellulaire. Sur l'examen initial (A, B), on observe une lésion faiblement rehaussée au temps artériel (A), mais avec un lavage évident au temps portal (B). Après six mois de chimiothérapie (C, D), la lésion est moins hypervascularisée au temps artériel (C), et de larges plages de nécrose sont apparues aux temps artériel et portal (D). La lésion est « PR » selon mRECIST

des logiciels qui aident le radiologue à définir des volumes, ce qui facilite un peu sa tâche. Cependant, en faisant cela, on perd en partie la standardisation et on alourdit de façon signifi-

cative le temps de prise en charge radiologique, ce qui est un réel problème aujourd'hui, compte tenu du nombre important, et en forte augmentation, des examens ayant pour but l'évalua-

tion d'un traitement oncologique. Il n'est pas certain que les logiciels soient dans un proche avenir susceptibles de faire des reconstructions rapides, automatiques et fiables, car on se heurte encore à certaines difficultés de segmentation de l'image, au niveau du foie, au niveau des ganglions, et évidemment dans les tumeurs infiltrantes. Inversement ces méthodes sont efficaces en cas de métastases pulmonaires car la diffusion de densité entre tumeur et air pulmonaire aide la machine à trouver et à segmenter les nodules tumoraux.

Aujourd'hui le langage commun est donc RECIST, à condition d'en bien connaître les forces et les faiblesses.

Critères « intermédiaires »

Ces critères sont en réalité un mélange d'informations morphologiques, et d'une certaine dose d'imagerie de la viabilité tumorale. Dans la majorité des cas ces critères sont relativement spécifiques d'une maladie particulière.

Critères mRECIST et carcinome hépatocellulaire (CHC)

Lors des études princeps qui ont mis en évidence l'efficacité du sorafénib, chacun a pu constater la discordance qu'il y avait entre une amélioration de la survie et la quasi-absence de réponse objective au traitement (2,2 %) [16]. Ce phénomène est bien connu avec l'ensemble des thérapies ciblées. Même en cas d'efficacité sur la tumeur, il est difficile de mettre en évidence une réponse tumorale en ne se basant que sur la taille [17].

En 2010, les critères mRECIST (pour « modified » RECIST) ont été proposés, en s'inspirant largement des critères RECIST, car il s'agit de mesures unidimensionnelles avec des seuils de réponse (moins 30 %, plus 20 %) identiques [18].

Mais ils s'en éloignent par le fait que ce qui est mesuré n'est pas le diamètre total de la tumeur mais uniquement le diamètre tumeur « viable », c'est-à-dire celui de la portion de tumeur qui se rehausse après injection de produit de contraste. On considère que la zone qui se rehausse est active tandis que celle qui ne se rehausse pas est inactive ou nécrotique (Figs 7 et 8).

Les critères mRECIST stipulent donc qu'une mesure unidimensionnelle doit être pratiquée, au mieux sur une série

acquise au temps artériel après injection de produit de contraste, en prenant le maximum de tumeur qui ne comporte pas de nécrose. Peu importe si quelques éléments de nécrose se situent sur le trajet du diamètre mesuré mais il est important qu'il n'y ait pas, de zone significative de nécrose sur ce trajet. Sinon, il faudrait changer de diamètre de mesure. Malgré le caractère un peu subjectif de ces mesures, il a depuis été prouvé qu'elles étaient fiables, reproductibles et qu'elles permettaient de mettre en évidence une réponse objective là où les critères RECIST ne voyaient qu'une stabilité [19].

Une autre différence importante est que si mRECIST peut considérer, à la manière de RECIST, comme cible les adénopathies dont le petit diamètre est égal ou supérieur à 15 mm, il y a une exception : les ganglions du pédicule hépatique, pour lesquels le diamètre minimum exigé est de 2 cm pour être une cible éligible. L'explication de ce seuil est la fréquence des adénopathies bénignes de ce territoire, associées aux maladies chroniques du foie.

