



HAL
open science

Mesure de la réponse radiologique scannographique des cancers colorectaux métastatiques : état des lieux et perspectives

Achille Fabre, Nicolas Badet, Paul Calame, Eric Delabrousse, Mylène Wespiser, Celia Turco, Christophe Borg, Marine Jary

► To cite this version:

Achille Fabre, Nicolas Badet, Paul Calame, Eric Delabrousse, Mylène Wespiser, et al.. Mesure de la réponse radiologique scannographique des cancers colorectaux métastatiques : état des lieux et perspectives. Bulletin du Cancer, 2019, 106, pp.1029 - 1038. 10.1016/j.bulcan.2019.08.013 . hal-03488393

HAL Id: hal-03488393

<https://hal.science/hal-03488393>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Mesure de la réponse radiologique scannographique des cancers colorectaux métastatiques : état des lieux et perspectives.

Radiologic response assessment in metastatic colorectal cancers

Titre court: Cancers colorectaux métastatiques et évaluation de la réponse tumorale

**Achille Fabre¹, Nicolas Badet², Paul Calame¹, Eric Delabrousse¹,
Mylène Wespiser³, Celia Turco⁴, Christophe Borg^{3,5}, Marine Jary^{3,5*}**

- 1- Department of Radiology, Besançon University Hospital, Besançon
- 2- Department of Radiology, Clinique Saint-Vincent, Besançon
- 3- Department of Medical Oncology, University Hospital, Besançon
- 4- Department of Digestive Surgery, Besançon University Hospital, Besançon
- 5- INSERM, Unit 1098, University of Franche-Comté, Besançon

Absence de liens d'intérêts déclarés par les auteurs

*** Auteur correspondant:** Marine Jary

Department of Medical Oncology, University Hospital, Besançon

e-mail : marine.jary@univ-fcomte.fr

Mesure de la réponse radiologique scannographique des cancers colorectaux métastatiques : état des lieux et perspectives.

Radiologic response assessment in metastatic colorectal cancers.

Résumé

L'arrivée des thérapies ciblées cytostatiques, ainsi que les stratégies médico-chirurgicales actuelles, ont bouleversé la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques (CCRm), pour lesquels l'utilisation de scores pronostiques et prédictifs guidant les stratégies est un enjeu de recherche majeur. La place de la mesure radiologique tumorale est essentielle pour juger de l'efficacité des traitements, mais aussi pour prédire la réponse pathologique et la survie, et l'établissement des scores pronostiques doit tenir compte du paramètre radiologique. Or les mesures radiologiques développées il y a une dizaine d'années pour l'évaluation des tumeurs solides (RECIST 1-1) ne sont plus totalement valables aujourd'hui, dans le contexte des CCRm. L'objet de cette revue est de recenser les différentes méthodes de mesures scannographiques évaluées dans les CCRm, et de rappeler leurs corrélations à la survie et à la réponse histologique. La meilleure connaissance de ces outils de mesure permettra demain de mieux les intégrer dans les études prospectives, et dans les scores pronostiques ou prédictifs qui en sont issus. Il sera nécessaire d'adapter le type de mesure radiologique à la situation thérapeutique précise du patient, de combiner plusieurs approches, et sans doute de mesurer plus précisément la masse tumorale.

Mots clés : cancer colorectal, imagerie, RECIST, réponse morphologique, critères de CHUN

Abstract

The increasing indications of cytostatic biotherapies and the improvement in metastatic surgery have profoundly changed the management of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Then the development of prognostic and predictive scores would be useful to stratify the treatments. Tumor radiological measurement is crucial to estimate treatment efficacy, and to predict pathological response and survival, and this parameter is included when a prognostic score is developed. But the standard size-based radiologic criteria, the *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), was designed ten years ago to assess tumor volume reduction after cytotoxic chemotherapy only. Nowadays this method may be insufficient for mCRC patients. The aim of this review is to describe the different radiological assessments evaluated in mCRC, and to underline their correlations with patient's survival and pathologic response. A better knowledge of these radiological measurements would help to better integrate them in prospective trials, and in the prognostic and predictive scores. The choice of radiological measurement could be discussed regarding patient's situation, combining different approaches, and assessing tumoral mass quantification.

Keywords : colorectal cancer, imaging, RECIST, morphologic response, CHUN criteria

Introduction

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents en France : deuxième chez la femme (derrière le cancer du sein), troisième chez l'homme (derrière la prostate et le poumon). Au moment du diagnostic, environ 30 % des patients présentent des métastases, dites synchrones. [1] Jusqu'à 50 % des patients opérés développeront secondairement des métastases, dites métachrones [2]. Il s'agit d'une maladie très hétérogène, et au stade métastatique, la personnalisation de la prise en charge médico chirurgicale est un enjeu majeur. Chez les patients pour lesquels la résection des métastases au diagnostic n'est pas réalisable, plusieurs stratégies de traitement sont envisageables, associant chimiothérapies et thérapies ciblées. Plusieurs questions sont non ou seulement partiellement résolues, et notamment la définition des patients chez qui une intensification des traitements est bénéfique, ou les patients pour lesquels une maintenance ou une pause thérapeutique peut être proposée après induction.

Plusieurs scores ont été développés, en fonction du caractère résécable ou non des métastases. En situation métastatique les paramètres généralement associés à la survie sont cliniques (indice de performance OMS, âge, stade tumoral au diagnostic et différenciation, présence de la tumeur primitive), radiologiques (nombre de sites métastatiques, taille), et biologiques (taux de Phosphatases Alcalines, de LDH, de leucocytes, d'ACE, statut moléculaire *BRAF*) [3-7]. Plusieurs biomarqueurs plasmatiques sont également en cours d'étude afin d'affiner la capacité discriminante de ces scores, et/ou de prédire l'efficacité des thérapeutiques [8].

Parmi tous ces paramètres, l'enjeu actuel est de ne pas négliger la place de certaines données plus difficiles à recueillir mais pouvant avoir un effet explicatif sur plusieurs autres. Sur le plan biologique par exemple, la masse tumorale pourrait résumer l'effet de certains biomarqueurs dosés dynamiquement, l'effet de la présence ou non du primitif, ou encore l'effet du caractère pronostique péjoratif de métastases synchrones. La définition d'une mesure de la masse

tumorale n'étant pas clairement établie et donc non réalisée dans le cadre des essais thérapeutiques, cette question n'est actuellement pas résolue.

L'évaluation morphologique des cancers est une manière d'évaluer l'efficacité des traitements. Deux interrogations subsistent : i) la nécessité d'adapter les méthodes de mesure des réponses radiologiques aux traitements, dont les mécanismes d'action diffèrent (cytotoxiques et/ou cytostatiques) ii) l'identification de méthodes de mesure radiologiques le mieux corrélées avec la survie des patients. La validité des méthodes de mesures lésionnelles selon RECIST 1-1 est aujourd'hui remise en question dans le contexte des CCRm. En effet, les corrélations entre les taux de réponse objective et la survie globale et sans progression sont très faibles, ces mesures ayant été développées avant l'arrivée des cystostatiques [9,10].

