

# Evaluation de la réponse à la chimiothérapie, aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie

**Alexis Cortot**

Pneumologie et Oncologie Thoracique, Hôpital Calmette, CHRU de Lille

UMR8161, Institut de Biologie de Lille

Cours du G.O.L.F., Strasbourg, 19 novembre 2015

## Liens d'intérêt

- **Pas de lien d'intérêt en rapport avec cette présentation**

# Plan

- **Pourquoi des critères d'évaluation?**
- **Critères OMS**
- **Critères RECIST**
- **Spécificités des thérapies ciblées?**
- **Spécificité de l'immunothérapie? Critères irRC**
- **Perspectives**

# Pourquoi des critères d'évaluation?

- **Pourquoi des critères d'évaluation?**
- Critères OMS
- Critères RECIST
- Spécificités des thérapies ciblées?
- Spécificité de l'immunothérapie? Critères irRC
- Perspectives

# Pourquoi des critères d'évaluation?

- **Pour la recherche clinique:**
    - Initiative des groupes de recherche clinique
    - Critères de jugement reposant sur l'évaluation radiologique :
      - taux de réponse
      - survie sans progression (SSP)
    - Phase I, II : évaluation de l'activité anti-tumorale : utilisation du taux de réponse
    - Phase III : recours plus fréquent à la SSP (gain de temps, atténuation de l'effet sur la survie globale dû aux lignes ultérieures)
- ➔ Nécessité d'une définition universelle**

# Pourquoi des critères d'évaluation?

- **Pour la pratique clinique :**
  - Décision de poursuite ou d'arrêt des traitements en grande partie basée sur les critères radiologiques
  - Nécessaire à la reproductibilité des résultats des essais
  - Garantit une homogénéité des décisions

RECIST 1.1 : « *It is not intended that these RECIST guidelines play a role in decision making, except if determined appropriate by the treating oncologist* »

# Pourquoi des critères d'évaluation?

- **Pour la pratique clinique:**
  - **Réponse objective** → **poursuite du traitement (si bien toléré) ou surveillance**
  - **Stabilité** → **poursuite du traitement (si bien toléré) ou surveillance**
  - **Progression** → **considérer un changement de stratégie thérapeutique**

# Pourquoi des critères d'évaluation?

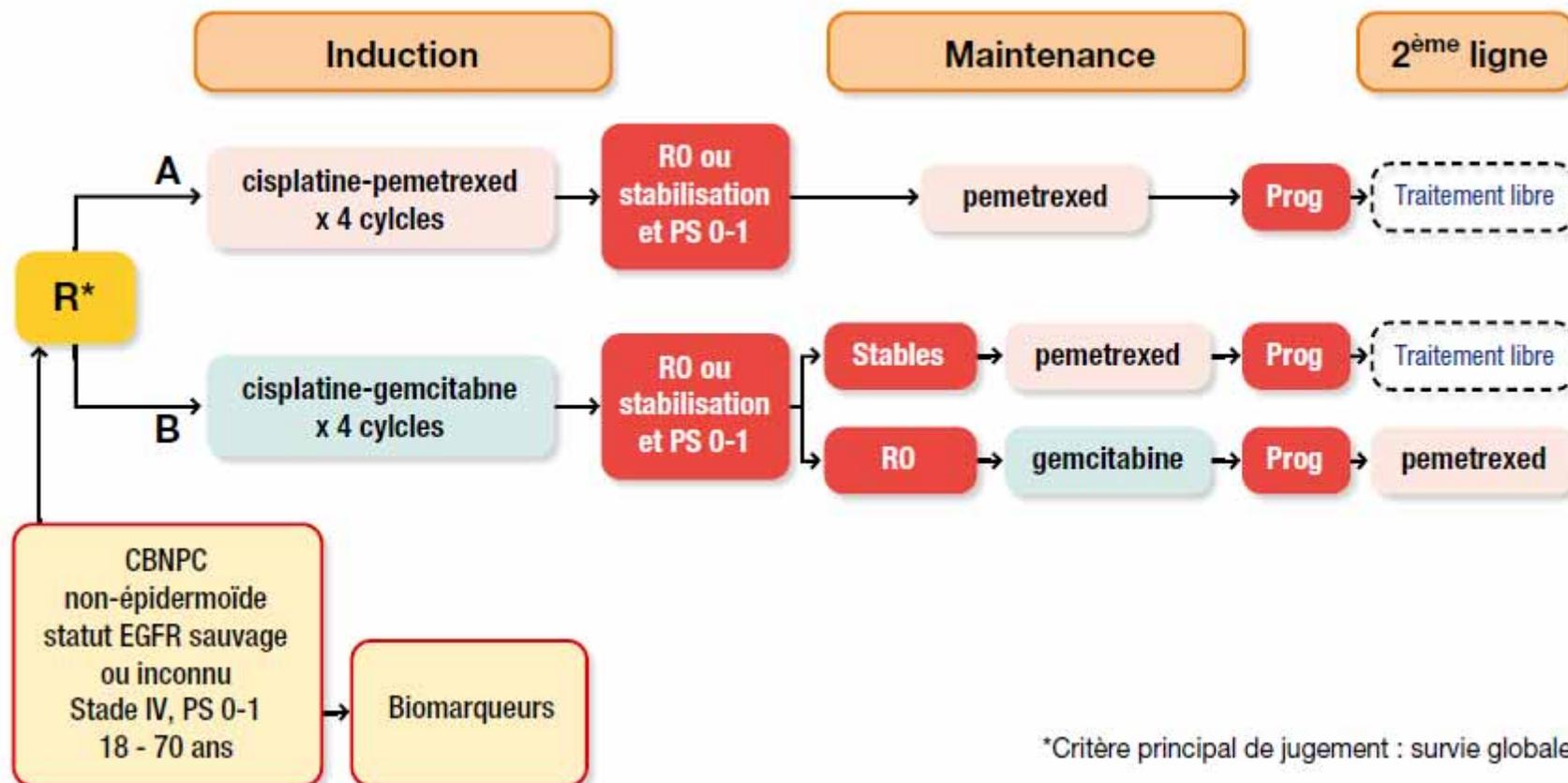
- **La progression radiologique ne signifie pas automatiquement l'arrêt du traitement en cours**
- **Autres éléments à prendre en compte :**
  - Maintien d'un bénéfice clinique
  - Cinétique de la progression tumorale
  - Tolérance du traitement
  - Imagerie fonctionnelle
  - Alternatives thérapeutiques

## Pourquoi des critères d'évaluation?

- La distinction entre réponse objective et stabilité pourrait devenir importante dans le cadre de la maintenance
- Intitulé AMM erlotinib :  
« Traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une **maladie stable** après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine »

# Pourquoi des critères d'évaluation?

- La distinction entre réponse objective et stabilité pourrait devenir importante (essai IFCT-GFPC-1101)



# Plan

- Pourquoi des critères d'évaluation?
- **Critères OMS**
- Critères RECIST
- Spécificités des thérapies ciblées?
- Spécificité de l'immunothérapie? Critères irRC
- Perspectives

# Critères OMS

## WHO HANDBOOK FOR REPORTING RESULTS FOR CANCER TREATMENT



WORLD HEALTH ORGANISATION

GENEVA

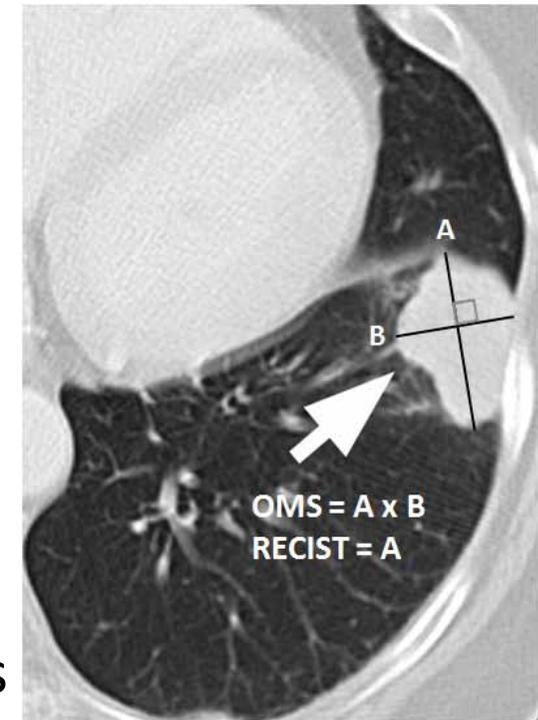
1979

### 1. INTRODUCTION

During the last few decades there has been a rapid and continuous increase in the number of investigations of cancer therapy carried out in many parts of the world. This has resulted in an enormous expansion of the cancer literature. However, these investigations are frequently reported in a way which makes it difficult for investigators to compare their results with those of others: essential details of the therapy may be missing, and the methods of evaluating the data can vary considerably. Therefore it has become necessary to develop a "common language" to describe cancer treatment and to agree on internationally acceptable general principles for evaluating data.

# Critères OMS

- Définis en 1979
- Mesure d'une surface (2D)
- Produit des 2 plus grands axes dans un même plan
- Calcul de la somme des produits des 2 plus grands axes (SPD) des différentes cibles



- ❖ **Réponse complète** : disparition de toutes les cibles
- ❖ **Réponse partielle** :  $\geq 50\%$  de diminution
- ❖ **Progression** :  $\geq 25\%$  d'augmentation
- ❖ **Stabilité** : aucune des catégories ci-dessus

# Critères OMS

- **Limites**

- pas de standardisation du nombre de cibles, de la taille minimale des cibles
- critères très (trop) sensibles
- développement de nombreuses variantes

➔ Progressivement abandonnés au profit des critères RECIST

# Taux de réponse

Patient	8 sem	16 sem	24 sem
X	Réponse partielle	Réponse partielle	Réponse partielle
Y	Stabilité	Réponse partielle	Réponse partielle
Z	Réponse partielle	Progression	Progression

