

Imagerie et réponse thérapeutique en cancérologie pulmonaire

adaptation des pratiques aux
nouvelles thérapeutiques

G Ferretti, E Reymond, J Cohen, A Jankowski, M
Giaj-Levra, AC Toffart, D Moro-Sibilot

CHU Grenoble

objectifs

Présenter les principes de l'évaluation de la réponse en cancérologie

- Critères d'évaluation morphologique**
- Critères RECIST 1.1**
- Limites de RECIST 1.1**
- Évaluation personnalisée des thérapies ciblées**

A quoi sert l'évaluation de la réponse?

Dans les essais cliniques :

- Signal d'efficacité pour les essais de phase I
- Comparaison d'efficacité en phase II (nouveaux médicaments ou stratégies)
- Critère secondaire en phase III

En pratique clinique courante

- Guider le clinicien dans les décisions concernant un traitement
- La réponse de la tumeur : élément parmi d'autres pour décider de la suite à donner à un traitement, avec le bénéfice clinique, amélioration des paramètres biologiques.

RECIST

- Technique standardisée de mesure de la réponse aux thérapeutiques applicable aux **tumeurs solides**
- N'est pas équivalent à une évaluation clinique
- Évaluation combinée
 - **Quantitative** des lésions cibles
 - **Qualitative** des lésions non-cibles

RECIST 1.1 (2009)

- Simplification, optimisation, standardisation
- Base de données EORTC
- RECIST working group
- > 6.500 patients inclus dans 16 essais cliniques
- 18.000 lésions cibles
- Impact de la modification des critères sur la réponse tumorale et la survie sans progression

RECIST

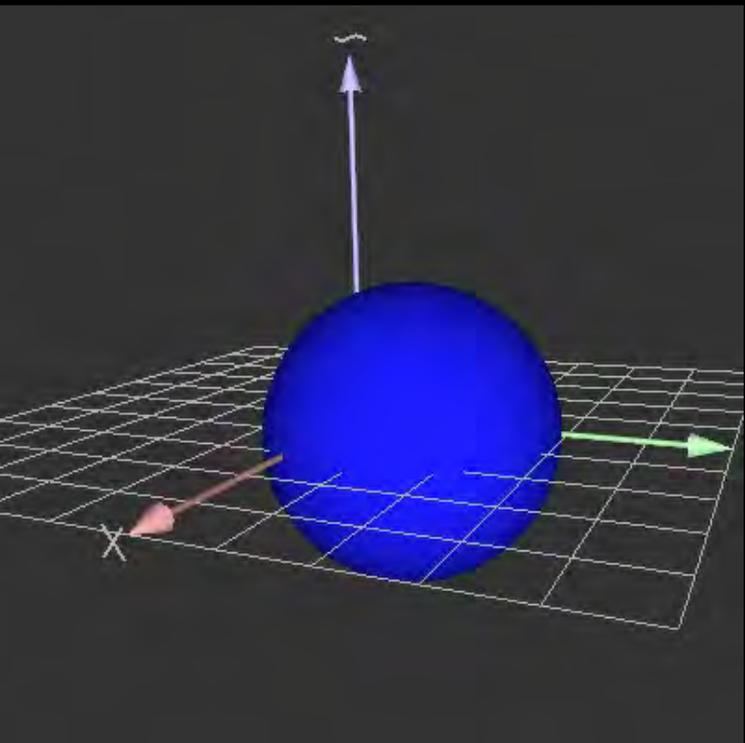
- Concept de base
 - Identification de **Lésions cibles**
 1. Faciles à mesurer
 2. Représentatives de la maladie
 3. Représentatives de la distribution de la maladie
 - Identification de **Lésions non-cibles**
 1. Toutes les lésions non mesurables
 2. Lésions mesurables non sélectionnées comme cibles
 3. Toutes ces lésions doivent être des métastases

RECIST 1.1

Parmi les lésions détectées, certaines sont :

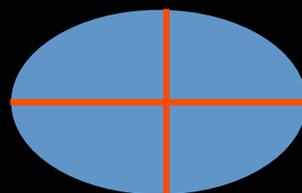
1- mesurables (2 par organe / 5 maximum)

- nodules ou masses dont le grand diamètre ≥ 10 mm
- adénomégalies dont le petit diamètre ≥ 15 mm
- prendre les lésions facilement mesurables