L'objet de cette revue est donc d'établir un état des lieux des différentes méthodes de mesure de la maladie tumorale chez les patients atteints de cancers colorectaux métastatiques, afin de proposer des axes de recherche pour mieux établir ou affiner les scores pronostiques.

Evaluation de l'efficacité des traitements selon l'évolution de la taille des métastases

[Gold Standard actuel : évaluation selon RECIST 1-1](#)

En pratique quotidienne, les radiologues disposent d'un outil d'analyse standardisé permettant de définir la réponse radiologique scannographique : les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*). Cette méthode d'analyse est basée uniquement sur le diamètre lésionnel. Les critères RECIST 1-1 sont mesurés de manière précise et reproductible, dans le but de diminuer la part de subjectivité dans l'analyse. Les critères RECIST 1-1, redéfinis en 2009, avant l'utilisation en routine des thérapies ciblées, se sont donc rapidement installés comme l'outil référence dans le suivi radiologique des cancers colorectaux [11].

La méthode d'analyse RECIST 1-1, basée sur l'étude des diamètres lésionnels, ne fait intervenir que le critère de taille (Figure 1). Il est fondamental d'utiliser toujours la même modalité

d'imagerie pour comparaison, et de rester dans le même plan de coupe. La première étape de l'analyse consiste à définir des lésions cibles (maximum cinq lésions, et pas plus de deux lésions par organe), puis de réaliser la somme des plus grands diamètres lésionnels. La variation de la somme des plus grands diamètres au cours des scanners de suivis permet de classer les patients en plusieurs catégories : progression de la maladie (apparition d'une nouvelle lésion et/ou augmentation de la somme des plus grands diamètres $\geq 20\%$), maladie stable (augmentation de la somme des plus grands diamètres $< 20\%$ ou diminution de la somme des plus grands diamètres $< 30\%$), réponse partielle (diminution de la somme des plus grands diamètres $\geq 30\%$), ou réponse complète. Une adénopathie peut être définie comme lésion cible si son petit diamètre est ≥ 15 mm. Certaines lésions sont difficilement mesurables selon RECIST 1-1, et sont donc identifiées comme des lésions non-cibles. L'existence d'une carcinose péritonéale, d'une ascite carcinomateuse, d'une lymphangite carcinomateuse ou de lésions osseuses, sont mentionnés dans l'analyse, mais sont des limites à cette mesure. Une autre limite de RECIST 1-1 est de ne pas prendre en compte les critères morphologiques des lésions. Sous chimiothérapie ou sous traitement cytostatique, des lésions peuvent devenir nécrotiques mais garder une taille inchangée : elles seront considérées comme stables selon la méthode RECIST 1-1, alors qu'il peut exister une authentique réponse au traitement. La méthode RECIST 1-1 analyse donc les lésions mesurables, en utilisant les mêmes lésions pour le suivi. Les différents événements peuvent être isolés au cours du suivi oncologique : *baseline*, meilleure réponse RECIST (nadir) et progression. L'analyse doit être faite avec rigueur, permettant d'améliorer la reproductibilité et la fiabilité des conclusions d'exams d'imagerie. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données publiées sur la qualité de l'interprétation et des comptes rendus des scanners.

Cas des patients sous immunothérapie : méthode iRECIST

Certains auteurs ont proposé une révision de RECIST chez les 5 % de patients MSI métastatiques pouvant être traités par immunothérapie, selon une méthode nommée iRECIST.[12] Il est courant d'observer sur le premier examen de suivi radiologique une augmentation transitoire de taille de la tumeur, des lésions secondaires, ou même l'apparition de nouvelles lésions. Cette

situation est appelée pseudo-progression, et deux hypothèses permettraient d'expliquer le mécanisme : d'une part, la tumeur pourrait continuer à croître le temps que la réponse immune devienne efficace ; d'autre part, la présence de remaniements inflammatoires intra-tumoraux liés à l'hyperactivité des lymphocytes T pourrait entraîner transitoirement une augmentation du volume lésionnel. Il est fréquent d'observer que des lésions initialement indétectables peuvent devenir visibles après immunothérapie. La progression ne peut donc pas être affirmée sur le premier examen d'imagerie. En cas de pseudo-progression (« *Unconfirmed Progression Disease* » = iUPD), il convient de réaliser un examen de contrôle plus rapproché, à 4-8 semaines. Si la croissance tumorale se poursuit, ou en cas d'apparition de nouvelles lésions par rapport à l'examen précédent, alors la progression est confirmée (« *Confirmed Progression Disease* » = iCPD). Dans les autres cas, le résultat s'interprète de la même manière que le RECIST classique : iSD (*Stable Disease*), iPR (*Partial Response*), iCR (*Complete Response*). Cette « pseudo-progression » concernerait en moyenne 10 % des patients traités pour des mélanomes par immunothérapie, selon les différentes séries. L'incidence dans le cas des cancers colorectaux est moins bien définie [13].

Autres évaluations de la taille

Plus récemment, certaines études basées sur le suivi radiologique ont rapporté l'impact pronostique de la réponse tumorale précoce (« *early tumor shrinkage* », ETS) sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Dans la littérature, la réponse tumorale précoce (ETS) et la profondeur de la réponse (« *deepness of response* », DoR) sont décrits comme des indicateurs de la précocité et de l'intensité de la réponse aux traitements. Ce sont des facteurs pronostiques corrélés à la survie globale, et à la survie sans progression, mesurables de manière précise [14]. La **réponse tumorale précoce** est définie comme le pourcentage de régression de la taille tumorale (seuil généralement admis $\geq 20\%$), mesurée sur le premier examen d'imagerie de contrôle (réalisé en général à 8 semaines). La **profondeur de la réponse** est définie comme le pourcentage de régression de taille tumorale

à sa valeur la plus basse (« *nadir* »), par rapport à la taille tumorale en pré-thérapeutique (« *baseline* »), selon les critères RECIST 1-1.

Néanmoins, l'utilisation depuis plus d'une dizaine d'années des thérapies ciblées pourrait compromettre l'utilisation de méthodes d'évaluation de la taille comme seul critère de mesure. Les thérapies ciblées, anti-angiogéniques surtout, induisent des modifications lésionnelles sans pour autant entraîner de modifications de taille. Par exemple, le bevacizumab, qui cible le VEGFA, est capable d'induire une nécrose cellulaire par destruction des structures vasculaires, se traduisant en imagerie par une modification de l'aspect morphologique : apparition de nécrose, meilleure définition des contours lésionnels, diminution de la densité lésionnelle (mesurée en Unités Hounsfield). Dans cette situation, la taille de la lésion peut rester inchangée, diminuer, voire même augmenter.