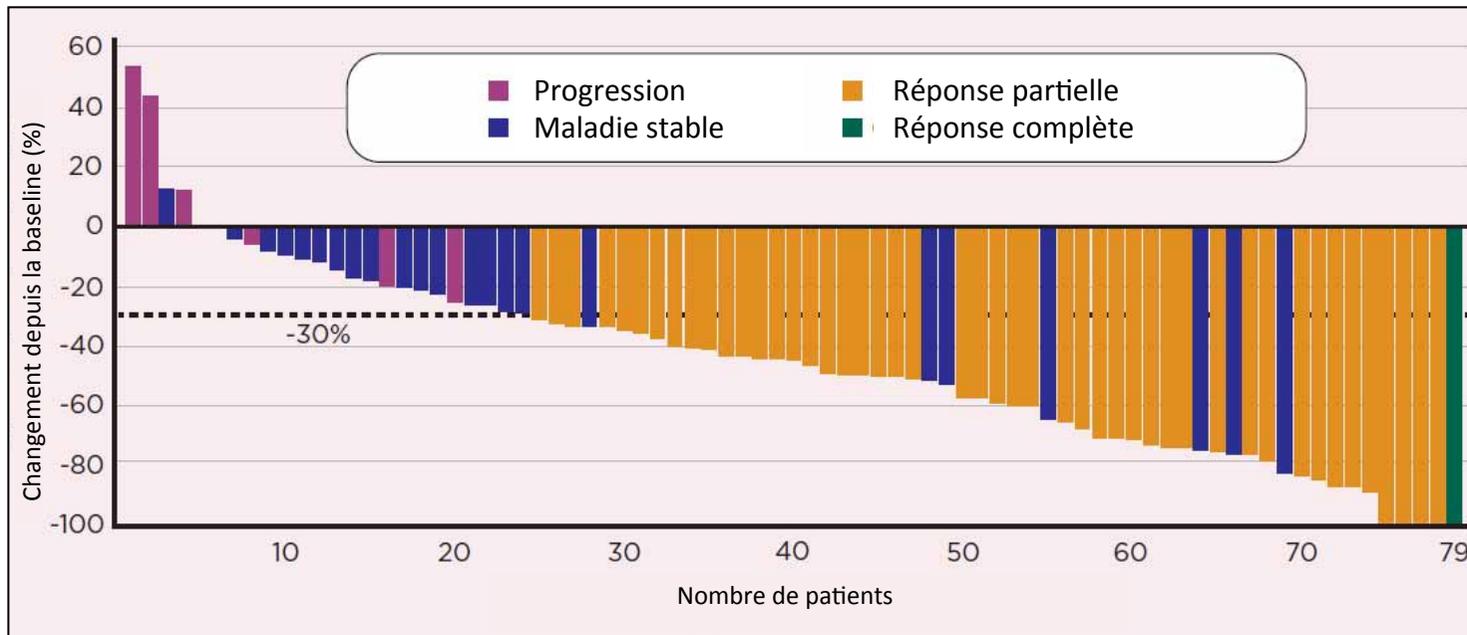
**Taux de réponse à 8 sem : 67% (2/3)**

# Taux de réponse

Patient	8 sem	16 sem	24 sem
X	Réponse partielle	Réponse partielle	Réponse partielle
Y	Stabilité	Réponse partielle	Réponse partielle
Z	Réponse partielle	Progression	Progression

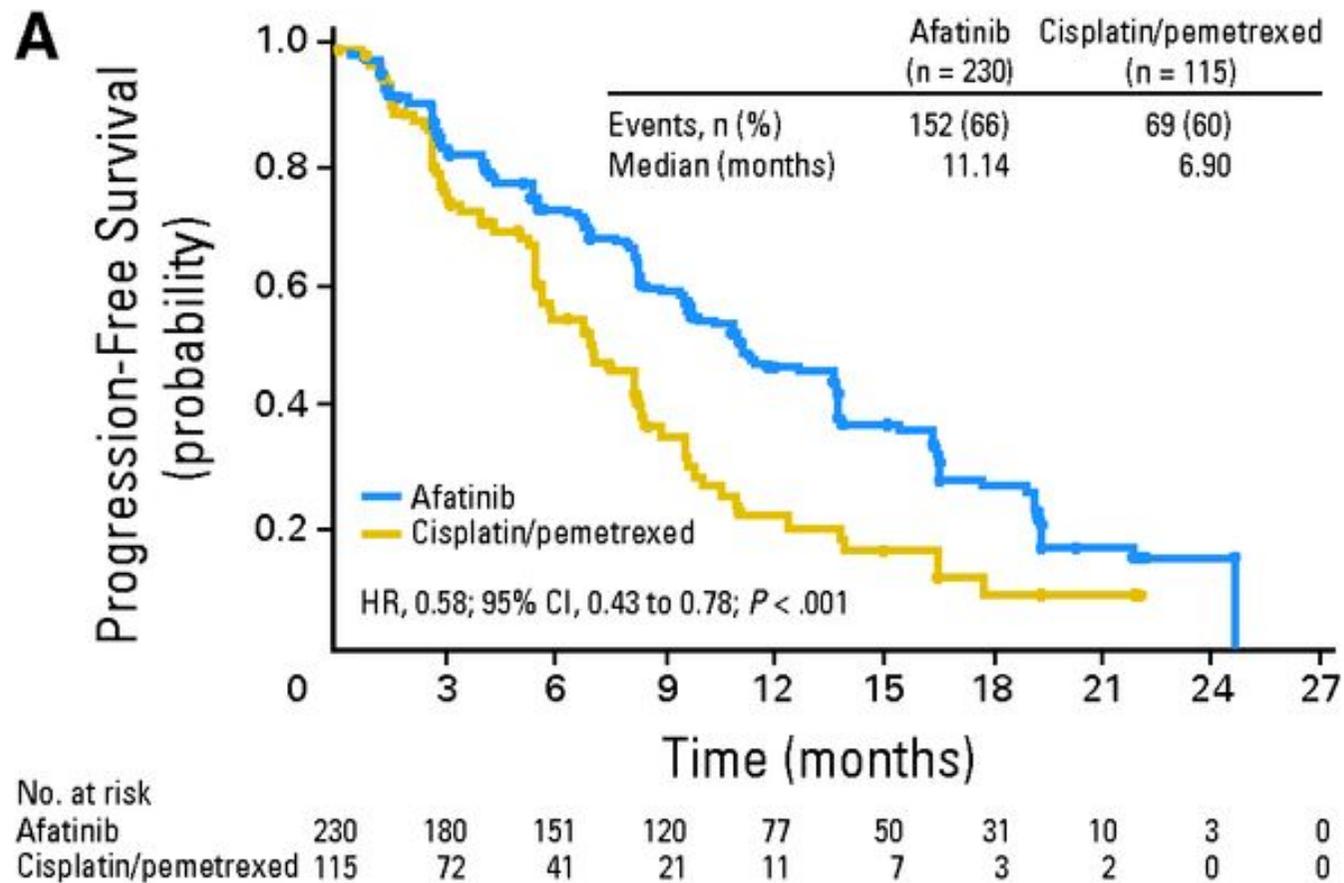
**Taux de meilleure réponse : 100% (3/3)**

# Waterfall plot





# Survie sans progression



La progression peut être établie par l'investigateur ou un comité de relecture indépendant

# Plan

- Pourquoi des critères d'évaluation?
- Critères OMS
- **Critères RECIST**
- Spécificités des thérapies ciblées?
- Spécificité de l'immunothérapie? Critères irRC
- Perspectives

# Critères RECIST

- **Créés en 2000 (RECIST 1.0), révisés en 2009 (RECIST 1.1)**
- **Objectif de simplification et standardisation**
- **Développés pour évaluer la chimiothérapie cytotoxique**
- **Initiative de l'OMS, du NCI et de l'EORTC rejoints par les industriels**
- **Développés pour évaluer l'activité anti-tumorale (taux de réponse, essais de phase I/II) plutôt que l'efficacité et le bénéfice (SSP, essais de phase III)**
- **Révisions proposées suite à l'analyse prospective de >6500 patients et >18 000 lésions (essais)**

# Critères RECIST



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)



## New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)

E.A. Eisenhauer<sup>a,\*</sup>, P. Therasse<sup>b</sup>, J. Bogaerts<sup>c</sup>, L.H. Schwartz<sup>d</sup>, D. Sargent<sup>e</sup>, R. Ford<sup>f</sup>,  
J. Dancey<sup>g</sup>, S. Arbuck<sup>h</sup>, S. Gwyther<sup>i</sup>, M. Mooney<sup>g</sup>, L. Rubinstein<sup>g</sup>, L. Shankar<sup>g</sup>, L. Dodd<sup>g</sup>,  
R. Kaplan<sup>j</sup>, D. Lacombe<sup>c</sup>, J. Verweij<sup>k</sup>

<sup>a</sup>National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group, 10 Stuart Street, Queen's University, Kingston, ON, Canada

<sup>b</sup>GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium

<sup>c</sup>European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Data Centre, Brussels, Belgium

<sup>d</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

<sup>e</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

<sup>f</sup>RadPharm, Princeton, NJ, USA

<sup>g</sup>Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA

<sup>h</sup>Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA

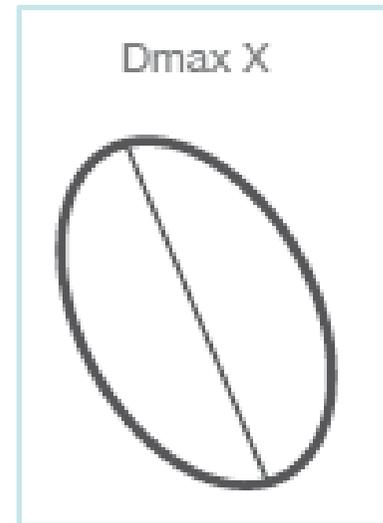
<sup>i</sup>East Surrey Hospital, Redhill, Surrey, UK