Critères de « CHOI »

Ces critères sont adaptés aux GIST. En effet, il est rapidement apparu que l'imagerie morphologique simple n'était pas suffisante pour évaluer la réponse thérapeutique des GIST aux thérapies ciblées. En effet, la comparaison entre la tomодensitométrie et la TEP montrait que dans certains cas une lésion stable ou même d'ailleurs en progression apparente, pouvait ne plus fixer du tout le traceur ^{18}F FDG en TEP [20]. L'explication de ce phénomène est qu'en début de traitement, la tumeur peut grossir sous l'effet d'un œdème interstitiel et en imposer pour une progression, alors qu'il s'agit au contraire d'une grande efficacité thérapeutique.

Les critères de CHOI ont été décrits en 2004 en tomодensitométrie [21]. Ils associent une diminution du plus grand diamètre égal ou supérieur à 10 %, ou bien une diminution de la densité tumorale, mesurée au temps portal après injection de produit de contraste de 15 % ou plus. Cette densité tumorale est exprimée en unité Hounsfield, parfaitement reproductible d'une machine à l'autre.

Critères de rehaussement

Même si RECIST doit être utilisé dans tous les cas de patients atteints de

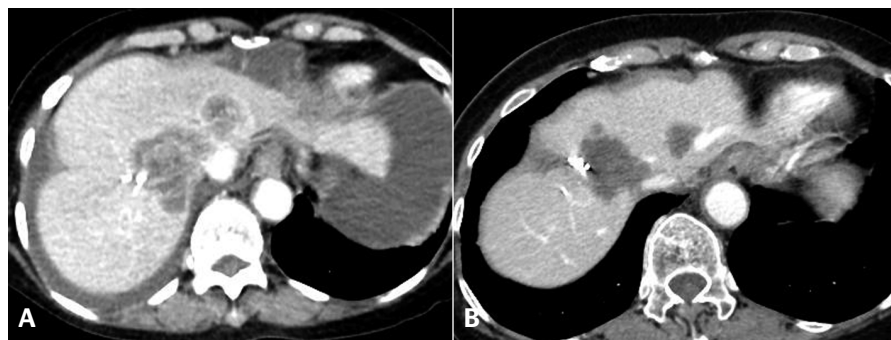


Figure 9. Métastases hépatiques d'un cancer du colon. Récidive après résection chirurgicale traitée par association contenant du bévacizumab.

A. Examen initial et B, examen après quatre cures. En comparant ces deux coupes acquises au temps portal après injection, on voit la quasi disparition du rehaussement après traitement. Malgré l'absence de changement du grand diamètre, c'est un signe de l'efficacité antio-angiogénique de la thérapie ciblée

métastases, notamment hépatiques, le traitement par thérapie ciblée entraîne souvent, comme dans les autres cas de tumeurs, une absence de modification de la taille tumorale, mais néanmoins une diminution de la perfusion qui traduit une baisse de la viabilité tumorale (Fig. 9). Ceci a été publié en cas de métastases hépatiques traitées par bevacizumab [22]. Bien qu'il n'y ait pas de seuil défini, la diminution du rehaussement après injection de produit de contraste est un élément subjectif qui renforce l'idée de l'efficacité du traitement, même si le patient est considéré stable selon RECIST. Le phénomène du pseudo-agrandissement des tumeurs sous thérapie ciblée observé dans les GIST et parfois, à un degré moindre, en cas de carcinome hépatocellulaire, n'a pas été rapporté en cas de métastases hépatiques. Ce critère bien que subjectif est donc un argument intéressant d'autant qu'il est facilement disponible sur une série réalisée en routine c'est-à-dire le passage au temps portal après injection de produit de contraste. La comparaison des examens successifs est favorisée en scanner par la standardisation des unités Hounsfield. Il est à noter qu'en IRM, les mesures de l'intensité du signal sont relatives et non objectives. Elles ne peuvent pas être comparées d'un patient à l'autre, ou bien d'un examen à l'autre chez le même patient, ni même d'une coupe à l'autre du même examen du même patient. Une quantification n'est possible qu'indirectement, en comparant sur une même image l'intensité d'une lésion avec celle d'un tissu cible, parfois le parenchyme hépatique normal, plus souvent le muscle. Toutefois, cette évaluation complexifie de façon importante l'analyse et elle est peu utilisée.

Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle n'est clairement pas utilisée aujourd'hui en routine. Ses principes doivent néanmoins être connus.