Vraie vie

$$\frac{4}{3} \pi r^3$$



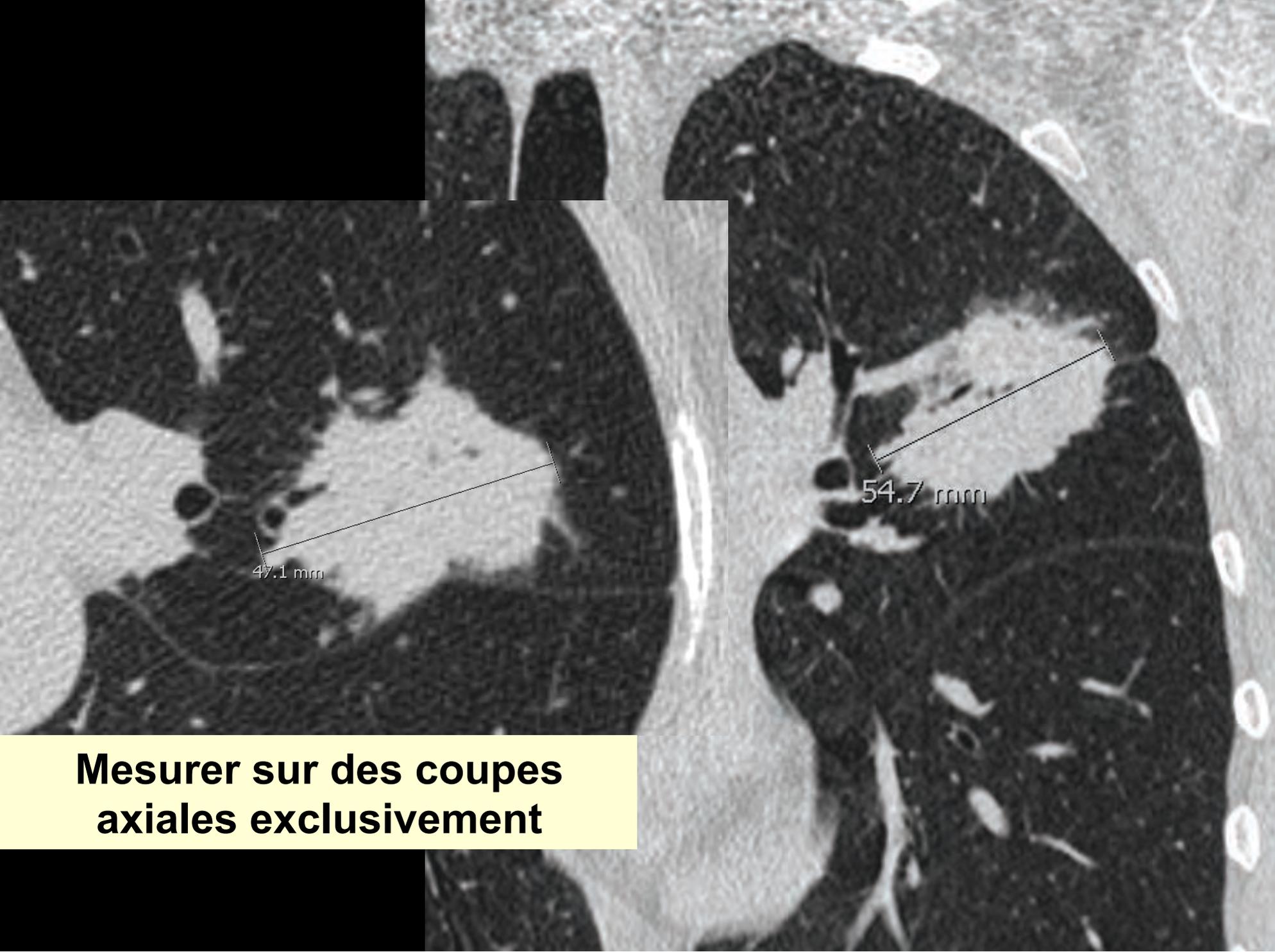
OMS

$$L * I$$



RECIST

$$L$$



47.1 mm

54.7 mm

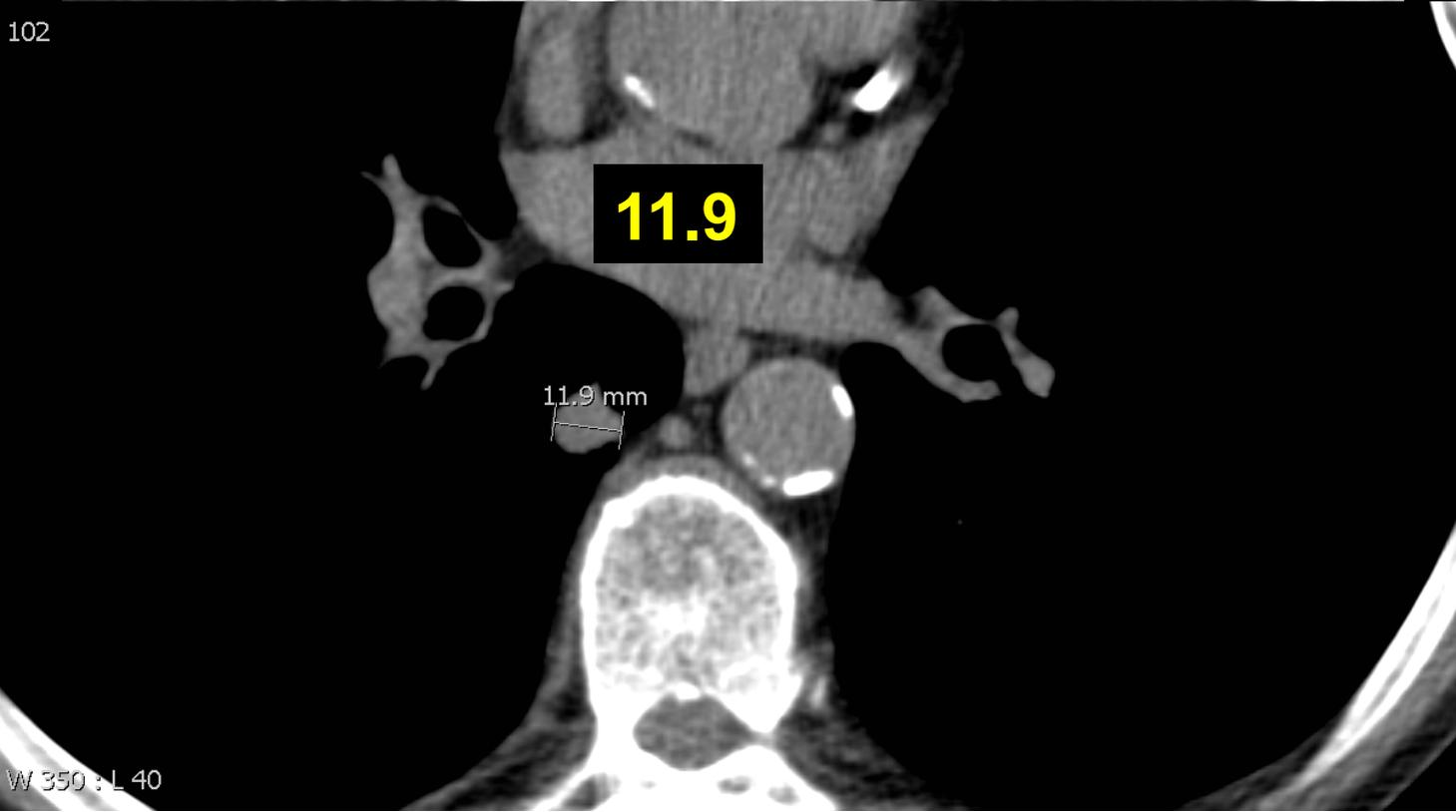
**Mesurer sur des coupes
axiales exclusivement**

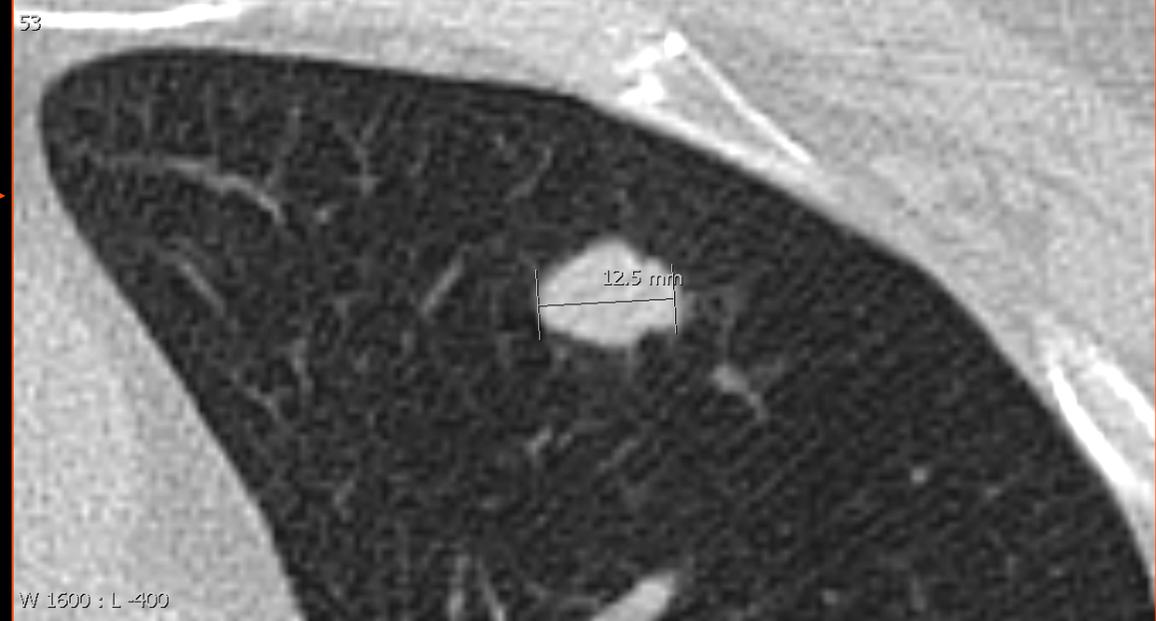
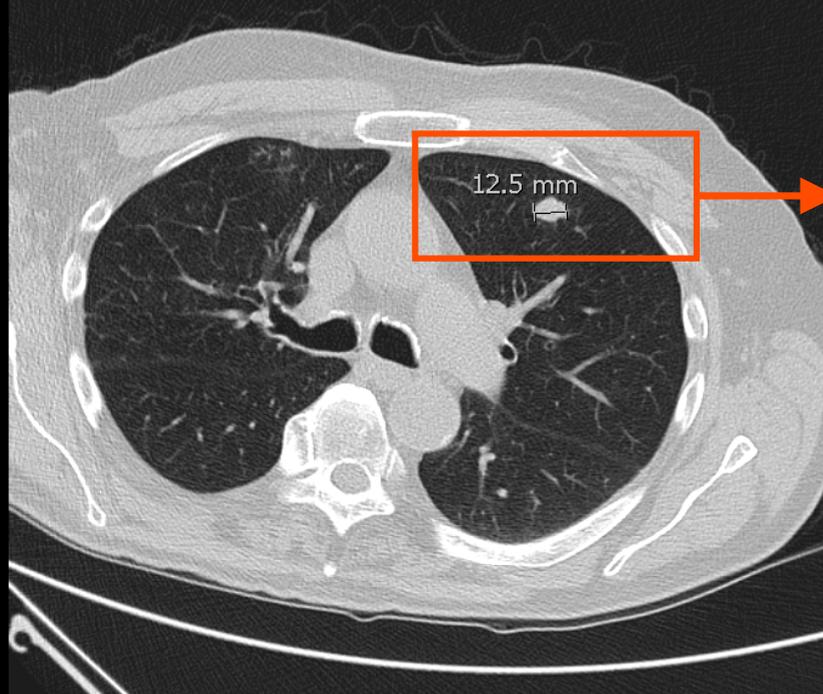
Privilégier les lésions avec des mesures reproductibles