<sup>j</sup>National Cancer Research Network, Leeds, UK

<sup>k</sup>Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

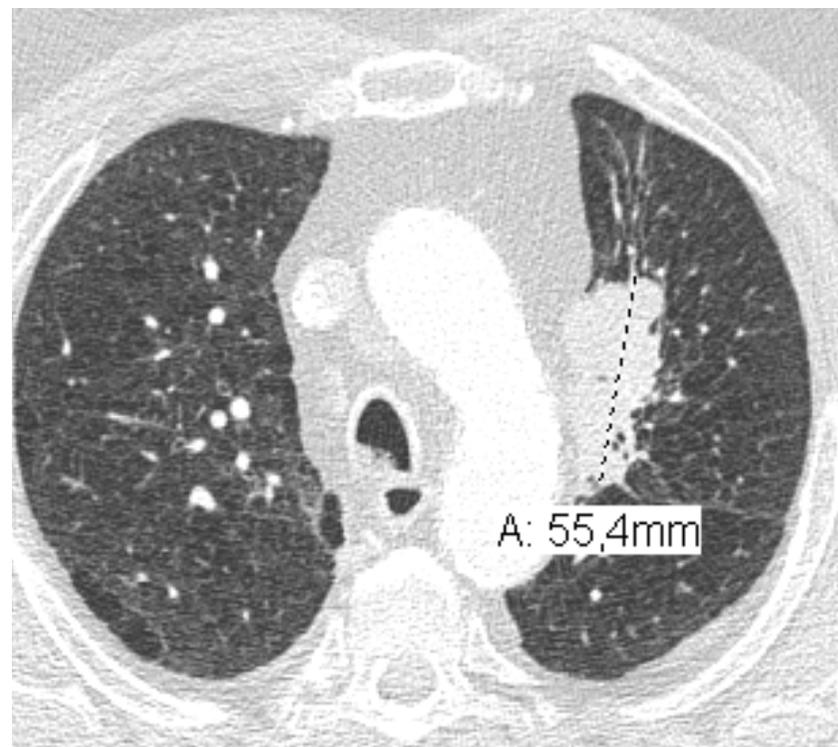
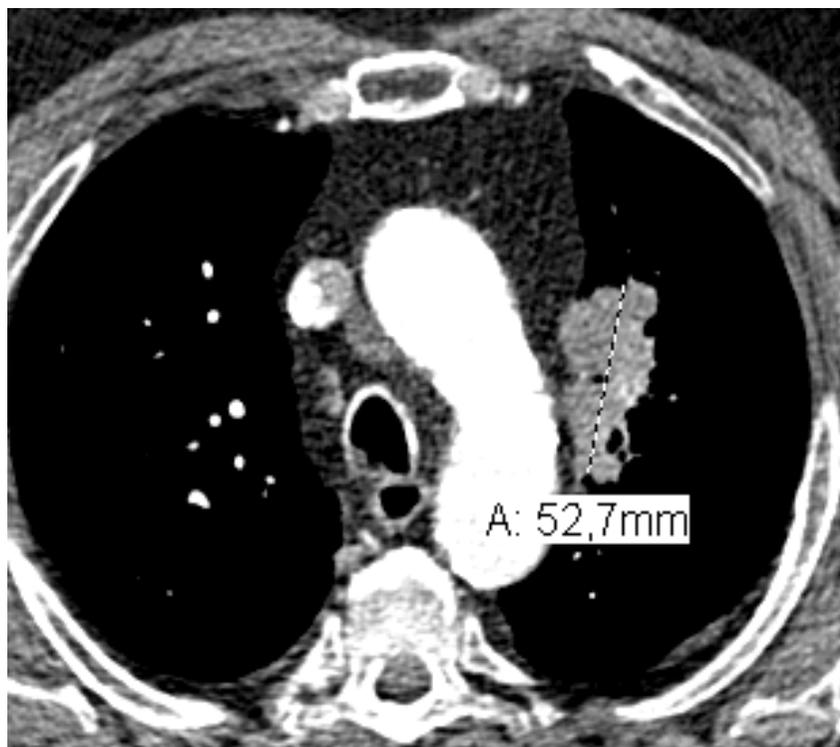
# Critères RECIST

- Basés sur une mesure unidimensionnelle
- Mesure du plus grand axe de la tumeur
- Calcul de la somme des plus grands axes
- Les grands principes
  - Comparaison avant/après traitement  
Bilan initial 4 semaines minimum avant début du traitement
  - TDM thoracique
    - Coupes jointives < 5 mm
    - Mesures en fenêtre parenchymateuse +++



# Critères RECIST

- Les grands principes



# Critères RECIST

- **Les grands principes**
- Utiliser les mêmes méthodes et techniques de mesure lors de chaque évaluation
  - Ne pas comparer les TDM avec et sans injection
  - Ne pas comparer TDM et IRM
- Possibilité d'avoir recours à l'examen clinique (ADP superficielles), la RP mais pas à l'écho (sauf pour la mesure de lésions cliniquement évaluables) ni à l'endoscopie (non validé)

# Critères RECIST

- **Lésions mesurables / non mesurables**
- Lésion mesurable :
  - $\geq 10$  mm sur la TDM dans le + grand axe
  - Contours déterminés +++
  - ADP  $\geq 15$  mm dans le plus petit axe
- Lésion non mesurable :
  - $\leq 10$  mm
  - non évaluables : lésions osseuses, méningées, épanchements, lymphangite, lésions kystiques

# Critères RECIST

- **Lésions cibles / non cibles**
- Toutes les lésions mesurables doivent être identifiées comme « **lésions cibles** » dans une limite de :
  - 5 lésions cibles par patient, 2 par organe
  - Sélectionnées selon la taille et la facilité à les mesurer (reproductibilité)
- Les autres lésions (mesurables non cibles et non mesurables) doivent être répertoriées et décrites = « **lésions non cibles** »
  - Ne seront pas mesurées mais appréciées *qualitativement*

# Critères RECIST

- **Evaluation de la réponse tumorale**
- Evaluation de :
  - La réponse des lésions cibles
  - La réponse des lésions non cibles
  - L'apparition de nouvelle(s) lésion(s)
  - La réponse globale

# Critères RECIST

- **Critères de réponse des lésions cibles**
- ❖ **CR (Complete Response) = réponse complète**
  - Disparition de toutes les lésions
  - « ADP » cibles < 10mm (réponse complète non nulle)
- ❖ **PR (Partial Response) = réponse partielle**
  - Diminution  $\geq 30\%$  de la somme des cibles, comparé au bilan initial
- ❖ **PD (Progressive Disease) = progression**
  - Augmentation  $> 20\%$ , comparé à la plus petite somme calculée (NADIR)
  - Minimum 5 mm (seuil de significativité)
  - Ou apparition d'une nouvelle lésion
- ❖ **SD (Stable Disease) = stabilité**
  - Aucune des catégories ci-dessus

# Critères RECIST

- **Critères de réponse des lésions cibles**

Une lésion cible peut être à la fois « en progression » et « en réponse partielle », puisque les comparateurs ne sont pas les mêmes

Bilan initial	Suivi 1	Suivi 2
$\Sigma = 50 \text{ mm}$	$\Sigma = 20 \text{ mm}$	$\Sigma = 30 \text{ mm}$
% Bilan initial	- 60% (PR)	- 40% (PR)
% Meilleure réponse		+ 50% (PD)

**=> La progression est retenue**

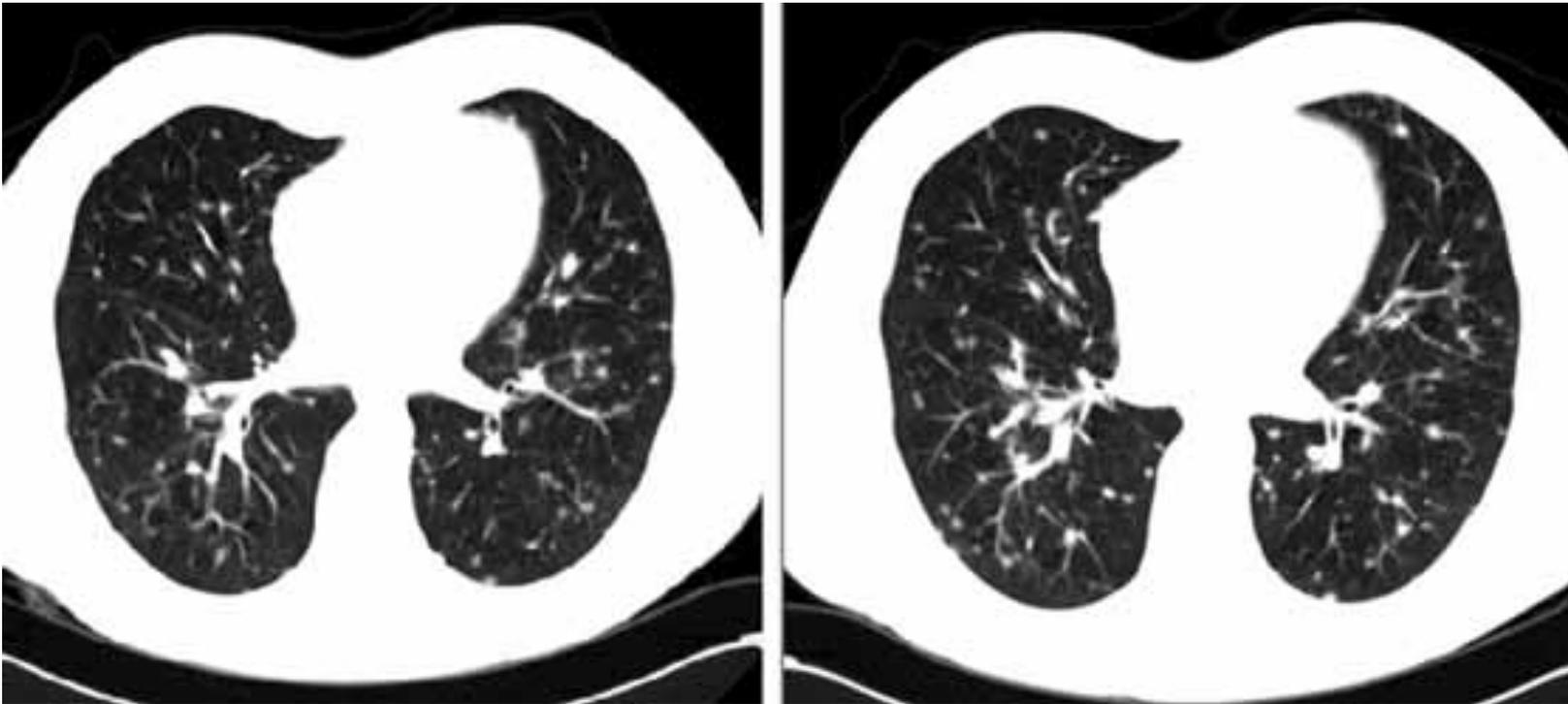
# Critères RECIST

- **Critères de réponse des lésions non cibles**
- ❖ **CR (Complete Response) = réponse complète**
  - Disparition de toutes les lésions non cibles
- ❖ **Non-CR / Non-PD**
  - Persistance d'au moins une lésion
  - Stabilité ou régression des lésions
  - Sans nouvelle lésion
- ❖ **PD (Progressive Disease) = progression**
  - Progression « non équivoque » : analyse qualitative
  - Nouvelle lésion