Imagerie de perfusion

Elle est souvent appelée DCE pour Dynamic-Contrast-Enhanced, et s'applique à l'échographie, au scanner et à l'IRM. Son but est d'explorer l'angiogenèse [23]. En échographie, il s'agit d'injecter un produit de contraste endovasculaire « microbulle ». Il s'agit d'un produit strictement intravasculaire. Au contraire, en tomодensitométrie et en IRM, on utilise respectivement des composés iodés ou des chélates de gadolinium, petites molécules qui passent librement dans les espaces extravasculaires et extracellulaires. La difficulté de ces méthodes est qu'elles nécessitent un traitement d'image assez lourd. La courbe de rehaussement après injection du traceur est analysée de façon paramétrique et on en extrait des valeurs comme le temps séparant l'injection du maximum de rehaussement, l'intensité du rehaussement, le volume de sang intratumoral, le volume des espaces extracellulaires ou encore le temps de transit intratumoral. Le but est de diminuer les paramètres de perfusion et d'en déduire que le traitement lutte efficacement contre l'angiogenèse [23, 24].

Si cette méthode, très séduisante dans son principe, n'est pas passée en routine, c'est qu'elle nécessite une technique assez spécifique avec un enregistrement quasi-continu. Le traitement d'image et l'extraction des paramètres

sont aussi relativement peu standardisés, avec des différences importantes d'un logiciel à l'autre. Enfin, il ne s'est pas encore dégagé clairement de valeurs seuils qui permettent de déterminer la progression ou la réponse [25].

Imagerie de diffusion et relaxométrie par IRM

Ces méthodes explorent la structure tissulaire. L'imagerie de diffusion a l'avantage d'être possible pratiquement sur toutes machines d'IRM. Il a été montré que le coefficient ADC (Apparent Diffusion Coefficient) était lié à certains événements : l'augmentation de l'ADC sous traitement est un signe d'amélioration [26]. Néanmoins, il y a aujourd'hui un recouvrement des valeurs qui fait que cette méthode n'est pas prête pour un rôle en routine pour une décision patient par patient, même si elle est techniquement disponible et statistiquement validée [27].

La relaxométrie explore la façon dont le signal en IRM se comporte après l'injection de produit de contraste spécifique contenant du fer. Ceci permet d'accéder à des valeurs de volume sanguin. Cependant, ces produits de contraste ne sont pas disponibles en routine et cette méthode n'est donc pas utilisable en routine.

TEP et métabolisme tumoral

La TEP a évidemment un grand potentiel pour l'évaluation fonctionnelle. La mesure semi-quantitative du SUV (Standard Uptake Value) et ses dérivés, permet de standardiser la fixation du traceur dans la tumeur [28]. Plusieurs critères ont été proposés, d'abord par l'EORTC, principalement basés sur la fixation tumorale, et plus récemment le système PERCIST, dont l'avantage est de combiner des paramètres morphologiques et métaboliques [29]. Toutefois, ceci n'est pas aujourd'hui utilisé en routine compte tenu des limitations déjà évoquées plus haut, en attendant une meilleure disponibilité de la méthode [6].

Conclusion

Aujourd'hui, si on se place du point de vue de la pratique de l'évaluation oncologique, le socle commun est représenté par les critères RECIST. Il est important de bien les connaître, mais de savoir également quelles sont leurs

limites et parfois comment les surmonter pour prendre la bonne décision thérapeutique.

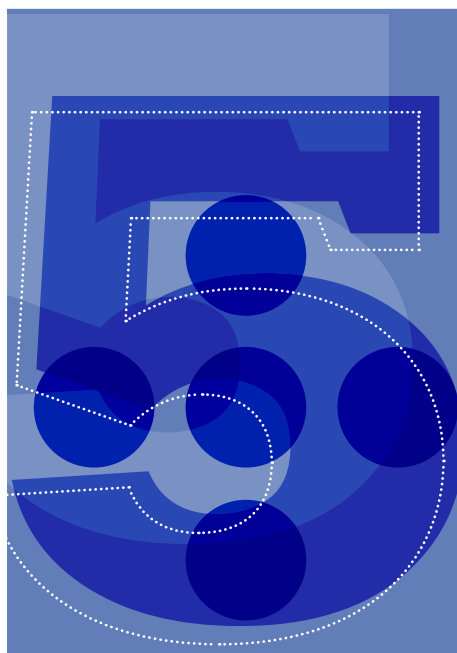
Dans certaines tumeurs et pour certains traitements, des critères plus spécifiques, combinant des données morphologiques et des données fonctionnelles comme les critères mRECIST ou les critères de CHOI, se substituent en partie ou en totalité aux critères RECIST. Il s'agit d'un domaine très évolutif où de nouveaux référentiels sont régulièrement proposés et trouvent leur place en liaison avec un type tumoral particulier, un traitement spécifique comme l'immunothérapie [30], ou les deux.