102

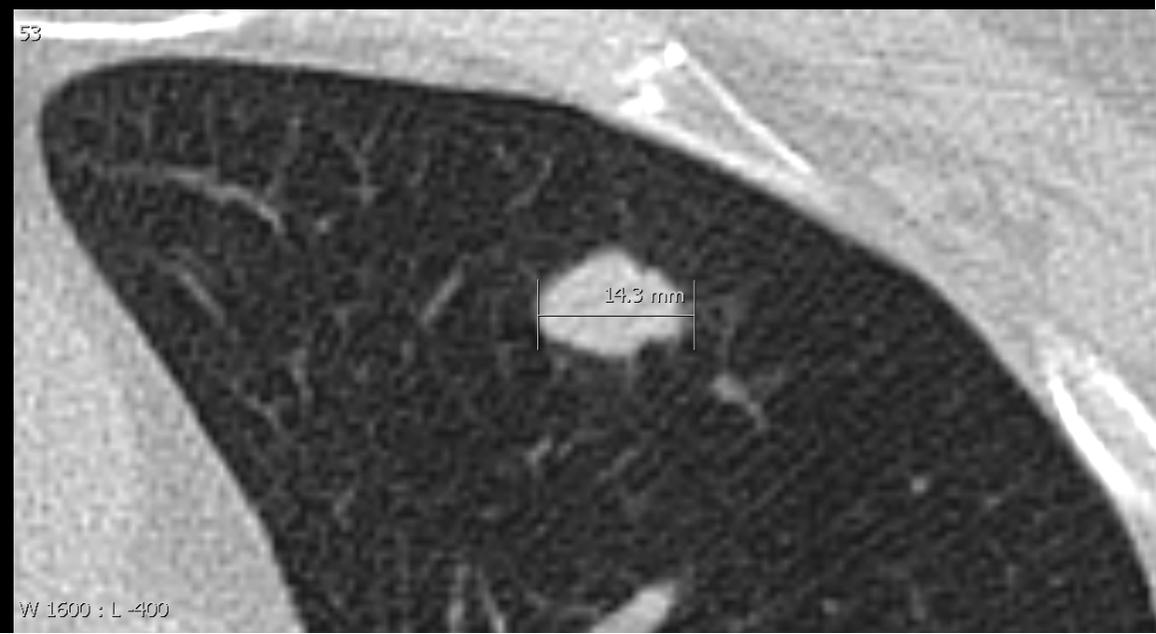


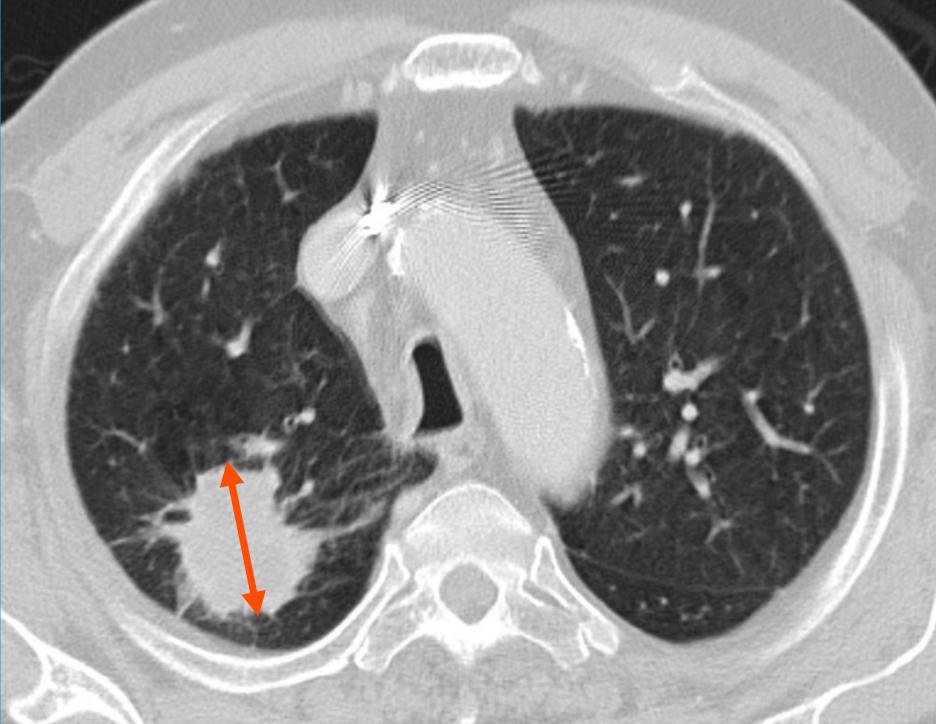
102





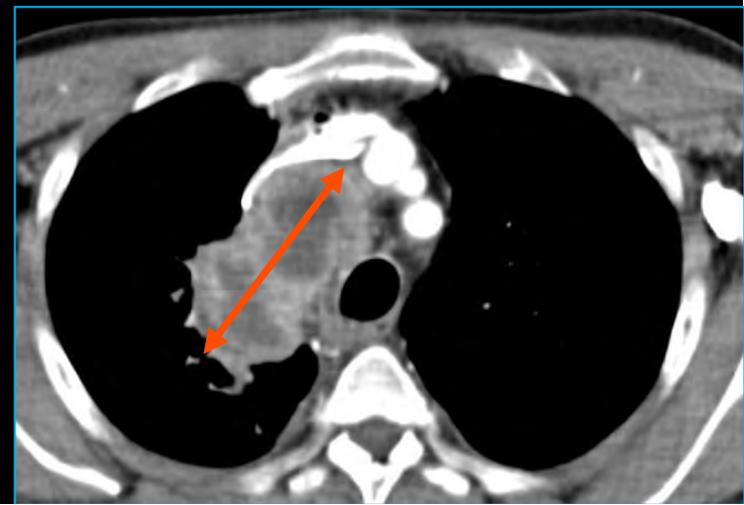
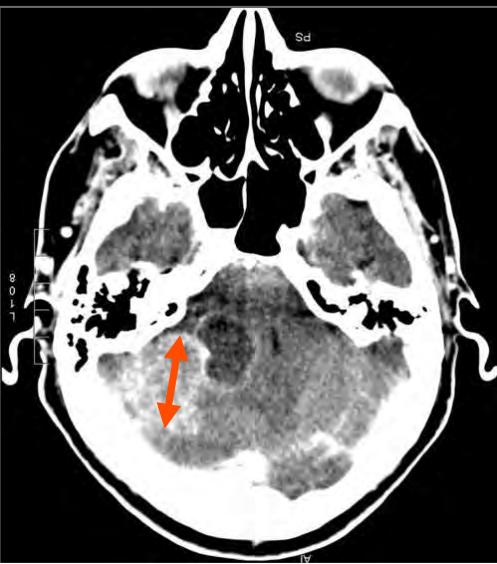
**Mesurer sur des images agrandies
réduit l'erreur systématique**