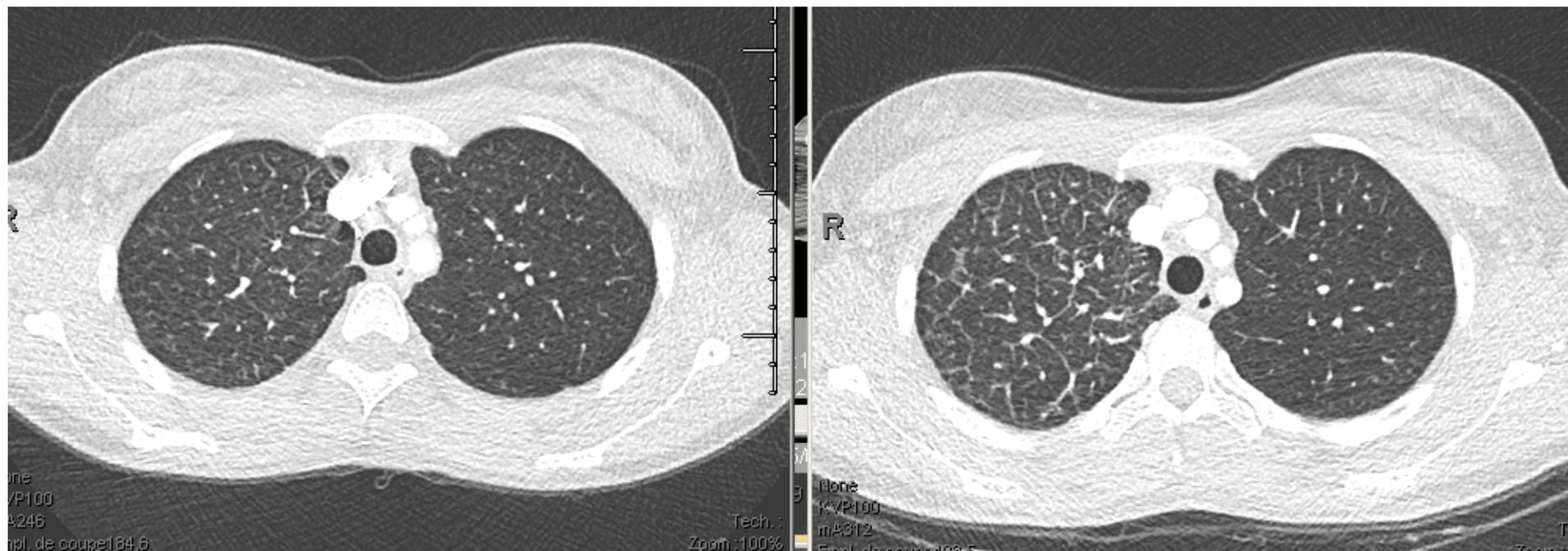
# Critères RECIST

- **Progression « non équivoque » : analyse qualitative**
  - lésions mesurables non cibles progressant « franchement »
  - lésions non mesurables à évaluer au cas par cas (essayer d'estimer si la progression est équivalente à une augmentation de volume >73% ...)
    - pleurésie « minime » à « grande abondance »
    - lymphangite « localisée » à « étendue »
- **En cas de progression « équivoque »**
  - nouvelle lésion très petite ou incertaine
  - lésion non mesurable d'évolution « limite »
  - ➔ continuer le traitement jusqu'au prochain bilan

# Critères RECIST



# Critères RECIST



# Critères RECIST

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
Réponse complète	Réponse complète	Non	Réponse complète
Réponse complète	Non-RC Non-prog	Non	Réponse partielle
Réponse partielle	Non-RC Non-prog	Non	Réponse partielle
Stable	Non-RC Non-prog	Non	Stable
<b>Progression</b>	Toute réponse	Toute réponse	<b>Progression</b>
Toute réponse	<b>Progression</b>	Toute réponse	<b>Progression</b>
Toute réponse	Toute réponse	<b>Oui</b>	<b>Progression</b>

# Critères RECIST

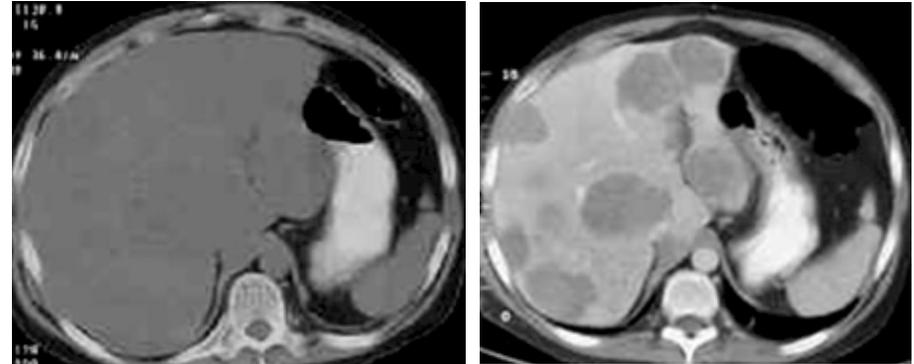
- **Cas particuliers**
- **Adénopathies**
  - Utiliser le petit axe pour l'inclusion parmi les lésions cibles ( $\geq 15$  mm) et pour le calcul de la somme des diamètres
  - Considérée comme normale si  $<10$  mm
  - Lésion non cible si  $\geq 10$  mm et  $<15$  mm
  - ADP cible devenant  $<10$ mm : continuer à comptabiliser dans la somme tumorale mais n'empêche pas la classification en « réponse complète » (non nulle)
- **Cible de taille < capacités de mesure**
  - notée dans le compte-rendu
  - avis du radiologue:
    - Si lésion à priori disparue: taille = 0mm
    - Si lésion à priori présente mais non mesurable: 5mm

# Critères RECIST

- **Cas particuliers**

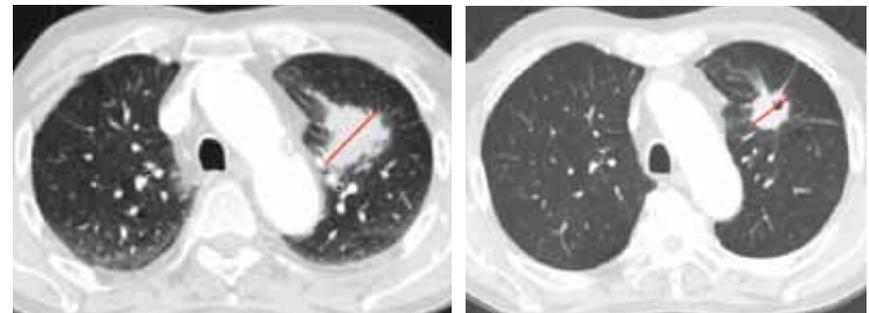
- **Métastases hépatiques**

- Temps portal
- Même cinétique d'injection
- Même délai d'acquisition
- Mêmes paramètres d'acquisition



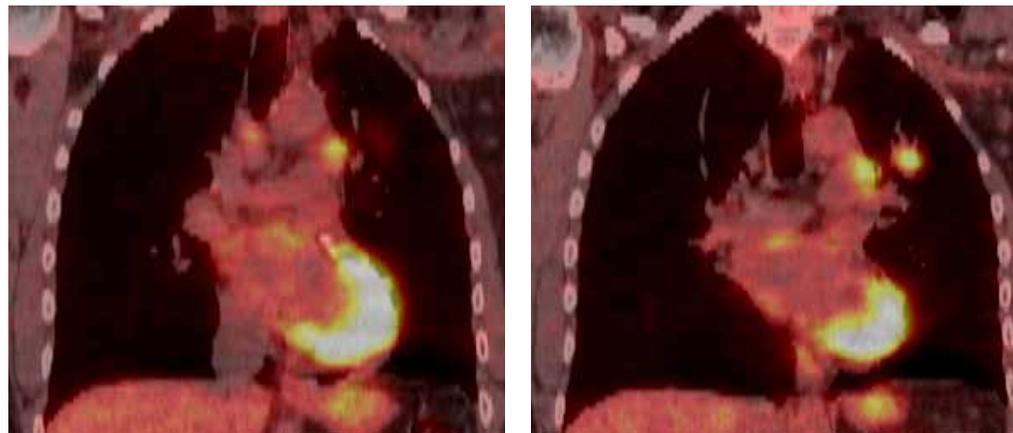
- **Lésions excavées**

- Mesure de l'ensemble de la lésion



# Critères RECIST

- **Place de la TEP dans l'évaluation des nouvelles lésions**
- TEP de suivi montrant une fixation d'une nouvelle lésion :
  - Si TEP du bilan initiale négative : progression retenue
- Si pas de TEP au bilan initial : progression retenue uniquement si la lésion est apparue au scanner



# Critères RECIST

- **En pratique:**

1. Etablir une **liste de toutes les lésions** (mesurables et non mesurables)
2. Définir parmi ces lésions **5 lésions cibles** maximum
3. Calculer la **somme des plus grands axes** des lésions cibles (petit axe pour les ADP)
4. Evaluer **qualitativement les lésions non cibles**
5. **Comparer** au bilan initial et au bilan correspondant à la meilleure réponse
6. Etablir la **réponse des lésions cibles et la réponse des lésions non cibles**
7. Rechercher des **nouvelles lésions**
8. Etablir la **réponse globale**

## Critères RECIST - limites

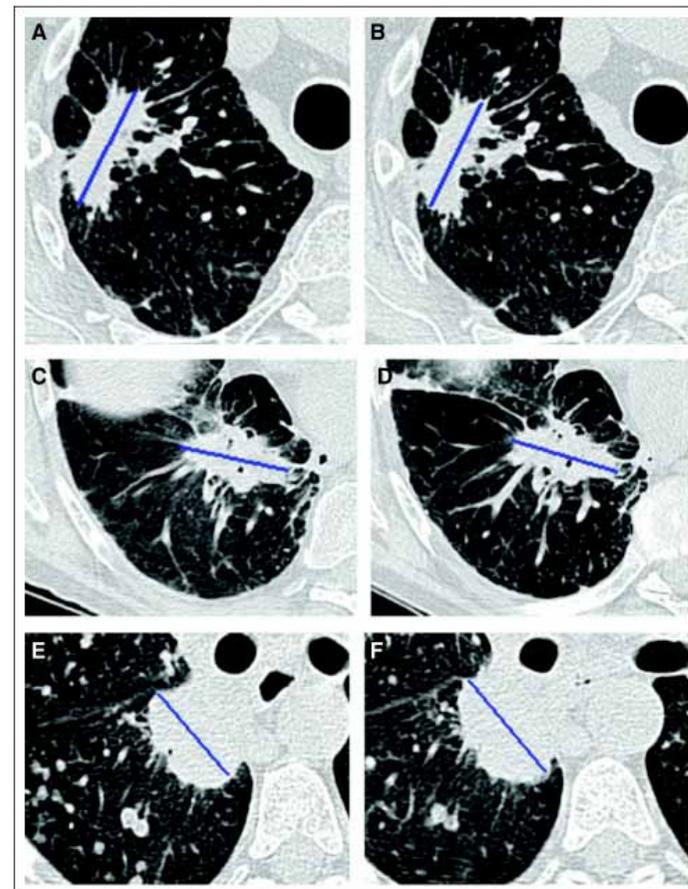
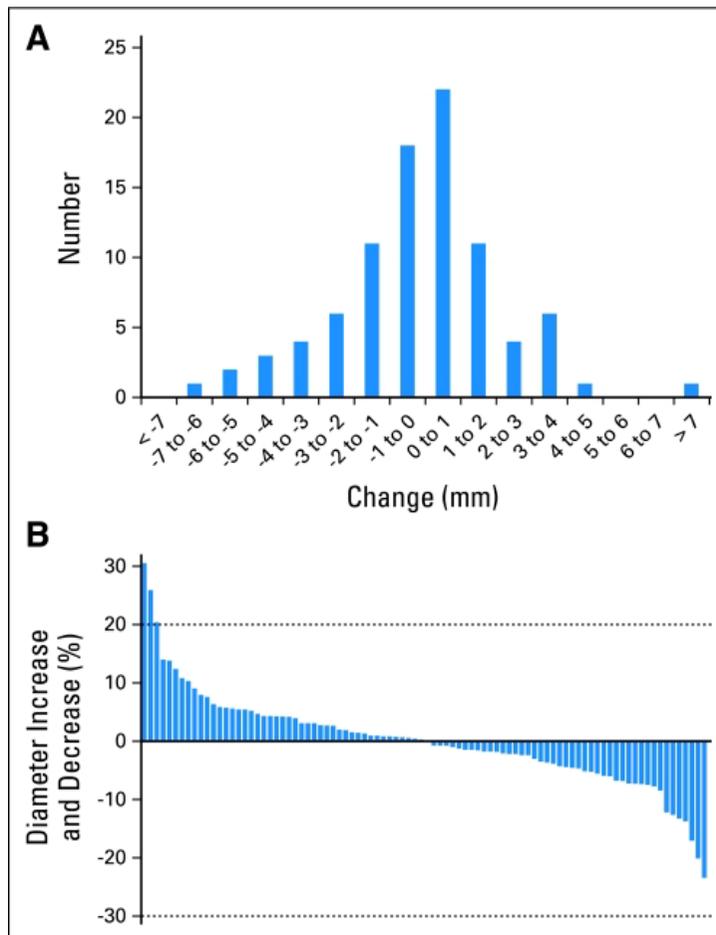
- **Reproductibilité inter-observateur :**