Méthodes d'évaluation morphologique

Intérêt des critères d'évaluation morphologiques :

L'utilisation isolée du critère de taille comme seule méthode d'évolution pour certaines catégories de cancers est aujourd'hui obsolète. Dans les carcinomes hépato cellulaires (CHC), traités par sorafenib, un inhibiteur de tyrosine kinase à activité anti-angiogénique, plusieurs méthodes sont en cours d'étude, ou déjà validées pour certaines d'entre elles. Le mRECIST s'intéresse à la portion tissulaire résiduelle visible sur un scanner réalisé à la phase artérielle tardive post-injection (35 secondes). Les critères EASL (*European Association for the Study of the Liver*) prennent en compte la mesure bi-directionnelle de la portion viable de la lésion (définie comme portion prenant le contraste après injection). Les critères de CHOI appliqués au CHC prennent en compte la variation de taille et la variation de densité lésionnelle. Dans les GIST (*Gastro-intestinal Stromal Tumor*), la méthode d'analyse de référence est basée sur les critères de CHOI. Dans les mélanomes, la méthode d'analyse de référence est basée sur les critères PERCIST (*PET-Scanner Evaluation Criteria In Solid Tumor*), faisant intervenir l'activité métabolique des lésions.

Les critères de CHOI sont apparus concomitamment à l'utilisation de l'Imatinib dans le traitement des GIST avancées [15]. Cette thérapie ciblée présente entre autres des propriétés anti-angiogéniques, cible cKit et PDGFRa, et induit des modifications morphologiques de la tumeur, à type de dévascularisation lésionnelle, sans forcément entraîner de modifications de taille. Ainsi, une lésion peut diminuer en taille, rester stable, ou augmenter de taille (du fait de remaniements hémorragiques intra-lésionnels secondaires au traitement), alors que le traitement est efficace. Chez des patients traités pour une GIST avancée, Choi et son équipe ont comparé la réponse tumorale en termes de taille et de densité, à l'activité métabolique en PET-FDG. Il apparaissait que chez les patients en réponse partielle, une diminution de taille > 10 % et/ou une diminution de la densité > 15 % étaient mieux corrélées aux données du PET-FDG que l'utilisation de RECIST basée sur le seul critère de taille.

Ces observations mènent à conclure que les critères de taille exclusifs sont maintenant insuffisants pour le suivi de plusieurs tumeurs comme les mélanomes, les CHC, ou les GIST traitées par Imatinib.

Concernant le cancer colorectal métastatique (CCRm), l'utilisation de thérapies aux propriétés cytostatiques modifie l'aspect de la réponse radiologique tumorale, sur le versant morphologique. Ces molécules utilisent d'autres mécanismes d'action que les chimiothérapies cytotoxiques habituelles : certains agents induisent l'apoptose, d'autres bloquent la progression... Le critère de taille serait donc un mauvais reflet de la réponse tumorale si on l'utilise de manière isolée. Les critères de CHOI ont donc également été évalués dans cette indication, mais il n'existe pas à ce jour d'études de phase III les ayant utilisés pour les mesures tumorales.

En 2012, l'équipe de Chung réalisait une étude rétrospective utilisant RECIST et des critères scannographiques modifiés (*CT modified criteria*) pour comparer la réponse au traitement de patients suivis pour un CCRm traités par une chimiothérapie seule et une chimiothérapie contenant du bevacizumab [16]. Les critères scannographiques modifiés utilisés pour cette étude

étaient ceux décrits par CHOI en 2007 : **diminution de taille > 10 % et/ou diminution de la densité > 15 %**. Leur étude montrait que l'utilisation des critères de CHOI était plus adaptée pour prédire la survie sans progression que les critères basés sur la taille, dans les deux cohortes de patients (traités par chimiothérapie plus bevacizumab versus chimiothérapie seule).

Méthodes d'évaluation morphologiques validées dans les CCRm : les critères de CHUN

Les critères de CHOI ne sont donc pas validés aujourd'hui dans la mesure de la réponse des patients présentant un CCRm traité par anti-angiogéniques. Pourtant, il s'agit d'une thérapie ciblée largement utilisée, au cours de plusieurs lignes possibles de traitement. D'autres méthodes de mesure ont donc été évaluées.

En 2009, YS **Chun** et l'équipe du MD Anderson proposent de nouveaux critères de réponse tumorale, morphologiques, chez des patients traités pour un CCRm par une chimiothérapie associée à du bevacizumab [17]. Deux cohortes étaient évaluées : une première de 50 patients (soit 234 métastases hépatiques) opérés après chimiothérapie contenant du bevacizumab, et une deuxième cohorte de validation de 82 patients, présentant des métastases non résécables, traités selon le même schéma que la première cohorte.

Les critères morphologiques retenus pour cette analyse étaient i) **l'interface tumeur/foie sain**, ii) la **densité et l'hétérogénéité tumorale**, ainsi que iii) la présence d'une **couronne de rehaussement péri lésionnelle**. En pré-thérapeutique, une métastase est typiquement de densité hétérogène, avec des contours mal limités, irréguliers, et présente un rehaussement annulaire périphérique. L'effet du bevacizumab sur les métastases hépatiques induit généralement une dévascularisation, avec un remplacement tumoral par du tissu fibreux stromal, modifiant l'aspect morphologique en imagerie. On observe alors une meilleure définition des contours (interface tumeur/foie sain nette et régulière), une homogénéité de la tumeur, une diminution de la densité tumorale, et disparition de la couronne de rehaussement péri lésionnel. En cas de réponse morphologique complète, l'aspect post-thérapeutique pourrait mimer celui d'un kyste hépatique. À partir des observations portées sur l'aspect radiologique des

métastases hépatiques avant ou après traitement par chimiothérapie et bevacizumab, trois groupes ont ainsi été identifiés :

- **Groupe 3** : métastases hépatiques de densité hétérogène, avec une interface tumeur/foie sain irrégulière et épaisse, et couronne de rehaussement péri lésionnel.
- **Groupe 2** : analyse qui n'est ni du groupe 3 ni du groupe 1.
- **Groupe 1** : métastases hépatiques homogènes et hypodenses, avec une interface tumeur/foie sain régulière et fine, et une absence de couronne de rehaussement péri lésionnel.

La réponse morphologique était alors définie ainsi (Figure 2) :

- **Optimale** : évolution d'un groupe 3 ou 2 vers un groupe 1.
- **Incomplète (ou sub-optimale)** : évolution d'un groupe 3 vers un groupe 2.
- **Absente** : absence d'évolution, ou progression.

Afin de valider cette méthode sur des cohortes externes, deux autres études ont été publiées en 2012 et en 2015, chez 209 et 86 patients présentant un CCRm résecables, traités par chimiothérapie plus ou moins bevacizumab puis opéré de leurs métastases [18,19]. Les auteurs confirment la faisabilité de cette technique, et sa corrélation à la SG et à la survie sans récurrence, indépendamment des critères RECIST.

En cas de maladie métastatique non résecable, les critères de CHUN ont également été validés, suite aux travaux de T Mazard réalisés sur 141 et 142 patients [20]. Les auteurs y associent une évaluation des méthodes d'analyse de taille, car l'évaluation de la réponse tumorale précoce et de la profondeur de réponse, amplement étudiées chez des patients traités par chimiothérapie cytotoxique seule, ou par anti EGFR, l'étaient moins jusqu'alors chez les patients sous anti-angiogéniques [21].