Lésions cibles

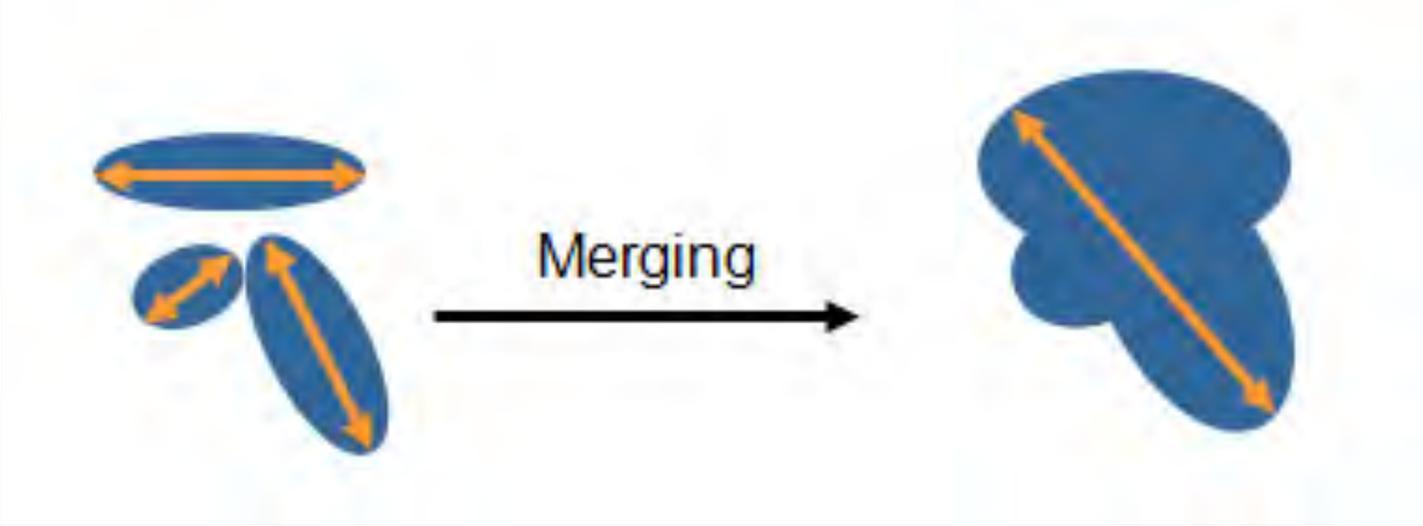
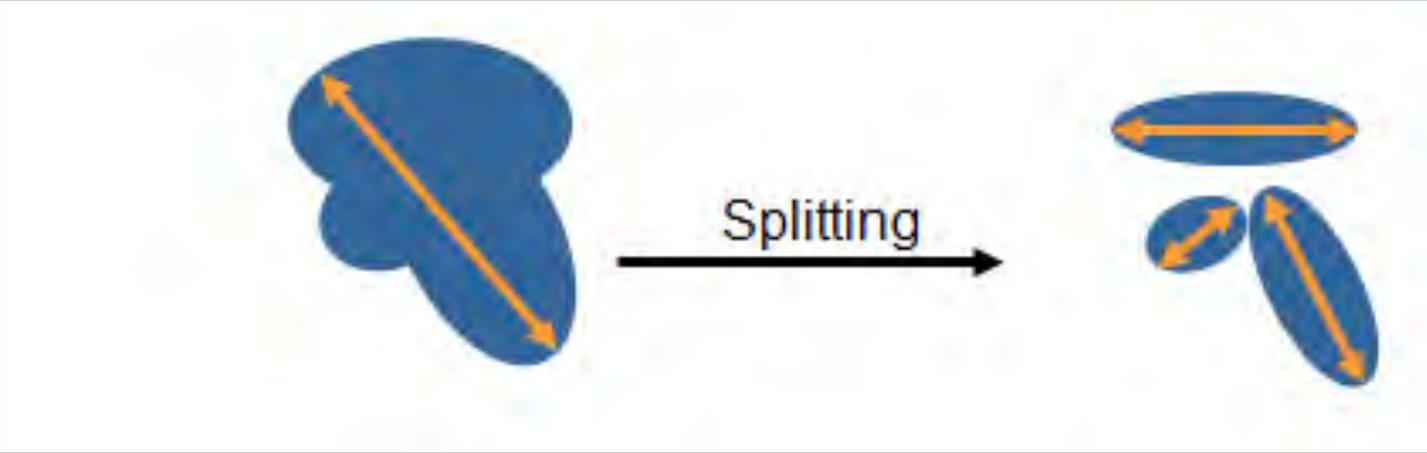
La couronne de rehaussement doit être incorporée

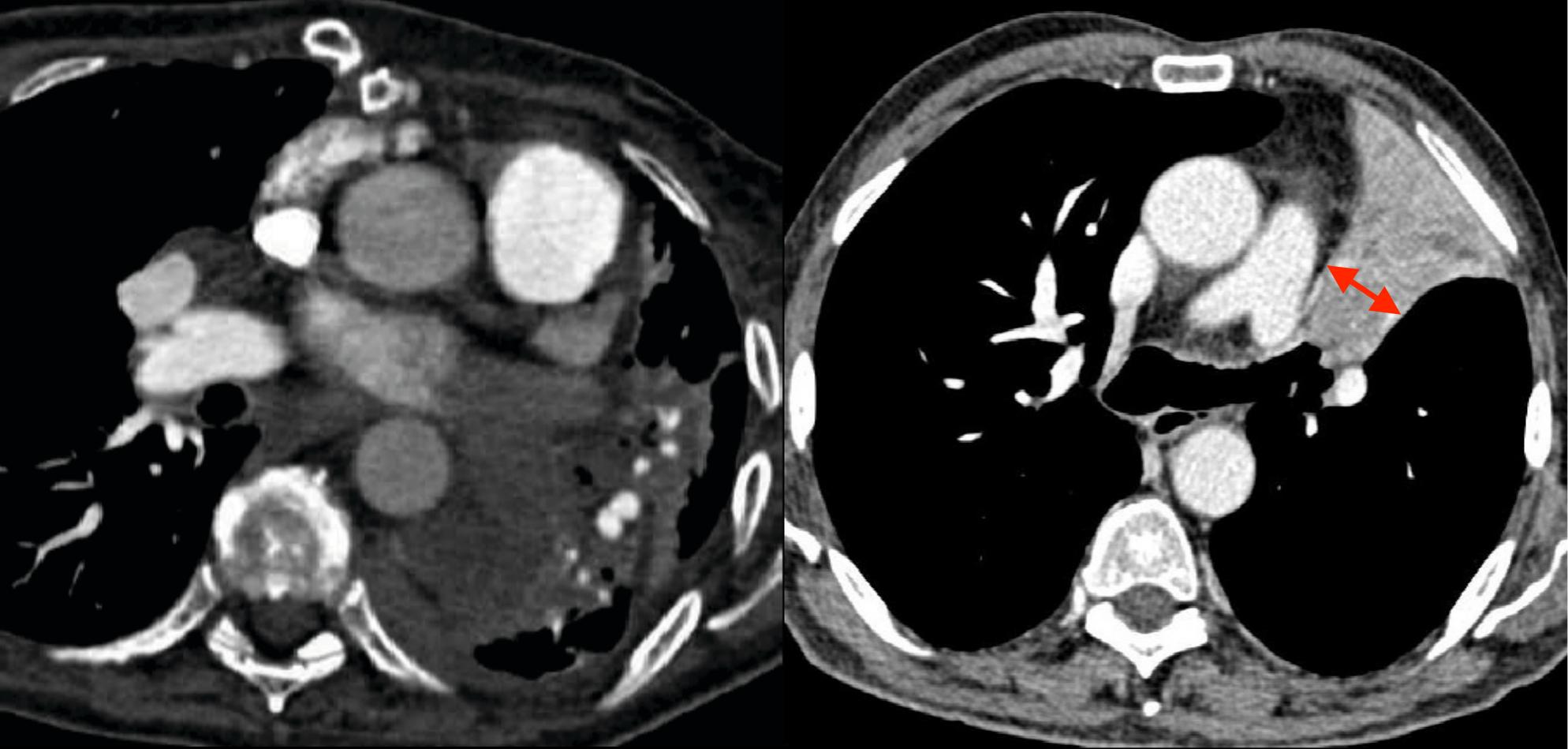




recommandations RECIST 1.1 pour les lésions qui fusionnent ou se séparent.