*Mesure chez 33 patients par 5 radiologues, à 5 semaines d'intervalle*

	Probabilité d'erreur de classification (Critères RECIST)
En cas de progression	29,75 %
En cas de réponse partielle	13,75%

# Critères RECIST - limites

- Reproductibilité intra-observateur



## **Critères RECIST - limites**

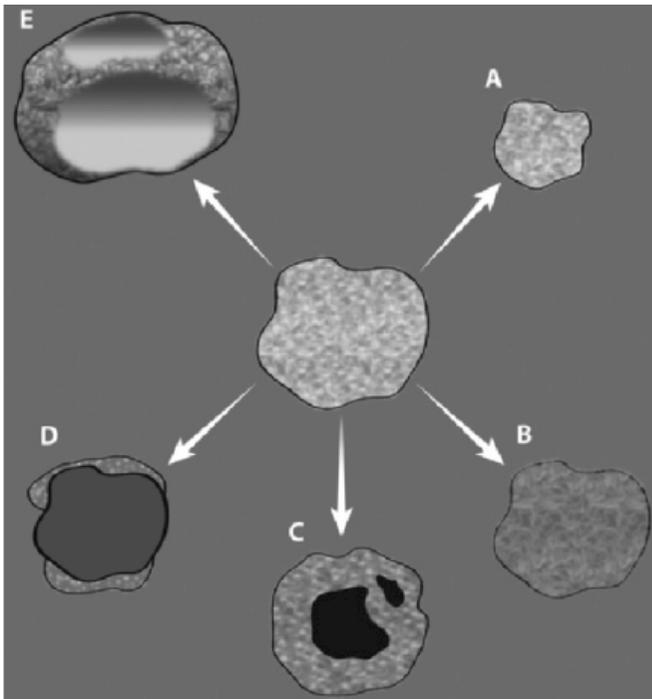
- **Pas adapté à toutes les tumeurs (mésothéliome)**
- **Critères uniquement basés sur la taille**
- **Il existe d'autres techniques plus précises (volumétriques)**
- **Non validé pour les thérapies ciblées**

# Plan

- Pourquoi des critères d'évaluation?
- Critères OMS
- Critères RECIST
- **Spécificités des thérapies ciblées?**
- Spécificité de l'immunothérapie? Critères irRC
- Perspectives

# Thérapies ciblées

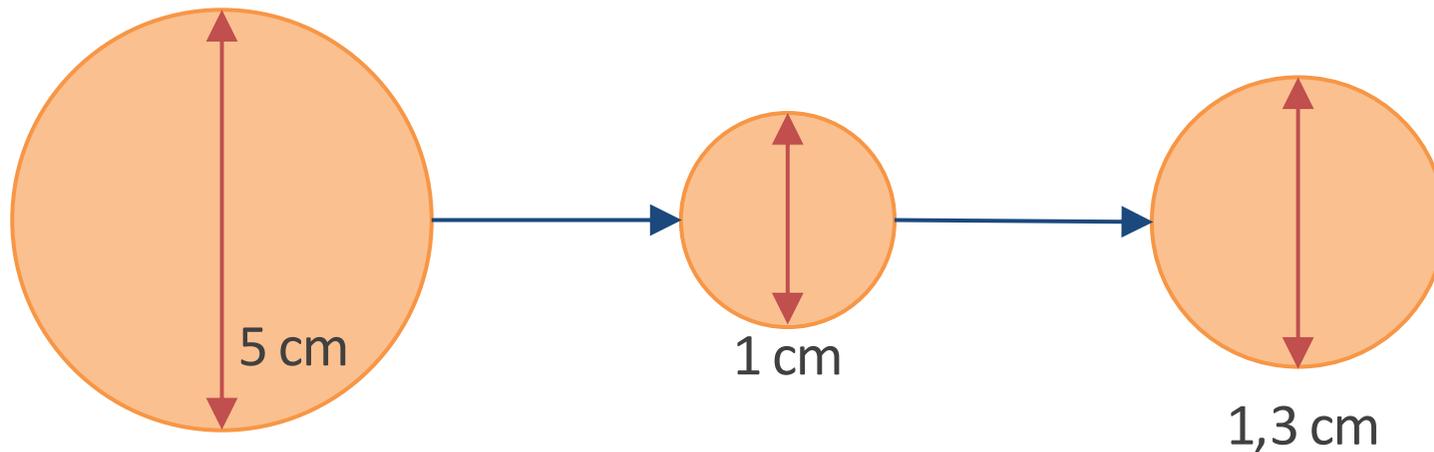
- L'effet des thérapies ciblées ne se traduit pas nécessairement par une diminution de taille
- Réponses possibles :



- Diminution de la taille de la lésion (A)
- Diminution de la vascularisation avec ou sans changement de taille (B)
- Stabilité ou diminution de taille avec cavitations (tumeurs pulmonaires) (C)
- Modification kystique avec ou sans diminution de taille (D)
- Hémorragie intra-tumorale avec ou sans changement de taille (E)

# Thérapies ciblées

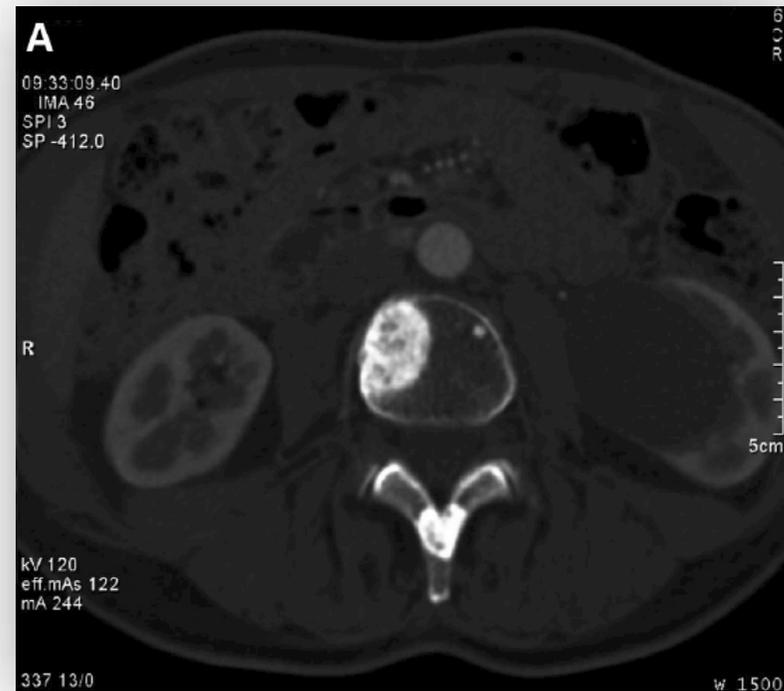
- La progression RECIST (+20%) peut être rapidement atteinte compte-tenu de la réponse initiale souvent spectaculaire



- ➔ La progression radiologique n'implique pas automatiquement l'arrêt du traitement (stratégie de poursuite post-progression)

# Thérapies ciblées

- Se méfier des fausses progressions osseuses
- réaction ostéoblastique au début du traitement ou pendant le traitement par ITK anti-EGFR



# Plan

- Pourquoi des critères d'évaluation?
- Critères OMS
- Critères RECIST
- Spécificités des thérapies ciblées?
- **Spécificité de l'immunothérapie? Critères irRC**
- Perspectives

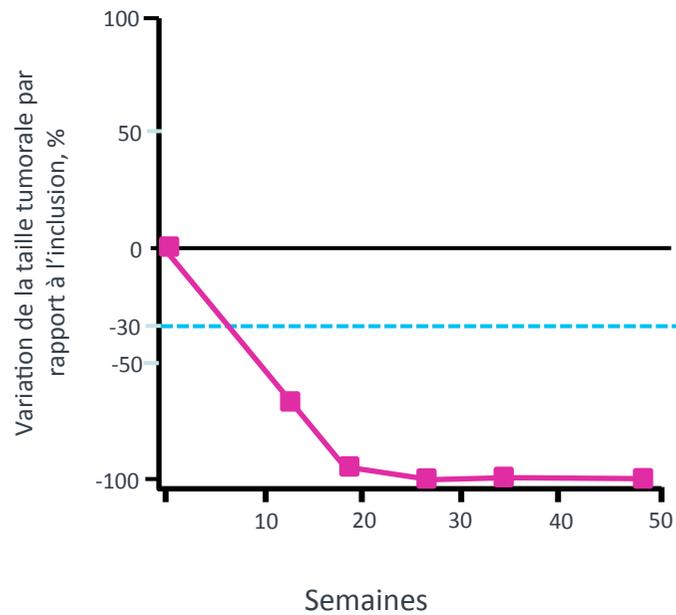
# Critères irRC

- Immunothérapie : mécanisme d'action très différent de la chimiothérapie cytotoxique
- Observations de cas de « pseudo-progressions » → développement de critères spécifiques
- Immune-related Response Criteria (irRC)
- Etablis à partir :
  - d'essais de phase II
  - ayant évalué l'ipilimumab (anti-CTLA4)
  - dans le mélanome