L'évaluation fonctionnelle pure est riche de promesse, et c'est pourquoi il est important d'en connaître les principes, même si elle est peu ou pas appliquée en pratique clinique aujourd'hui et reste réservée à des protocoles d'évaluation thérapeutique.

Références

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
2. Jang JY, Kim MY, Jeong SW, Kim TY, Kim SU, Lee SH, *et al*. Current consensus and guidelines of contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(1):1-16.
3. Gordic S, Desbiolles L, Stolzmann P, Gantner L, Leschka S, Husarik DB, *et al*. Advanced modelled iterative reconstruction for abdominal CT: Qualitative and quantitative evaluation. *Clin Radiol* 2014; epub ahead of print.
4. Kim HJ, Lee SS, Byun JH, Kim JC, Yu CS, Park SH, *et al*. Incremental Value of Liver MR Imaging in Patients with Potentially Curable Colorectal Hepatic Metastasis Detected at CT: A Prospective Comparison of Diffusion-weighted Imaging, Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging, and a Combination of Both MR Techniques. *Radiology* 2014;140390.
5. Bonanni L, De'iguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, *et al*. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(5):545-50.
6. Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, Tyndall A, Hohmann J. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol* 2013;19(46):8502-14.
7. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet* 2000; 356(9227):373-8.
8. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, *et al*. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(10):698-711.
9. Gaujoux S, Goéré D, Dumont F, Souadka A, Dromain C, Ducreux M, *et al*. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: what can we expect? *Dig Surg* 2011;28(2):114-20.
10. Goéré D, Gaujoux S, Deschamps F, Dumont F, Souadka A, Dromain C, *et al*. Patients operated on for initially unresectable colorectal liver metastases with missing metastases experience a favorable long-term outcome. *Ann Surg* 2011;254(1):114-8.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
12. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, *et al*. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 2009;45(2):261-7.
13. Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L, *et al*. Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *Eur J Cancer* 2009;45(2):281-9.
14. Buerke B, Piesken M, Muter S, Weckesser M, Gerss J, Heindel W, *et al*. Measurement accuracy and reproducibility of semiautomated metric and volumetric lymph node analysis in MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(4):979-85.
15. Heckel F, Meine H, Moltz JH, Kuhnigk JM, Haverhagen JT, Kiessling A, *et al*. Segmentation-based partial volume correction for volume estimation of solid lesions in CT. *IEEE Trans Med Imaging* 2014;33(2):462-80.
16. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, *et al*. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4293-300.
17. Hussain HK, Barr DC, Wald C. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma and the evaluation of response to treatment. *Semin Liver Dis* 2014;34(4):398-414.
18. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
19. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, *et al*. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118(1):147-56.
20. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, *et al*. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1760-4.

21. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, *et al.* CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1619-28.
22. Chung WS, Park MS, Shin SJ, Baek SE, Kim YE, Choi JY, *et al.* Response evaluation in patients with colorectal liver metastases: RECIST version 1.1 *versus* modified CT criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(4): 809-15.
23. Iagaru A, Gambhir SS. Imaging tumor angiogenesis: the road to clinical utility. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2):W183-91.
24. Arizumi T, Ueshima K, Chishina H, Kono M, Takita M, Kitai S, *et al.* Decreased blood flow after sorafenib administration is an imaging biomarker to predict overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2014;32(6):733-9.
25. Marcus CD, Ladam-Marcus V, Cucu C, Bouche O, Lucas L, Hoeffel C. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 72(3):217-38.
26. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11(2):102-25.
27. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(1):2-16.
28. De Bruyne S, Van Damme N, Smeets P, Ferdinande L, Ceelen W, Mertens J, *et al.* Value of DCE-MRI and FDG-PET/CT in the prediction of response to preoperative chemotherapy with bevacizumab for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2012;106(12): 1926-33.
29. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1: 122S-50S.
30. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23): 7412-20.