- Quand une lésion se fragmente, les lésions doivent être mesurées **séparément selon leur grand axe puis les mesures de tous les fragments être additionnées**
- quand des lésions sont pratiquement coalescentes, laissant persister un plan de séparation, le diamètre axial le plus grand de chacune des lésions doit être mesuré puis les mesures additionnées
- quand des lésions antérieurement séparées ne forment plus qu'une lésion, le diamètre le plus grand doit être mesuré





Problème récurrent : atélectasie

Adénomégalies > 15mm



RECIST 1.1

Parmi les lésions détectées, certaines sont :

1- mesurables ou cibles (2 par organe)

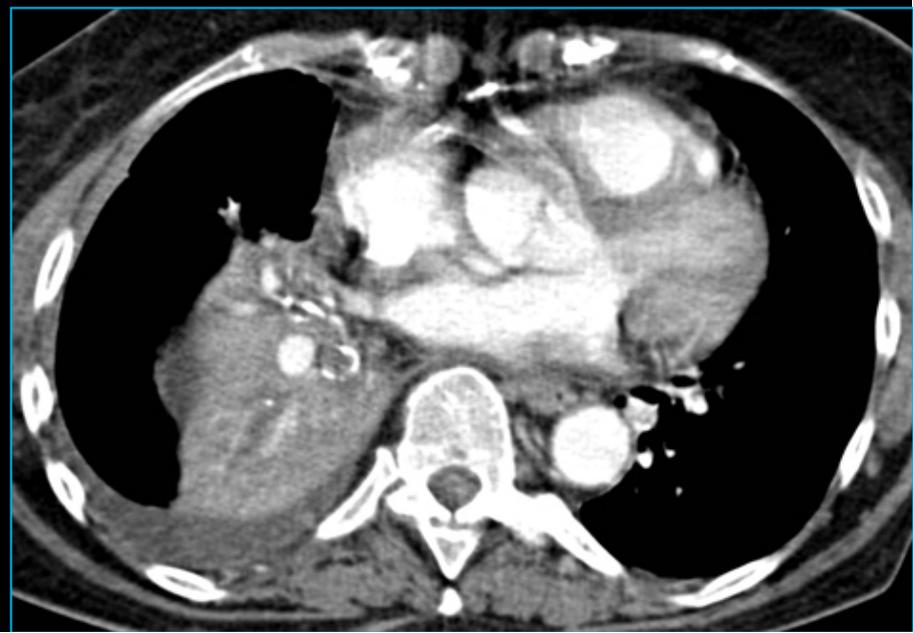
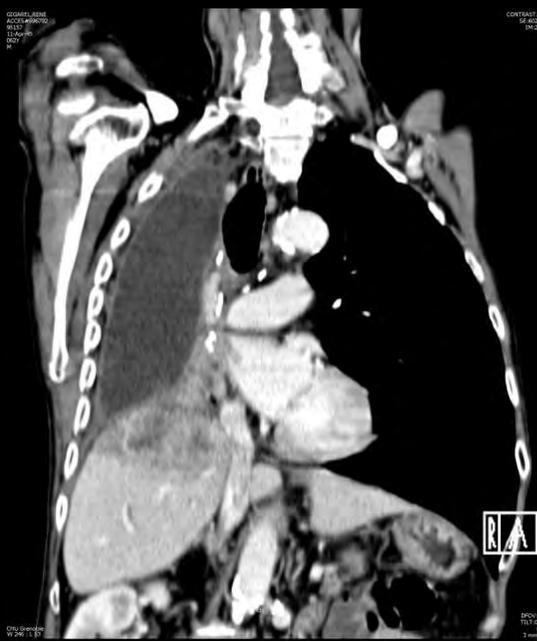
- nodules ou masses dont le grand diamètre ≥ 10 mm
- adénomégalies dont le petit diamètre ≥ 15 mm
- prendre les lésions facilement mesurables