L'évaluation morphologique selon les critères de CHUN est donc actuellement retenue pour la mesure des réponses morphologiques sous bevacizumab, pour les CCRm présentant des métastases hépatiques résécables et non-résécables. Le tableau 1 résume les trois méthodes radiologiques de mesure validées dans les CCRm. Un effort de recherche est en cours pour définir des critères de mesures morphologiques dans les autres situations thérapeutiques.

Méthodes d'évaluation morphologiques en fonction des autres traitements chez les patients atteints de CCRm

Les traitements médicamenteux utilisés dans le CCRm sont variés, comportant différentes classes de thérapies ciblées, et des études ont décrit spécifiquement la réponse tumorale morphologique en fonction de ces différents traitements.

L'aflibercept et le régorafenib sont deux anti-angiogéniques utilisés dans le CCRm, à partir de la deuxième et de la troisième ligne thérapeutique. Les critères de CHUN ont récemment été analysés sur 68 patients traités par régorafenib, suggérant un bénéfice par rapport à la mesure selon RECIST [22,23]. À l'heure actuelle, l'utilisation de cette méthode radiologique pour évaluer l'efficacité de l'aflibercept n'est pas encore validée.

À ces stades de la prise en charge, les tumeurs présentent souvent des lésions extra-hépatiques. Sur le plan morphologique, l'analyse spécifique des lésions pulmonaires a également été évaluée, et notamment chez les patients traités par régorafenib, en associant aux critères hépatiques de CHUN des critères morphologiques évaluant l'apparition de cavitations pulmonaires [22,23].

À l'heure actuelle, les critères de réponse basés sur l'aspect morphologique restent assez méconnus, et peu utilisés en pratique courante chez les patients atteints de CCRm. Il n'existe aucune étude ayant directement comparé les différentes méthodes d'analyses morphologiques entre elles. Néanmoins, plusieurs travaux ont comparé ces méthodes de mesures à la réponse mesurée par les variations de la taille lésionnelle, tant sur l'impact sur la survie que sur la corrélation à la réponse histo-pathologique.

Corrélations entre les analyses radiologiques et les caractéristiques clinico pathologiques

La mesure de la réponse selon les variations de la taille lésionnelle, avec la méthode RECIST 1-1, est un standard en oncologie dans de nombreuses situations, par sa simplicité et sa reproductibilité. Une corrélation à la survie était initialement décrite [24].

Dans les CCRm, les études proposant des méthodes d'évaluation radiologiques complémentaires au RECIST 1-1 ont donc ré-analysé la corrélation RECIST, et celle de leurs méthodes de mesure, à la survie des patients.

Corrélations à la survie

Les critères de jugement actuels des traitements utilisés en situation métastatique des cancers colorectaux s'appuient généralement sur les données de survie. À l'ère des traitements cytotoxiques seuls, la corrélation entre les taux de réponse objective et la survie des patients était assez importante en première ligne thérapeutique. Dix pour cents de taux de réponse correspondait dans l'analyse de plus de 10 000 patients en première ligne, traités de 1990 à 2000, à une augmentation de 1 mois de SSP (coefficient de Spearman : 0,655) [10]. Une récente méta analyse pondère cette corrélation, chez plus de 7 000 patients traités par chimiothérapie et par thérapies ciblées, à partir de la seconde ligne de traitement : la corrélation entre le taux de réponse objective et la survie globale est très faible (coefficient de Pearson : 0,169).[9]

Pour les CCRm, la mesure de la réponse radiologique selon RECIST 1-1 semble donc aujourd'hui mal corrélée aux données de survie sans progression (SSP) ou de survie globale (SG). Une explication pourrait être que le moment de la mesure est inadapté, ou que la mesure de l'écart entre les deux temps d'analyse doit être prise en compte.

Plusieurs équipes ont donc analysé l'impact pronostique de la réponse lésionnelle radiologique chez des patients atteints de CCRm, dans des situations thérapeutiques variées, en évaluant **la réponse tumorale précoce** [14].

En 2013, l'équipe de Piessevaux a étudié la relation entre la réponse tumorale précoce et la survie à long terme de patients porteurs de CCRm et traités par anti EGFR (sur les études de phase III CRYSTAL, et de phase II OPUS). À un seuil de 20 % pour la réponse tumorale précoce, sur un scanner réalisé à 8 semaines, la population pouvait être dichotomisée significativement en deux sous-groupes : survivants à long terme versus courts survivants [25]. En 2015, cette même méthode de mesure a été corrélée à la survie chez des patients traités par bevacizumab (étude de phase III TRIBE), montrant également un avantage de cette mesure en terme de SSP et de SG [21].

Ce lien entre réponse tumorale précoce en première ligne thérapeutique et survie globale a été approfondi par l'équipe de JB Bachet [26]. Les auteurs montrent pour la première fois que **la réponse tumorale précoce est corrélée à une meilleure réponse aux lignes de chimiothérapie ultérieures**, ainsi qu'un meilleur contrôle de la croissance tumorale. Cela expliquerait ainsi le lien entre la réponse tumorale précoce et la survie globale chez les patients atteints de CCRm. Les auteurs observent également que les patients progressant sous la première ligne de chimiothérapie sont souvent réfractaires aux autres lignes de chimiothérapies, et présentent une croissance tumorale rapide. Actuellement les paramètres biologiques expliquant de telles chimiorésistances restent du domaine de la recherche.

La **profondeur de réponse tumorale** (DoR) pourrait également compléter ou se substituer à la mesure RECIST classique à trois mois. La DoR a été analysée dans l'essai de phase III (TRIBE), comparant l'efficacité de la chimiothérapie FOLFOXIRI plus bevacizumab par rapport au FOLFIRI plus bevacizumab. Plus la réponse tumorale était profonde, plus le délai avant progression était long, avec une corrélation significative non seulement avec la SSP, mais aussi avec la survie après progression et la survie globale [21]. Chez les patients sous anti EGFR, l'équipe de Peeters a réalisé une analyse rétrospective afin d'identifier des facteurs prédictifs de patients longs survivants (études PEAK et PRIME) [27]. L'analyse effectuée à 45 mois montrait que la DoR était en moyenne de 79 % chez les patients longs survivants, contre 44 % chez les patients présentant des courtes survies. Ces éléments suggèrent qu'une DoR pourrait être un facteur prédictif majeur

de longue survie, et que ce paramètre devrait probablement être intégré dans les méthodes d'analyses actuelles.

L'arrivée des **méthodes de mesure morphologiques** a permis également de réévaluer la corrélation entre réponse aux traitements et survie des patients.