LES CINQ POINTS FORTS

Les critères RECIST, développés pour les essais thérapeutiques, sont adoptés par de nombreuses équipes en routine, car ils contribuent à améliorer la qualité des examens, des comptes rendus radiologiques et de la communication avec les médecins référents. Dans RECIST, le point le plus important est la détermination de la progression tumorale de trois façons : lésions cible, lésions non cible, nouvelles lésions.

Pour certaines tumeurs (carcinome hépatocellulaire, GIST), RECIST est en défaut. D'autres critères ciblés (mRECIST, CHOI) sont adaptés à ces situations.

RECIST et l'imagerie fonctionnelle sont complémentaires plutôt que concurrents. En routine clinique, l'information obtenue sur la viabilité ou le métabolisme de la tumeur aide à résoudre les situations ambiguës.

L'imagerie purement fonctionnelle ne fait pas encore partie de la routine, du fait d'un manque de standardisation et de traitements complexes de l'image.

Les critères de réponse tumorale sont développés pour aider à la décision médicale, mais pas pour s'y substituer.

Questions à choix unique

Question 1

Chez un patient atteint d'un cancer gastrique métastatique au foie, on détecte une adénopathie coélique mesurant 19 mm de grand axe et 9 mm de petit axe sur l'examen avant le début de chimiothérapie. Selon RECIST 1.1, il s'agit :

- ☐ A. d'une lésion cible
- ☐ B. d'une lésion non cible
- ☐ C. d'une lésion suspecte
- ☐ D. d'un ganglion sentinelle
- ☐ E. d'un ganglion normal

Question 2

Un patient présente une métastase hépatique unique de 15 mm avant le début du traitement. Sous chimiothérapie, elle passe à 9 mm de diamètre. Il s'agit :

- ☐ A. d'une réponse partielle puisque la diminution est de 40 %
- ☐ B. d'une réponse mineure car elle est inférieure à 75 %
- ☐ C. d'une réponse complète car la lésion est passée en dessous du seuil des lésions cibles (10 mm)
- ☐ D. d'une maladie stable car il est difficile de se prononcer sur des lésions de petite taille
- ☐ E. D'une réponse non évaluable car on ne peut pas caractériser une lésion de 9 mm

Question 3

Un patient présente une métastase hépatique unique mesurant initialement 15 mm et 9 mm à la première évaluation sous chimiothérapie, soit 40 % de diminution. À la deuxième évaluation, elle mesure maintenant 12 mm, soit 33 % d'augmentation. Quel est la réponse à la deuxième évaluation selon RECIST ?

- ☐ A. Réponse partielle
- ☐ B. Maladie stable
- ☐ C. Réponse complète
- ☐ D. Progression
- ☐ E. Non évaluable

Question 4

Un patient, atteint de cancer du pancréas métastatique, a une somme des lésions cibles de 100 mm sur l'examen avant traitement de première ligne. La somme des diamètres passe à 20 mm après deux cycles de traitement, puis à 30 mm après quatre cycles. Comment considérez-vous la réponse, selon RECIST, après quatre cycles ?

- ☐ A. Progression tumorale
- ☐ B. Réponse complète
- ☐ C. Réponse partielle
- ☐ D. Réponse mineure
- ☐ E. Maladie stable

Question 5

Un patient atteint d'un carcinome hépatocellulaire présente une tumeur hépatique de 40 mm dont 30 mm se rehaussent après injection, une adénopathie du hile hépatique de 18 mm, et trois nodules pulmonaires de 20 mm chacun. Quelle est la somme des diamètres selon mRECIST ?

- ☐ A. 30 mm
- ☐ B. 48 mm
- ☐ C. 58 mm
- ☐ D. 70 mm
- ☐ E. 108 mm