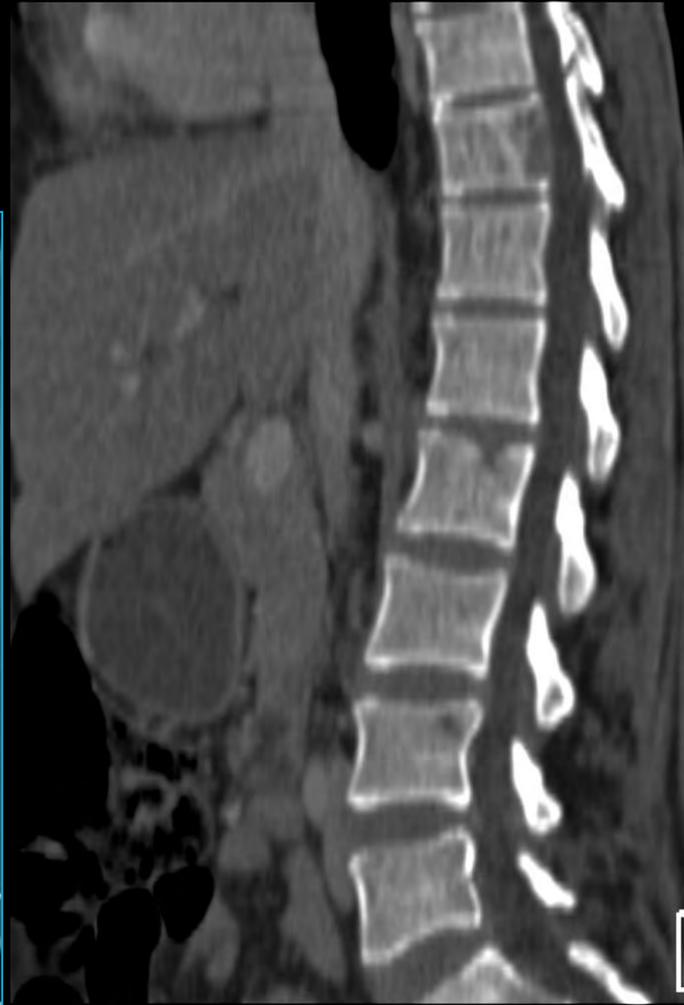
2- non mesurables ou non cible

- évaluables mais non sélectionnées si diamètre > 5 mm
- non évaluables

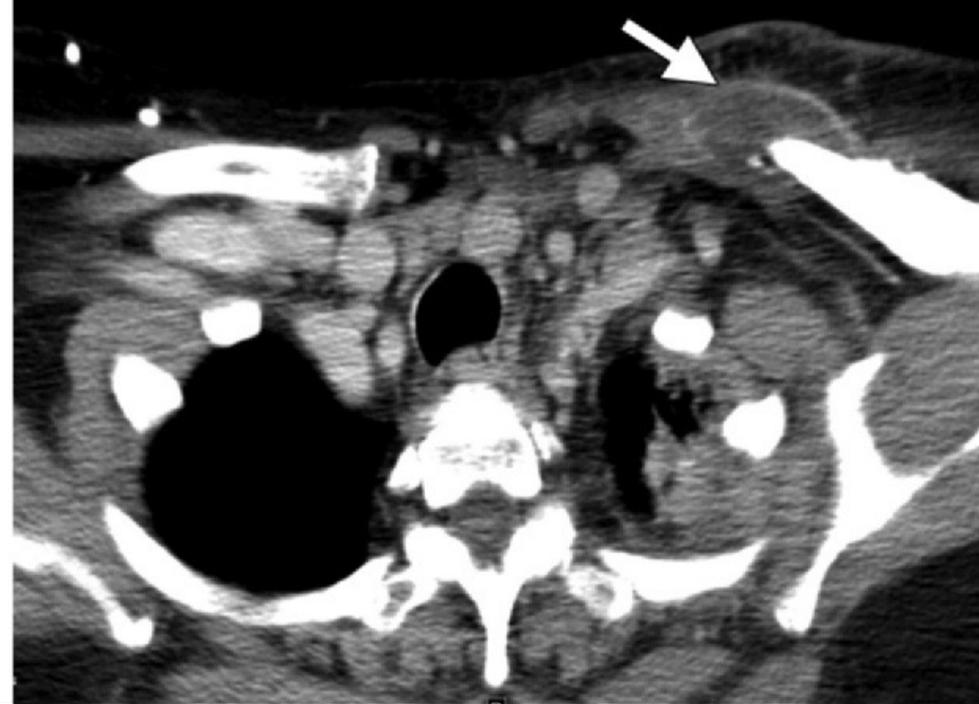


Lésions non cibles





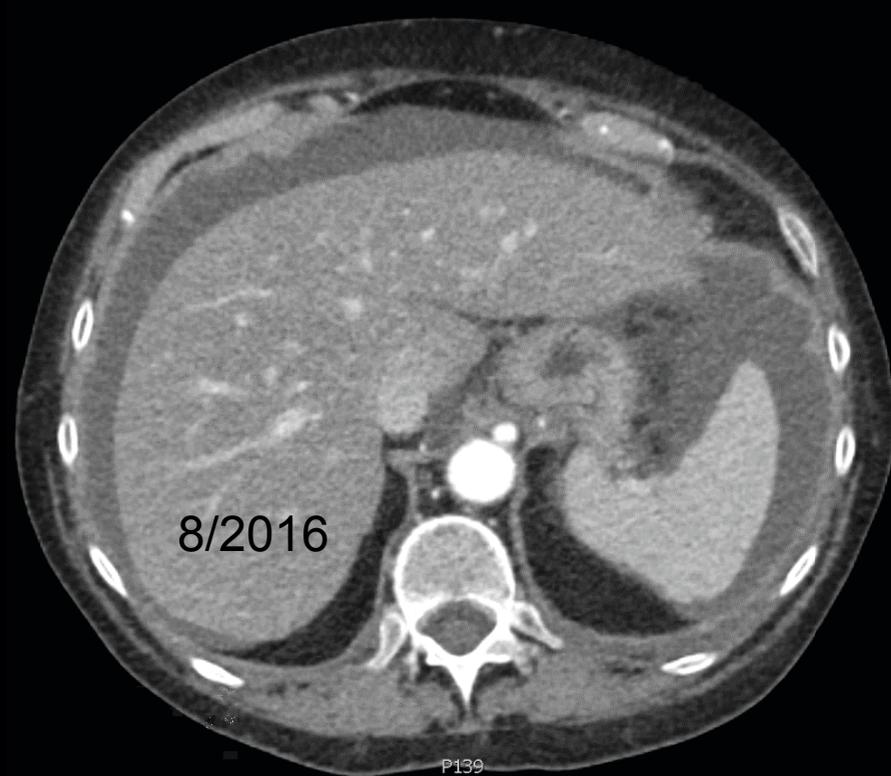
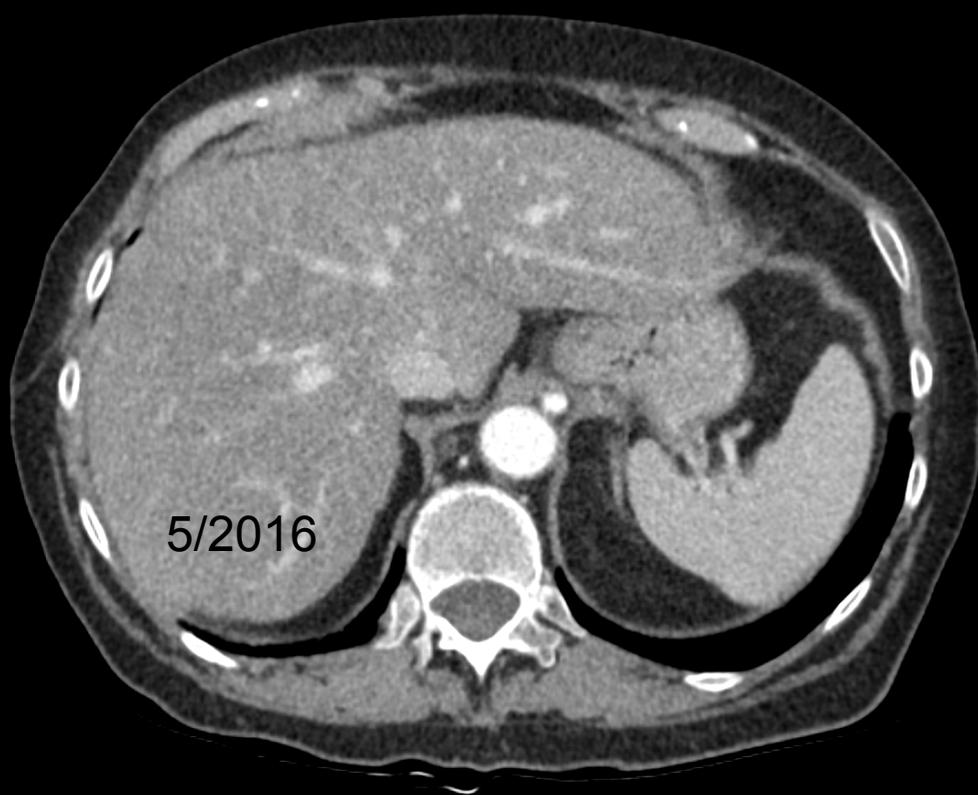
Lésions non cibles



RECIST 1.0 : les lésions osseuses ne sont pas mesurables.

RECIST 1.1 : les lésions osseuses peuvent être prises pour cibles si :

- elles sont lytiques ou mixtes avec une composante de tissu mou permettant la mesure (>10mm)
- elles sont mesurées par TDM ou IRM
- pas d'évaluation par TEP, scintigraphie osseuse ou radiographies



Apparition d'un épanchement pleural ou ascite : ne peut être considéré comme une progression que si **la preuve cyto ou histologique est apportée**