Dans leurs travaux chez les patients traités par chimiothérapie et bevacizumab, **l'équipe de Chun** a corrélié la réponse morphologique aux données de survie [17]. La survie globale a été analysée chez les patients résécables et non résécables, en fonction de leurs réponses radiologiques, mesurées selon RECIST 1-1 ou selon leur méthode morphologique. La survie globale était de 31 mois chez les patients présentant une réponse morphologique optimale, et de 19 mois chez les présentant une réponse morphologique sub-optimale ou absente ($p=0,009$). La survie globale était de 28 mois chez les patients présentant une réponse RECIST partielle, et de 22 mois lorsque la maladie était stable ou en progression selon RECIST ($p=0,45$). Les résultats étaient également en faveur de l'impact pronostique de la mesure de CHUN sur la SG, pour les patients présentant des métastases résécables. Il n'y a pas eu de comparaison directe entre les deux mesures.

Leur cohorte de validation en 2012 conforte ces résultats, y compris chez les patients ne recevant pas de bevacizumab [18]. Un traitement à base de bevacizumab et des métastases hépatiques de trois centimètres maximum avant traitement, étaient deux facteurs associés à une réponse morphologique optimale dans cette analyse, confirmé ensuite dans d'autres travaux.

En cas de métastases hépatiques non résécables; la **réponse morphologique précoce** mesurée selon CHUN semble également un meilleur facteur prédictif de survie sans progression que la réponse basée sur la taille, type RECIST 1-1 [20].

[Corrélation à la réponse histologique](#)

Le gold standard reste enfin la recherche d'une corrélation optimale entre la lecture radiologique et la réponse histologique. Cela conditionne la personnalisation des traitements : intensification, chirurgie d'emblée, etc...

Les travaux réalisés par **l'équipe de Chun** ont associé l'analyse de la corrélation histopathologique à la définition de la mesure morphologique. Chez les patients opérés après chimiothérapie et bevacizumab, la réponse morphologique et la réponse RECIST 1-1 étaient comparées à la réponse tumorale pathologique. Cette réponse histologique était mesurée selon la classification de Blazer, intégrant seulement le pourcentage de tumeur résiduelle (réponse mineure si $\geq 50\%$ de tumeur résiduelle, majeure entre 1 et 49 %, ou complète en l'absence de résidu tumoral).

- Concernant la réponse morphologique : La réponse histologique complète ou majeure était associée à une réponse morphologique optimale dans 76 % des cas. La réponse histologique mineure était quant à elle associée à une réponse morphologique partielle ou absente dans 81 % des cas.
- Concernant la réponse RECIST 1-1 : La réponse histologique complète ou majeure était associée à une réponse partielle RECIST 1-1 dans 79 % des cas, et la réponse histologique mineure était associée à une maladie stable ou progression selon RECIST 1-1 dans 48 % des cas.

Cela suggérait que la réponse morphologique partielle ou absente était plus spécifique que la stabilité ou progression selon RECIST pour prédire la réponse histologique mineure. En revanche, la réponse morphologique optimale et la réponse partielle selon RECIST semblaient équivalentes pour prédire la réponse histologique majeure ou complète (Figure 3) [17]. Cette corrélation morphologique radiologique à la réponse histologique a été confirmée par la même équipe en 2015 [19].

L'évaluation morphologique des lésions pourrait permettre de se rapprocher de la réalité de la réponse tumorale histo-pathologique. L'élément fondamental de la réponse tumorale sur le plan histo-pathologique est la dévascularisation lésionnelle. La prise en compte a posteriori de la réponse tumorale par la connaissance des données anatomopathologiques fines, des différentes

caractéristiques radiologiques et des données de survie globale, pourrait permettre de mieux définir les paramètres morphologiques prédictifs à mesurer.

L'équipe de C Cremolini a récemment réalisé ce travail chez des patients opérés après avoir reçu une intensification de chimiothérapie, associée à du bevacizumab ou à un anti EGFR (cetuximab), issus de 5 études prospectives [28]. Les auteurs décrivent soigneusement les réponses histologiques constatées en différenciant les différents types d'angiogenèse, la notion de nécrose, et le grading TRG. Les trois types histologiques de métastases hépatiques y sont décrits :

- **Type desmoplastique** (une capsule stromale sépare la tumeur du tissu sain)
- **Type dit '*pushing*'** (les cellules tumorales viennent directement infiltrer les cellules hépatocytaires saines, mais de façon limitée)
- **Type dit '*replacement*'** (infiltration abondante des plages hépatocytaires saines par les cellules tumorales et par un phénomène angiogénique de co-option vasculaire, utilisant les vaisseaux sinusoidaux pré-existants)

Intégrant l'ensemble de ces paramètres, une analyse uni et multivariée des caractéristiques clinico biologiques et de réponse radiologique (selon RECIST 1-1, profondeur de réponse, et réponse tumorale précoce) a été réalisée, pour prédire la probabilité de réponse histologique majeure. Seule la **profondeur de réponse** (OR=1,31, IC95 %=1,07–1,60; p=0,009) et **l'administration de bevacizumab** (OR=2,83, IC95 %=1,20–6,65; p=0,015) étaient significativement et indépendamment associés à la probabilité de présenter une **réponse histopathologique majeure**.

Cette étude ne comporte pas d'analyse radiologique morphologique, et les prochains travaux devront sans doute les intégrer également, afin de déterminer les meilleurs outils de mesures prédictifs.

Conclusions et perspectives

La mesure de la réponse radiologique scannographique des patients présentant un cancer colorectal métastatique doit donc probablement être réalisée de façon différente en fonction des situations cliniques et thérapeutiques.

Les mesures lésionnelles classiques selon RECIST 1-1 gardent leur place, mais les critères de profondeur de réponse, et de réponse tumorale précoce sont à associer dans les études à venir, surtout en cas d'utilisation de thérapies ciblées, ou en cas de discussion médico-chirurgicale.

Ces mesures devront probablement associer des analyses d'ordre morphologique : critères de CHUN, prise en compte des cavitations en cas de lésion pulmonaire associées... à développer ou à valider, en complément des mesures lésionnelles.

Quelques questions restent en suspens, car à l'heure de la médecine personnalisée, l'établissement de scores pronostiques ou prédictifs est essentiel pour mieux guider les traitements. Il semble primordial, en complément d'une bonne prédiction de la réponse tumorale, d'utiliser des méthodes de mesure évaluant également la masse tumorale. En ce sens des études volumétriques pourraient apporter un complément, et ont été réalisées, chez des patients sous anti angiogéniques et sous anti EGFR [29]. Ces études ne prennent pas l'ensemble de la maladie tumorale, et la notion de mesure du primitif n'y est pas abordée.

D'autres analyses architecturales (dites 'radiomiques') comportent en partie cette information de masse tumorale. Ces méthodes d'analyses bio-informatiques permettent après contourage d'une région d'intérêt d'évaluer de nombreux paramètres sur les caractéristiques de l'image : nombre moyen de pixels, dispersion, modalité de distribution... associés à d'autres variables comme celles de la taille ou de la densité, ces méthodes de mesure ont récemment été comparées aux analyses morphologiques, et un score pronostique a été proposé, pour les patients atteints de CCR métastatiques au foie, en première ligne thérapeutique [30].