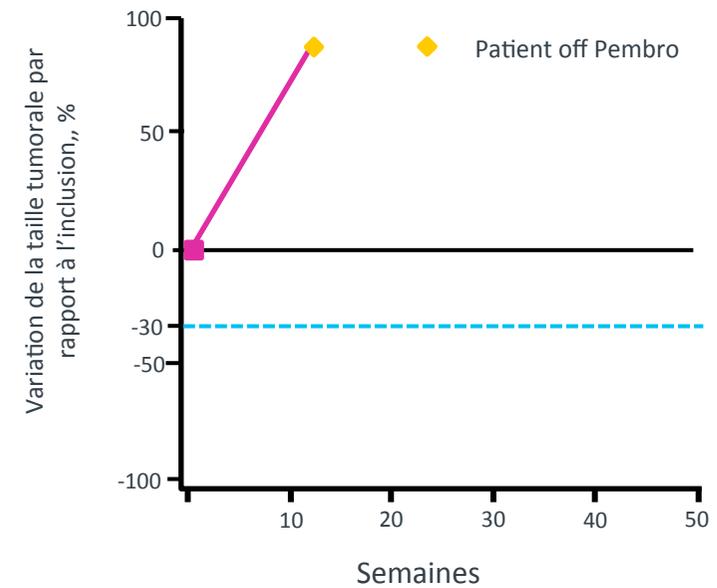
# Critères irRC

- Réponses classiques selon RECIST v1.1

## Réponse

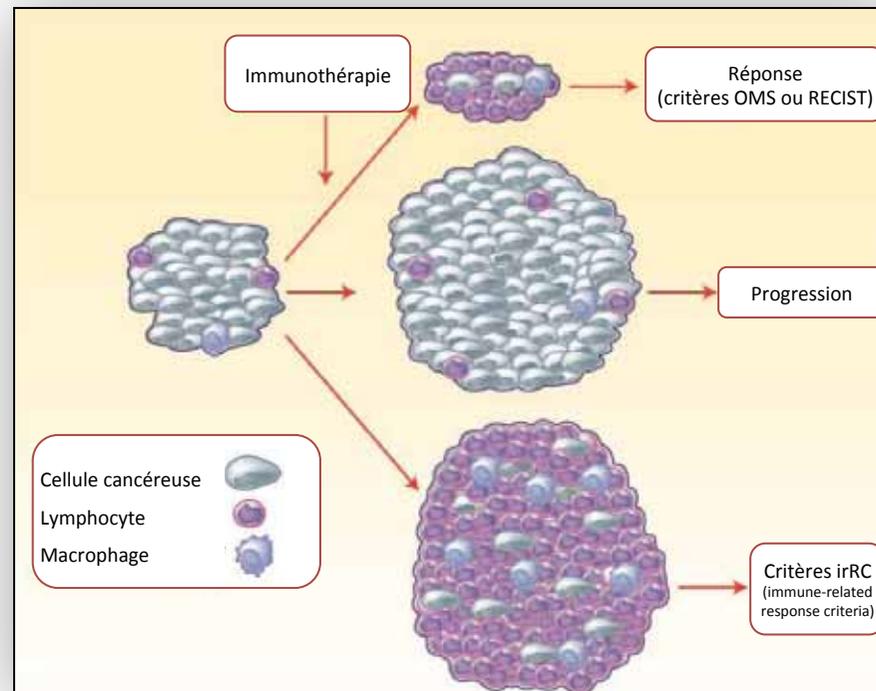


## Progression



# Critères irRC

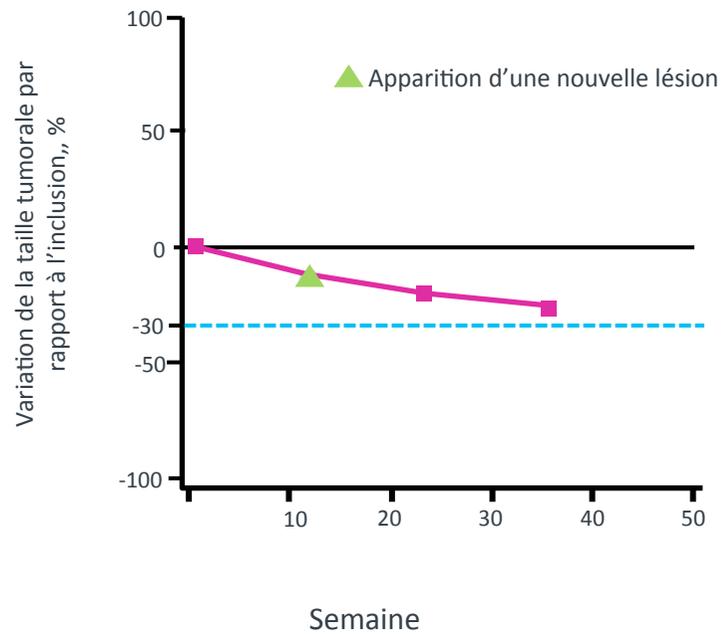
- **Réponses atypiques sous immunothérapie**
  - réponses plus lentes et retardées
  - afflux de cellules immunitaires se traduisant par une « pseudo-progression »



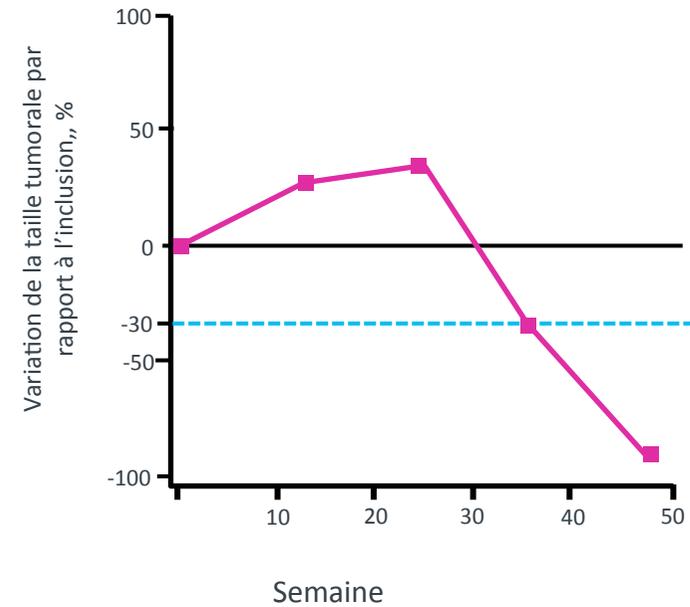
# Critères irRC

- Réponses atypiques sous immunothérapie

## Nouvelle lésion

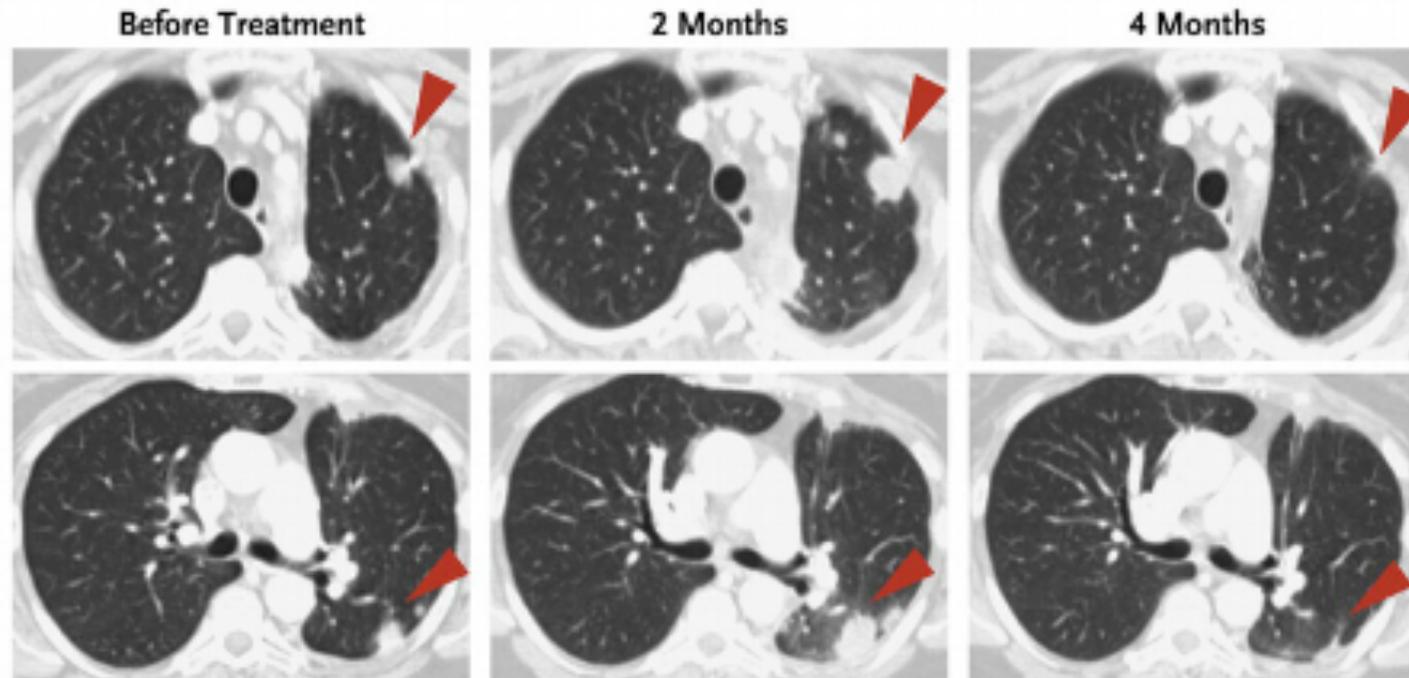


## Progression initiale, Suivi d'une régression



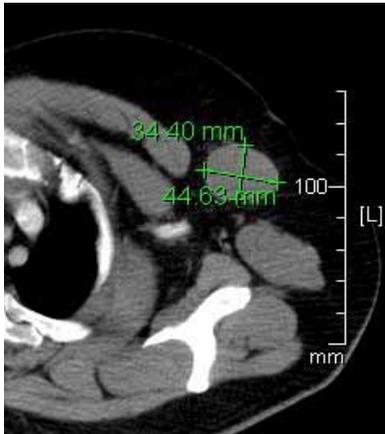
# Critères irRC

- Réponses atypiques

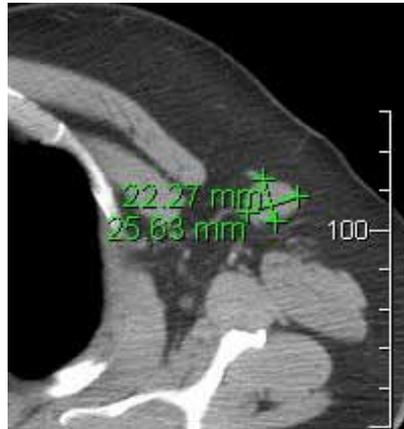


# Critères irRC

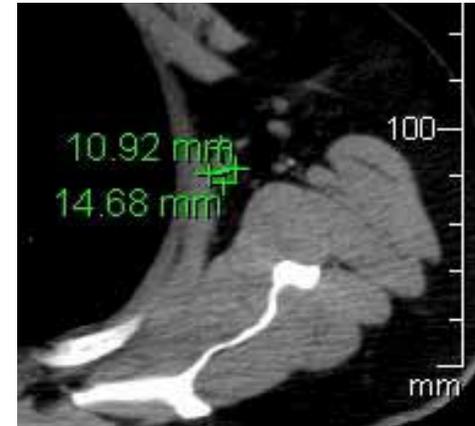
- Réponses atypiques selon RECIST v1.1



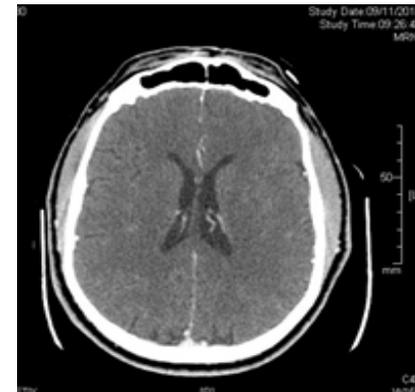
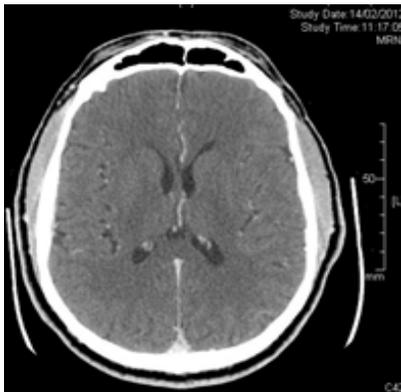
Baseline