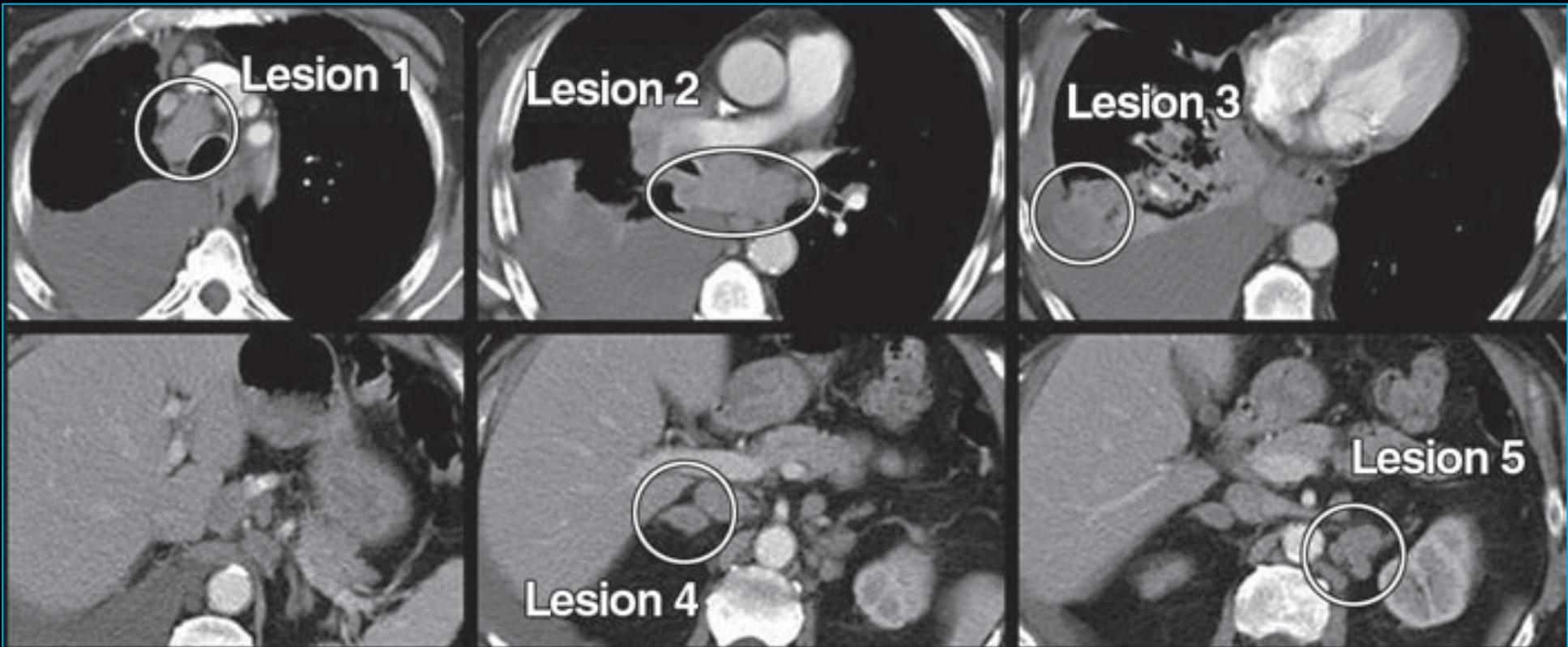
faux positifs fréquents : insuffisance cardiaque, médicament

Lésions non mesurables

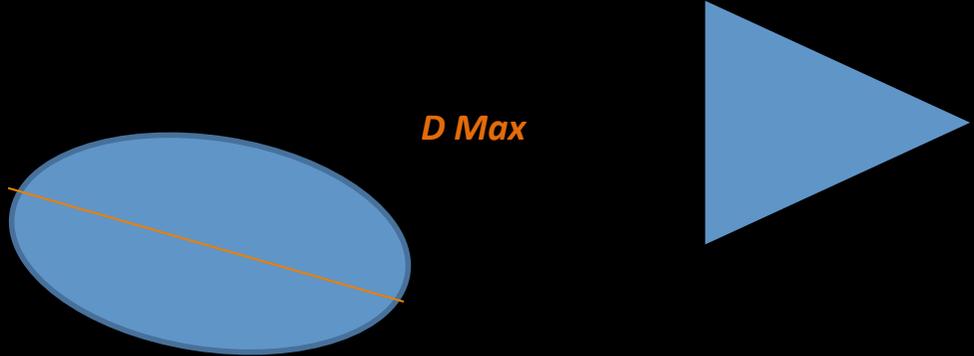
- Tumeur grand diamètre < 10 mm
- Ganglions entre 10 et 15 mm
- Epanchement pleural, péricardique, péritonéal
- Lymphangite carcinomateuse
- Méningite
- Lésions osseuses sauf composante tissu mou

Evaluation lésions mesurables

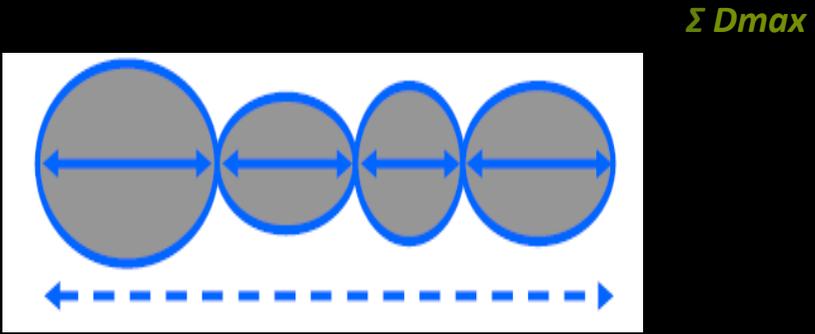
RECIST 1.1 : 5 lésions cibles au maximum, 2 par étages