La publication de ces premières observations ouvre la voie sur l'élaboration de critères pronostiques composites, et un effort de recherche est donc requis pour que les essais thérapeutiques futurs comportent les informations concernant la masse tumorale.

Figures et tableaux :

Figure 1: Principes généraux de mesure selon RECIST 1-1 (*Radiologic measurement by RECIST 1-1*)

Figure 2: Exemple de réponses morphologiques selon les critères de CHUN chez un patient traité par chimiothérapie et bevacizumab (*Example of morphologic response by CHUN criteria, after chemotherapy + bevacizumab*)

Scanners avant (A, C) et après (B, D) chimiothérapie + bevacizumab montrant une réponse morphologique optimale (B) et suboptimale (D) selon les critères de CHUN (*Pre- and post treatment (chemotherapy + bevacizumab) CT scans showing CHUN morphologic optimal (B) and sub optimal (D) responses*)

Image A : Scanner avant chimiothérapie + bevacizumab : Métastases hépatiques hétérogènes, avec une interface tumeur/foie sain irrégulière et épaisse, et couronne de rehaussement périphérique.

Image B : Scanner après chimiothérapie + bevacizumab: Métastase hépatique homogène, hypodense, avec une interface tumeur/foie sain fine et régulière, disparition de la couronne de rehaussement périphérique : **réponse morphologique optimale, de type 1**, selon les critères de CHUN

Image C : Scanner avant chimiothérapie + bevacizumab :Métastase hépatique hétérogène, avec une interface tumeur/foie sain irrégulière et épaisse, et couronne de rehaussement périphérique.

Image D : Scanner après chimiothérapie + bevacizumab : Métastase hépatique homogène, avec une interface tumeur/foie sain irrégulière et épaisse, disparition de la couronne de rehaussement périphérique : **réponse morphologique suboptimale, de type 2**, selon les critères de CHUN

Figure 3: Corrélation entre la réponse morphologique (A) ou la réponse lésionnelle (RECIST, B) et le pourcentage de cellules tumorales résiduelles (*Correlation between morphologic response (A) or RECIST (B) and percentage of residual tumor cells*) [17]

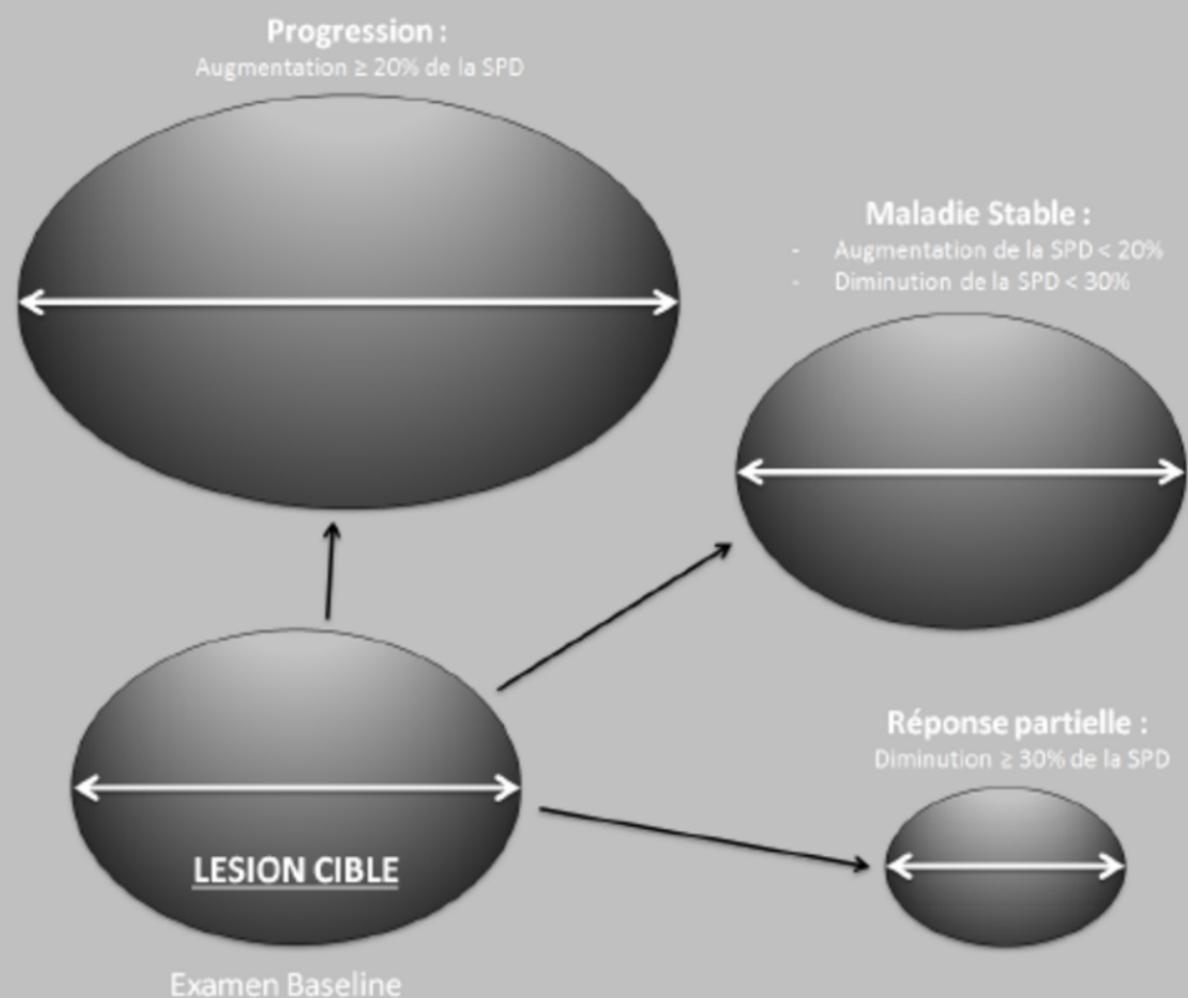
Tableau 1 : Méthodes de mesure radio des cancers colorectaux métastatiques

REFERENCES

- [1] - Willem H, Jooste V, Boussari O, Romain G, Bouvier AM. Impact of absence of consensual cutoff time distinguishing between synchronous and metachronous metastases: illustration with colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2019;28:167-172.
- [2] - Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg* 2006;93:1115-22.
- [3] - Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230: 309–18.
- [4] - Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254–62.
- [5] - Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13:308–17.
- [6] - Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, Bengrine-Lefevre L, Teixeira L, Artru P, et al. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Oncologist* 2011;16:1228–38.
- [7] - Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1709-1719.
- [8] - Jary M, Lecomte T, Bouché O, Kim S, Dobi E, Queiroz L, et al. Prognostic value of baseline seric Syndecan-1 in initially unresectable metastatic colorectal cancer patients: a simple biological score. *Int J Cancer* 2016;139:2325-35
- [9] - Cremolini C, Antoniotti C, Pietrantonio F, Berenato R, Tampellini M, Baratelli C, et al. Surrogate Endpoints in Second-Line Trials of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature-Based Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat* 2017;49:834-845
- [10] - Louvet C, de Gramont A, Tournigand C, Artru P, Maindrault-Goebel F, Krulik M. Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;91:2033-8
- [11] - 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;45:228-247
- [12] - Calandri M, Solitro F, Angelino V, Moretti F, Veltri A. The role of radiology in the evaluation of the immunotherapy efficacy. *Journal of thoracic disease* 2018; 10:S1438-S1446
- [13] - Michalarea V, Fontana E, Garces AI, Williams A, Smyth EC, Picchia S, et al. Pseudoprogression on treatment with immune-checkpoint in patients with gastrointestinal malignancies: Case series and short literature review. *Curr Probl Cancer* 2019; pii: S0147-0272(18)30318-0.
- [14] - Aprile G, Fontanella C, Bonotto M, Rihawi K, Lutrino SE, Ferrari L, et al. Timing and extent of response in colorectal cancer: critical review of current data and implication for future trials. *Oncotarget* 2015; 6:28716-28730