Sem 12

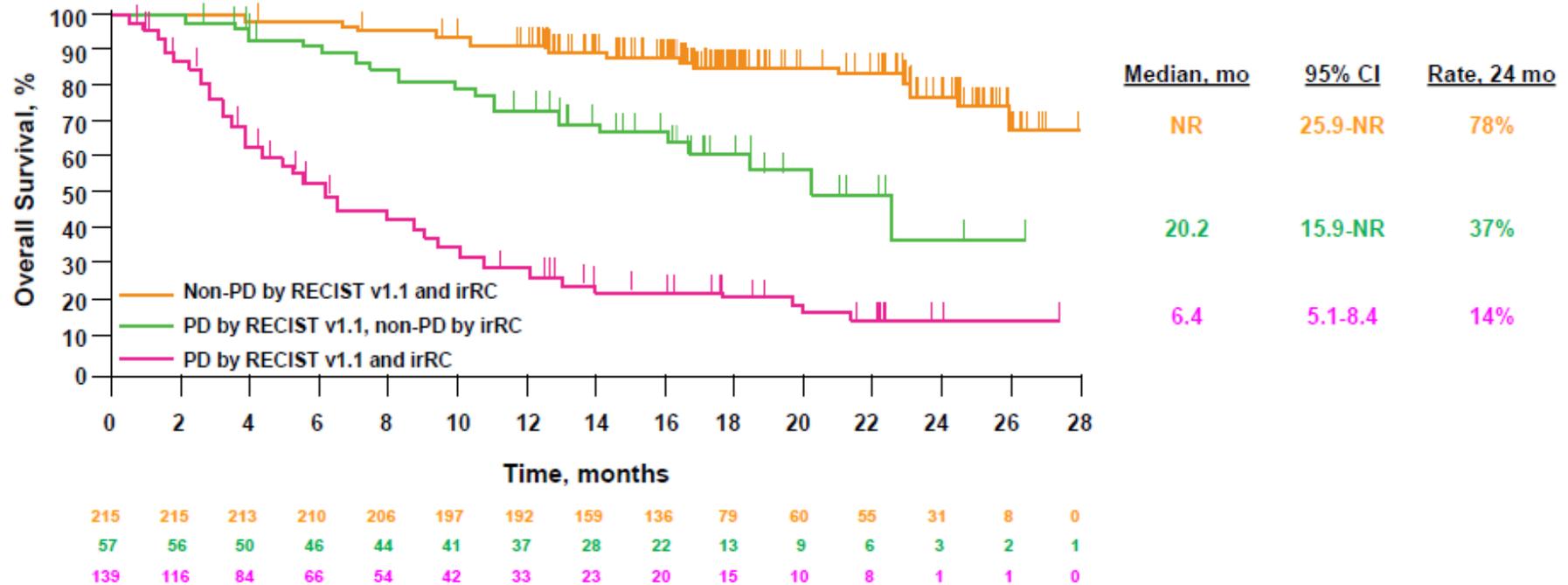


CT scan sem 24



# Critères irRC

- Survie en fonction du type de réponse - mélanome



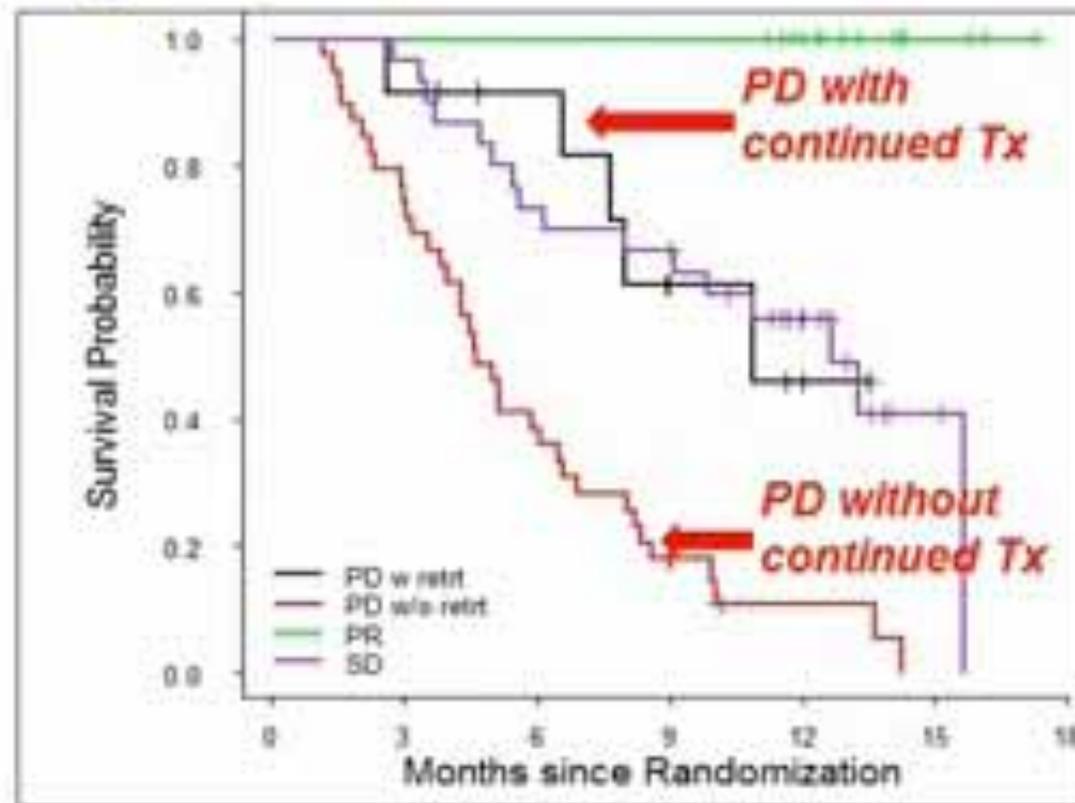
\*Assessed per central review.

Analysis cut-off date: April 18, 2014.

Hodi FS et al. Presented at: SITC 29th Annual Meeting & Associated Programs; November 6-9, 2014; National Harbor, MD, USA.

# Critères irRC

- Survie en fonction du type de réponse - poumon



# Critères irRC

- **Les grands principes :**
  - Basés sur les critères OMS
  - Max de 10 lésions cibles (5/organe)
  - Une nouvelle lésion ne signe pas automatiquement une progression : doit être incluse dans la SPD
  - Une progression doit être confirmée sur un bilan réalisé au moins 1 mois plus tard (sauf si progression clinique)

# Critères irRC

	RECIST 1.1 <sup>(1)</sup>	irRC
Dénomination	Lésion cible	Lésion index
Mesures	1 dimension (grand axe) (sauf adénopathies : petit axe)	2 dimensions
Taille min mesurable Adénopathies	10 mm 15 mm petit axe	10 x 10 mm 15 x 15 mm
Nombre lésions mesurées au départ	5 maximum (2 / organe)	10 (5 / organe) + 5 cliniques
Nombre de lésions au cours du suivi	Identique	Celles du départ <u>+ nouvelles lésions</u> > 5x5 mm <u>+ non index lésions</u> devenues > 10x10 mm
Réponse partielle	Mieux que - 30 % Pas de progression des non cibles Pas de nouvelle lésion	Mieux que - 50%  Pas de nouvelle lésion
Réponse complète	Disparition de toute lésion tumorale Adp cibles ou non < 10 mm de petit axe	

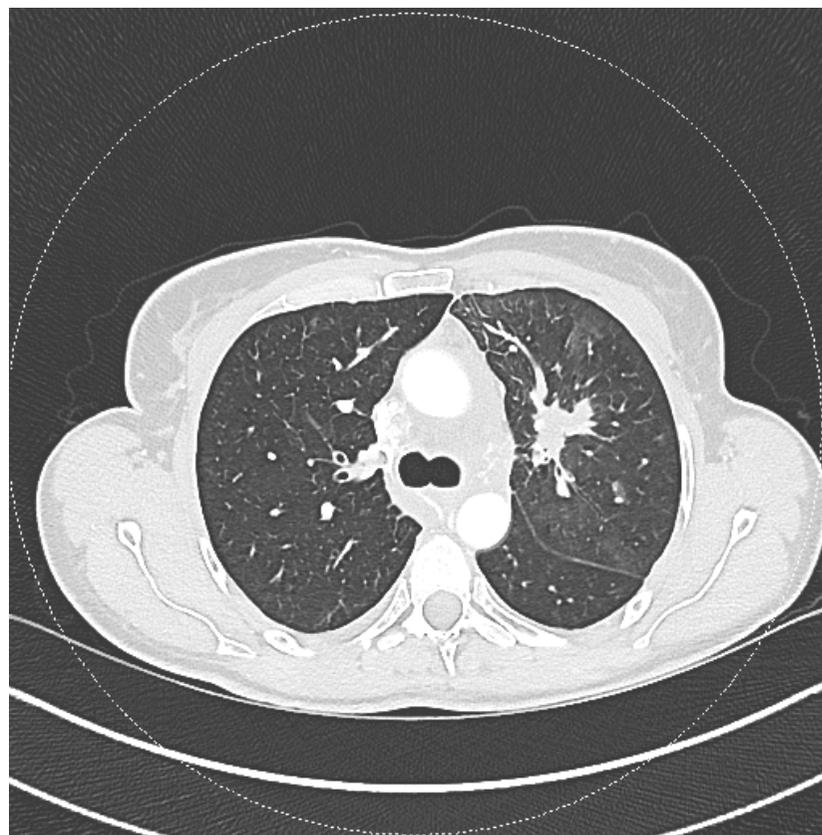
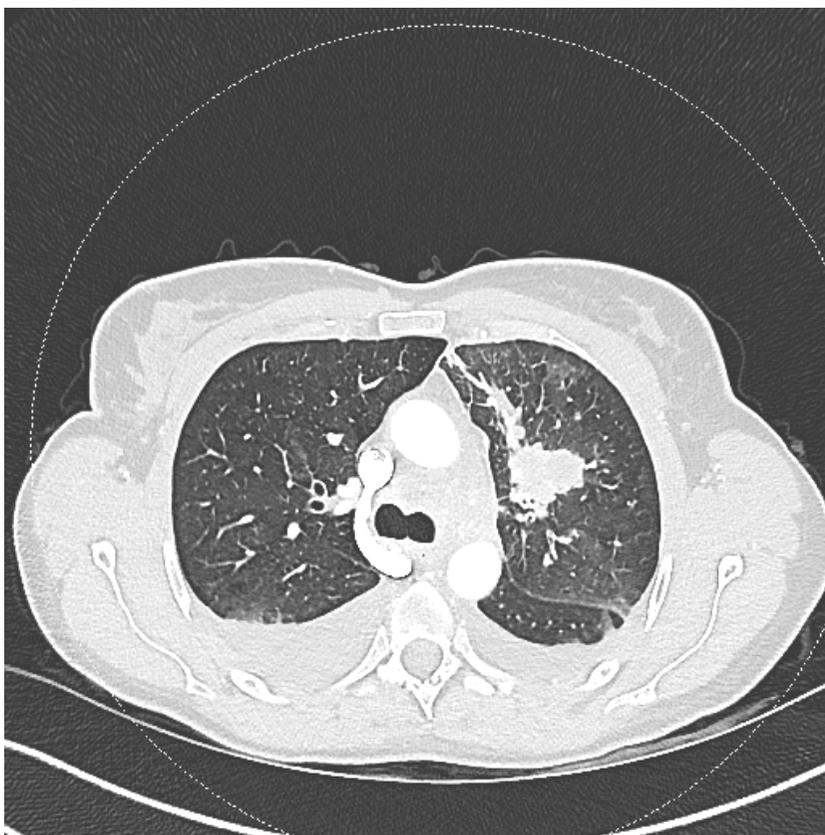
# Critères irRC