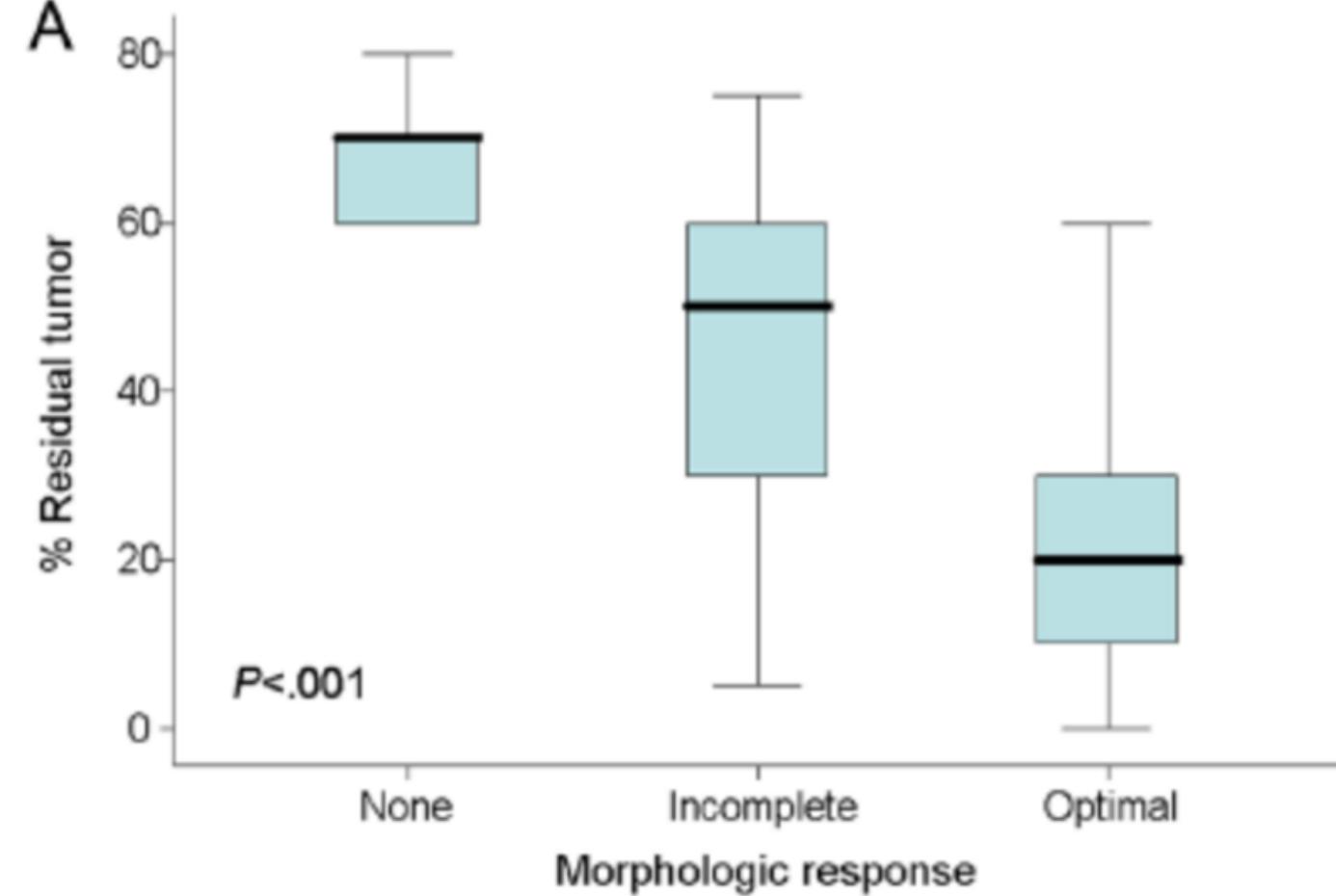
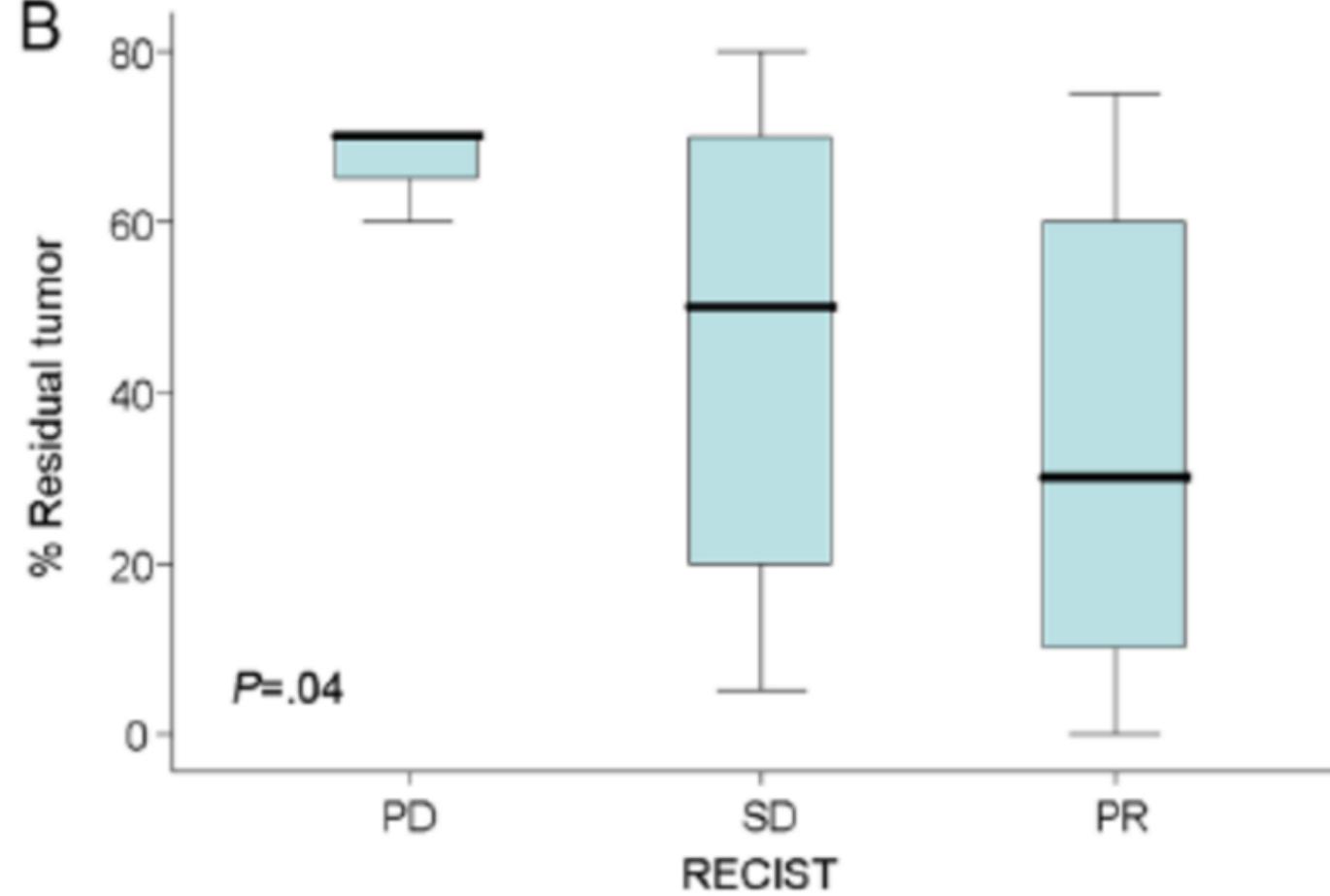
- [15] - Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-9.
- [16] - 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;199:809-15.
- [17] - Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302:2338-44
- [18] - Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, et al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30:4566-72
- [19] - Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gono W, Abe H, Okura N, et al. Radiological morphology of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy predicts tumor viability and postoperative outcomes. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1653-61
- [20] - Mazard T, Boonsirikamchai P, Overman MJ, Asran MA, Choi H, Herron D, et al. Comparison of early radiological predictors of outcome in patients with colorectal cancer with unresectable hepatic metastases treated with bevacizumab. *Gut* 2018;67:1095-1102
- [21] - Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lonardi S, Masi G, Salvatore L, et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol* 2015;26:1188-94
- [22] - Ricotta R, Verrioli A, Ghezzi S, Porcu L, Grothey A, Falcone A, et al. Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial(RadioCORRECT study). *ESMO Open.* 2017;1:e000111.
- [23] - Arai H, Miyakawa K, Denda T, Mizukami T, Horie Y, Izawa N, et al. Early morphological change for predicting outcome in metastatic colorectal cancer after regorafenib. *Oncotarget* 2017;8:110530-110539
- [24] - Jain RK, Lee JJ, Ng C, Hong D, Gong J, Naing A, et al. Change in tumor size by RECIST correlates linearly with overall survival in phase I oncology studies. *J Clin Oncol* 2012;30:2684-90
- [25] - Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013; 31:3764-75
- [26] - Palmieri LJ, Fihri A, Doat S, Dubreuil O, Manceau G, Karoui M, et al. Tumor-size responses to first-line is a predictor of overall survival in metastatic colorectal cancer. *Eur Radiol.* 2019 [Epub ahead of print]
- [27] - Peeters M, Price T, Taieb J, Geissler M, Rivera F, Canon JL, et al. Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials. *Br J Cancer* 2018; 119:303-312
- [28] - Cremolini C, Milione M, Marmorino F, Morano F, Zucchelli G, Mennitto A, et al. Differential histopathologic parameters in colorectal cancer liver metastases resected after triplets plus bevacizumab or cetuximab: a pooled analysis of five prospective trials. *Br J Cancer* 2018;118:955-965.

- [29] - Winter KS, Hofmann FO, Thierfelder KM, Holch JW, Hesse N ,Baumann AB, et al. Towards volumetric thresholds in RECIST 1.1: Therapeutic response assessment in hepatic metastases. *Eur Radiol* 2018;28:4839-4848
- [30] - Dohan A, Gallix B, Guiu B, Le Malicot K, Reinhold C, Sover P, et al. Early evaluation using a radiomic signature of unresectable hepatic metastases to predict outcome in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI and bevacizumab. *Gut* 2019;pii: gutjnl-2018-316407



| | |
|--|--|
| Définition d'une lésion cible | <ul style="list-style-type: none"> - 5 lésions maximum - Pas plus de 2 lésions par organe - Ganglion si petit axe ≥ 15 mm |
| Calcul de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles (SPD) | |
| Réponse complète | Absence de nouvelle lésion ET Régression complète des lésions pré-existantes |
| Réponse partielle | Absence de nouvelle lésion ET Régression SPD $\geq 30\%$ |
| Stabilité de la maladie | Absence de nouvelle lésion ET Régression SPD $< 30\%$ OU Augmentation SPD $< 20\%$ |
| Progression | Apparition d'une nouvelle lésion ET/ OU Augmentation SPD $\geq 20\%$ |
| iRECIST | Concept de pseudo-progression : nécessité d'une progression sur deux examens consécutifs pour affirmer la progression |



A**B**

| Critère de réponse | Réponse complète | Réponse partielle | Stabilité | Progression | Sites métastatiques | Traitement reçu | Références bibliographiques |
|--------------------|--|--|---|---|---------------------------------------|--|---|
| RECIST | Pas de nouvelle lésion | Pas de nouvelle lésion | Diminution de la SPD < 30% | Apparition d'une nouvelle lésion | Tout site métastatique mesurable | Tout type de traitement | <i>Tirkes 2013</i> <i>Palmieri 2019</i> |
| | Disparition de toutes les lésions | Diminution de la SPD ≥ 30% | Ou Augmentation de la SPD < 20% | Augmentation de la SPD ≥ 20% | | | |
| CHOI | Pas de nouvelle lésion | Pas de nouvelle lésion | Ni réponse complète, ni réponse partielle, ni progression | Apparition d'une nouvelle lésion | Hépatique | Chimiothérapie seule Chimiothérapie + Bevacizumab | <i>Chung 2012</i> |
| | Disparition de toutes les lésions | Diminution de taille des lésions cibles ≥ 10% Ou Diminution de la densité des lésions cibles ≥ 15% | | Augmentation de taille des lésions cibles ≥ 10%, et pas de de réponse partielle en critère de densité | | | |
| | Réponse morphologique optimale | Réponse morphologique sub-optimale | Pas de réponse | Progression | | | |
| CHUN | Changement d'un groupe 3 ou 2 vers le groupe 1 | Changement du groupe 3 vers le groupe 2 | Pas de changement de groupe | Apparition d'une nouvelle lésion | Hépatique, résécable et non résécable | Chimiothérapie seule | <i>Chun 2009</i> <i>Shindoh 2012</i> <i>Nishioka 2015</i> <i>Hiroyuki 2017</i> |
| | | | Augmentation de taille d'une lésion | | | Chimiothérapie + Bevacizumab Régorafenib | |