	RECIST 1.1 <sup>(1)</sup>	irRC <sup>(2)</sup>
<b>Progression comparativement au Nadir</b>	<b>Pire que +20% et/ou Progression non équivoque de non cibles et/ou Apparition de nouvelle lésion</b>	<b>Pire que + 25% et/ou Progression clinique</b>
<b>Confirmation</b>	<b>PD ou RC à 4 semaines</b>	<b>PD ou RC à 4 semaines</b>
		<b>Si maladie progressive à la 1<sup>ère</sup> évaluation non confirmée à 4 semaines = alors cette 1<sup>ère</sup> évaluation devient la nouvelle référence</b>

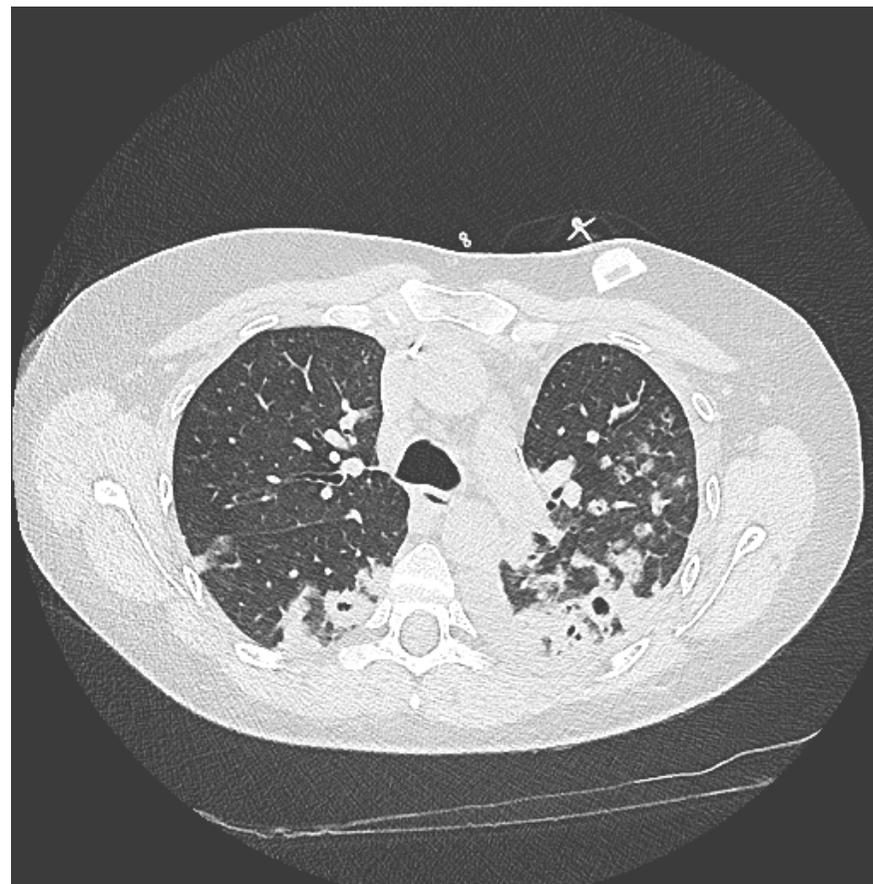
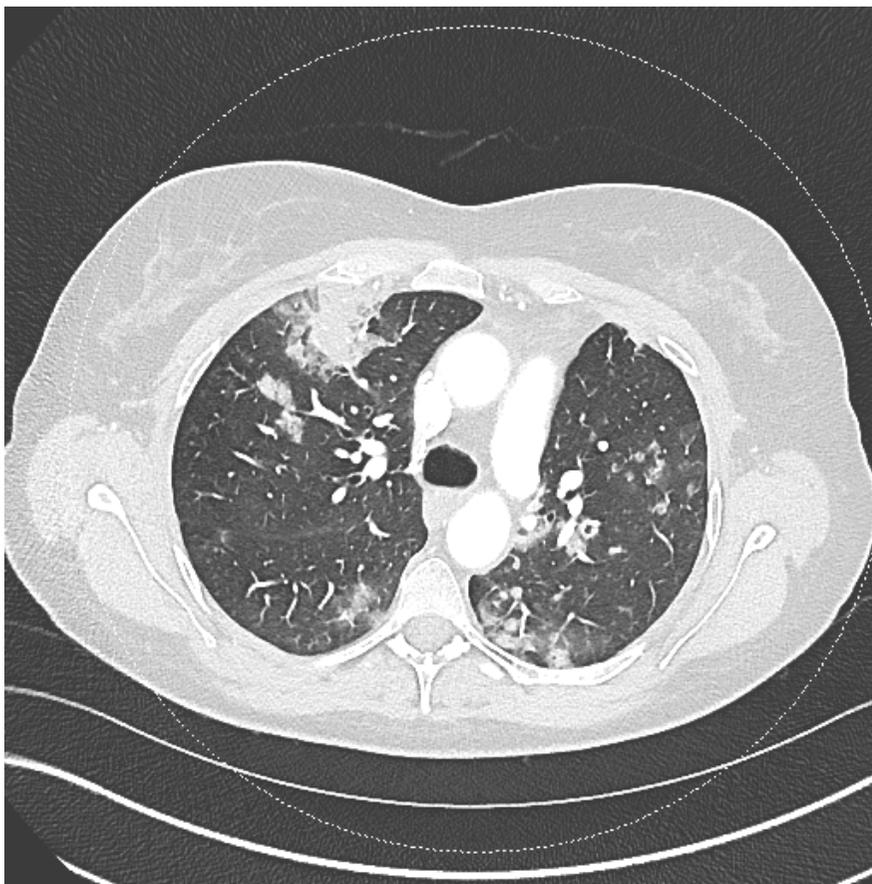
## **Critères irRC - limites**

- **Retour aux critères OMS, mesure bidimensionnelle**
- **Nombreuses lésions cibles**
- **CBNPC : pseudo-progressions plutôt rares (~5%)**
- **Distinction entre progression, pseudo-progression, PID parfois difficile**

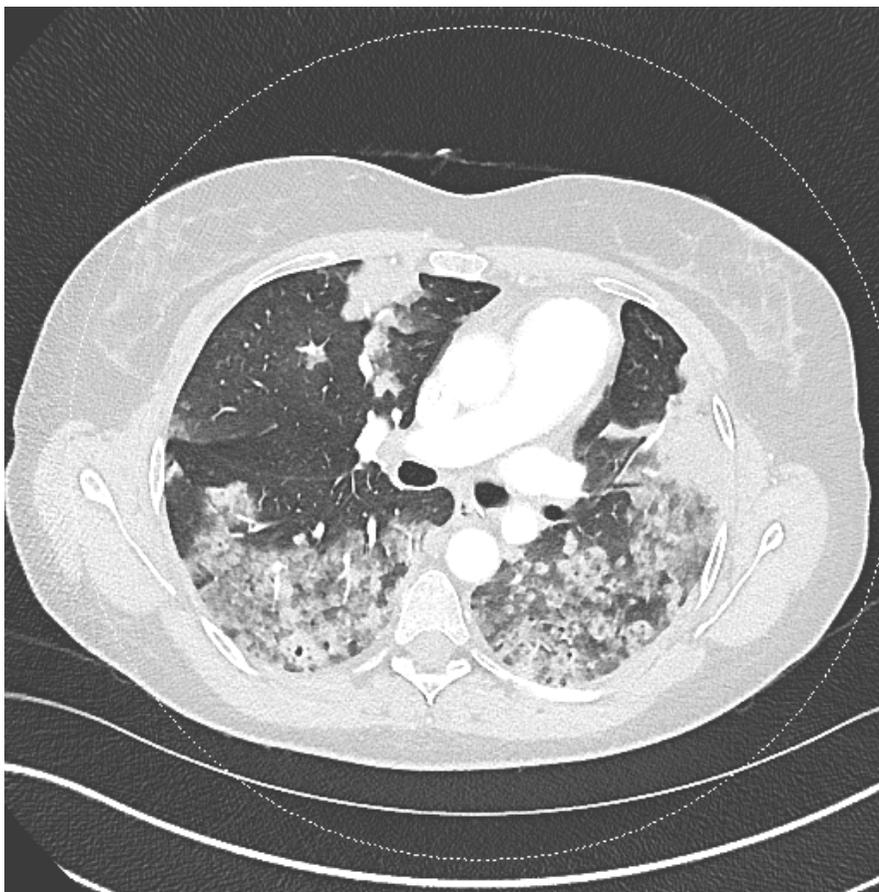
## Réponse à l'immunothérapie



## Réponse à l'immunothérapie



## Réponse à l'immunothérapie



# Plan

- Pourquoi des critères d'évaluation?
- Critères OMS
- Critères RECIST
- Spécificités des thérapies ciblées?
- Spécificité de l'immunothérapie? Critères irRC
- **Perspectives**

# Perspectives

- **Amélioration des critères RECIST (validation thérapies ciblées)**
- **Simplification des critères irRC**
- **Utilisation de l'imagerie fonctionnelle**
- **Utilisation du taux de croissance tumorale**
- **Utilisation de critères biologiques (ADN tumoral circulant)**