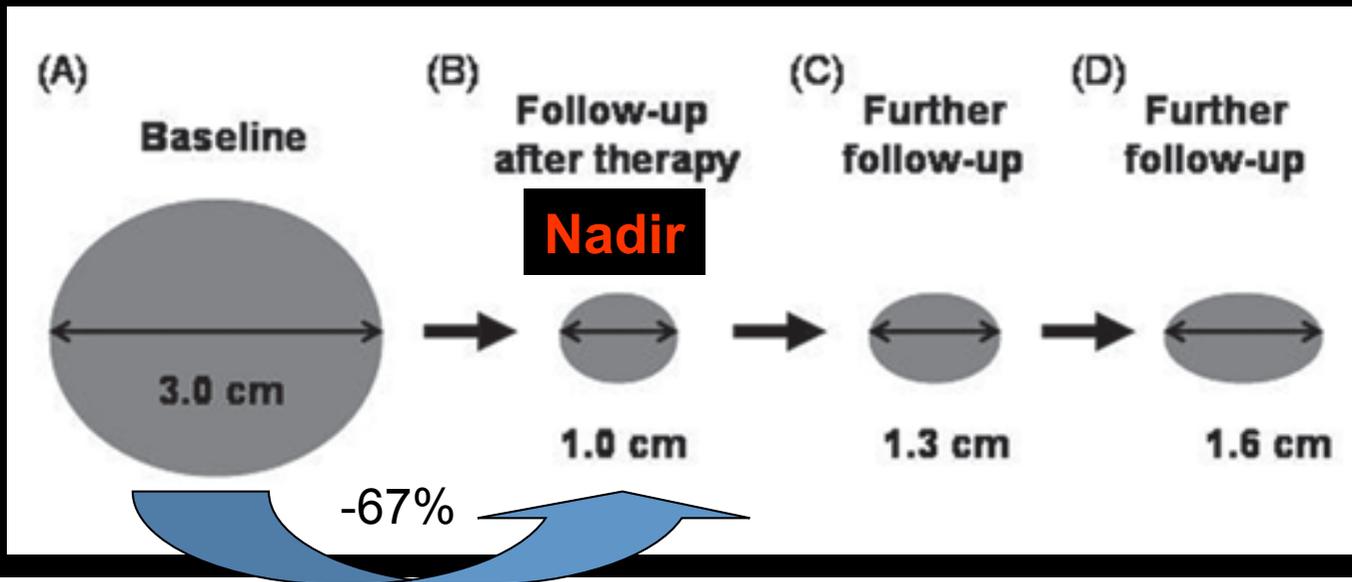


Mesure unidimensionnelle des lésions dans leur plus grand diamètre



Somme des plus grands diamètres de toutes les lésions cibles





Baseline : 3.0 cm

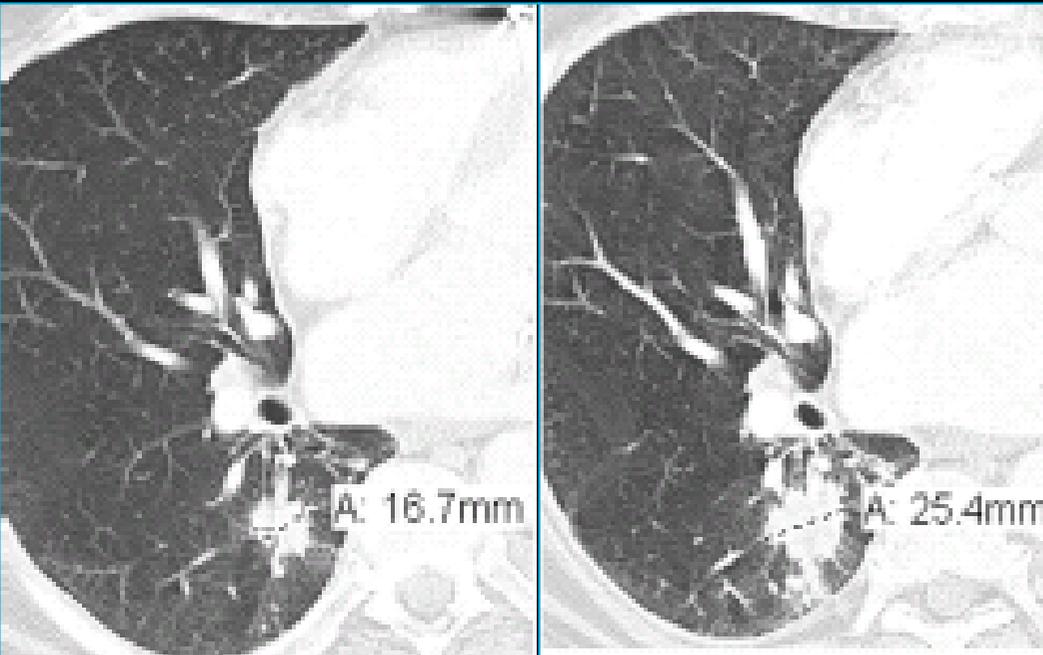
Scan 1 : 1.0 cm = - 67% **Réponse Partielle**

Scan 2 : 1.3 cm = + 30% par rapport au NADIR

RECIST 1.1 = stable puisque progression si > 5mm

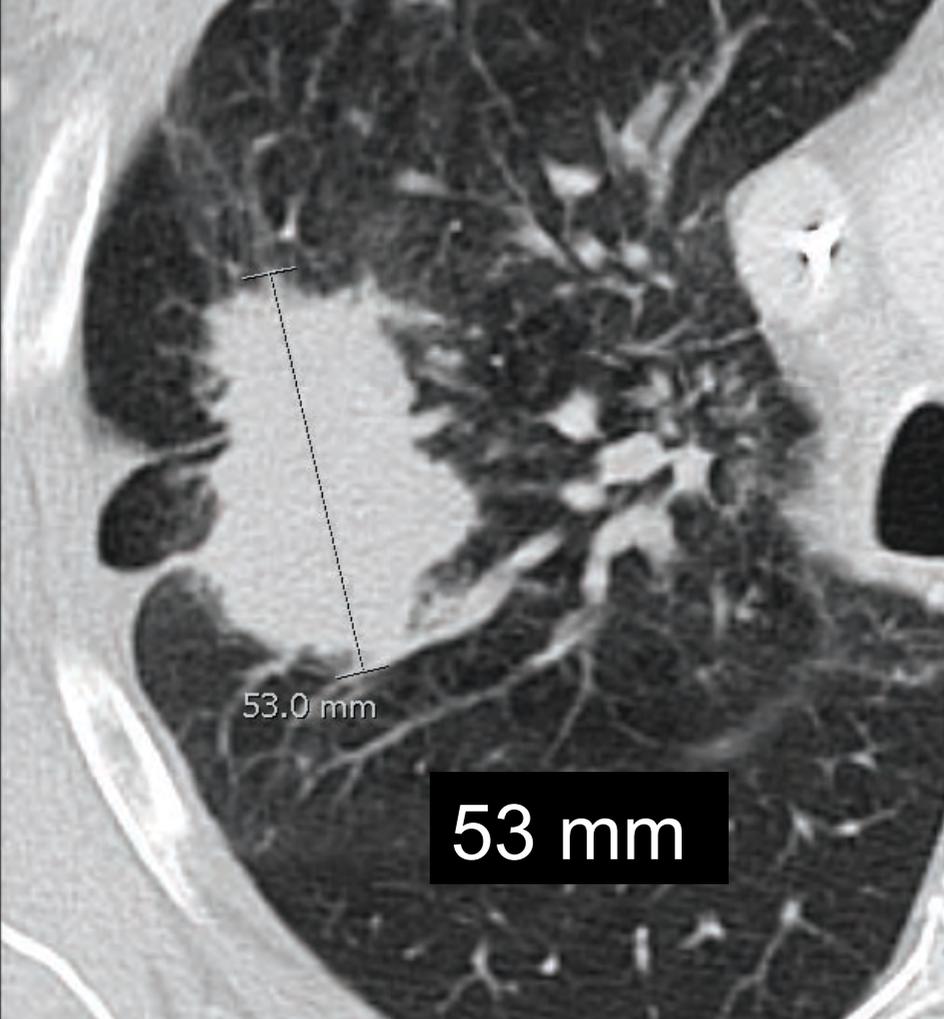
Scan 3 : 1.6 cm = **Progression (>20% et > 5 mm)**

Facteurs d'erreur



Progression

- Pas de renseignement clinique : type histologique, type de traitement, n°cycle, date baseline, nadir
- Pas de scanner antérieur (PACS)
- Modalité CT ++ (inj)
- Opérateur (Variabilité de diamètre)
- Mesurer sur des images zoomées +++
- Garder les images mesurées
- Tumeur (changements morphologie , grand axe)



Ici variation de 17%!

Toujours utiliser la même fenêtre de visualisation

Variation de fenêtrage

Évolution vers une cavitation

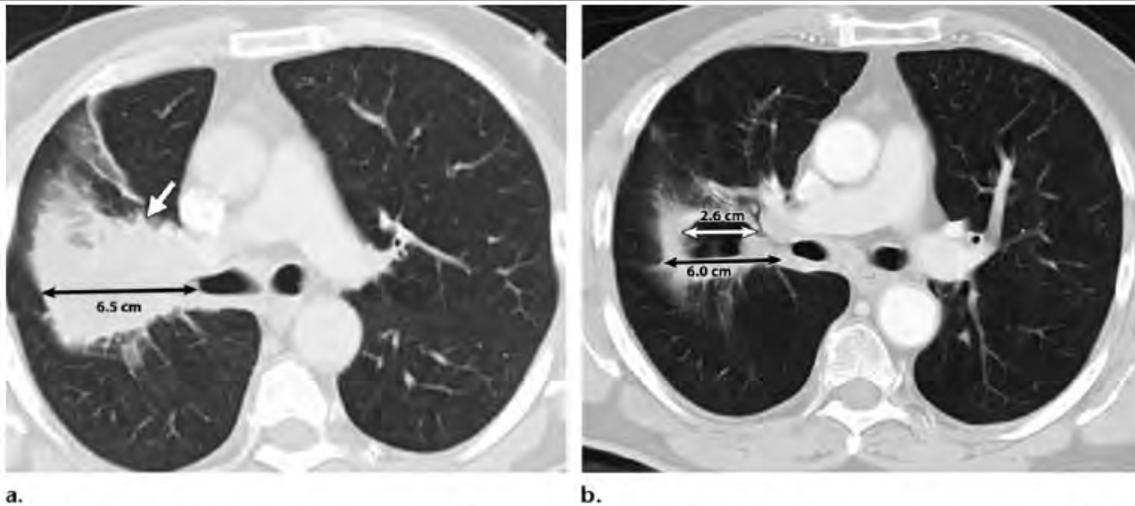


Figure 3. Stage III NSCLC (adenocarcinoma) in a 55-year-old man treated with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab. (a) Axial CT image of the chest at baseline shows a large right perihilar mass (arrow) measuring 6.5 cm in longest diameter. (b) Follow-up CT image after three cycles of treatment shows marked central cavitation in the tumor. Measurement of the tumor according to RECIST 1.1 criteria (6.0 cm) demonstrates no significant change in size, which qualifies as stable disease. However, the alternate method of subtracting the cavity (2.6 cm) from the tumor demonstrates a greater than or equal to 50% decrease in the longest dimension, consistent with a partial response according to RECIST 1.1 criteria.

Que faire devant une lésion cavitaire ?

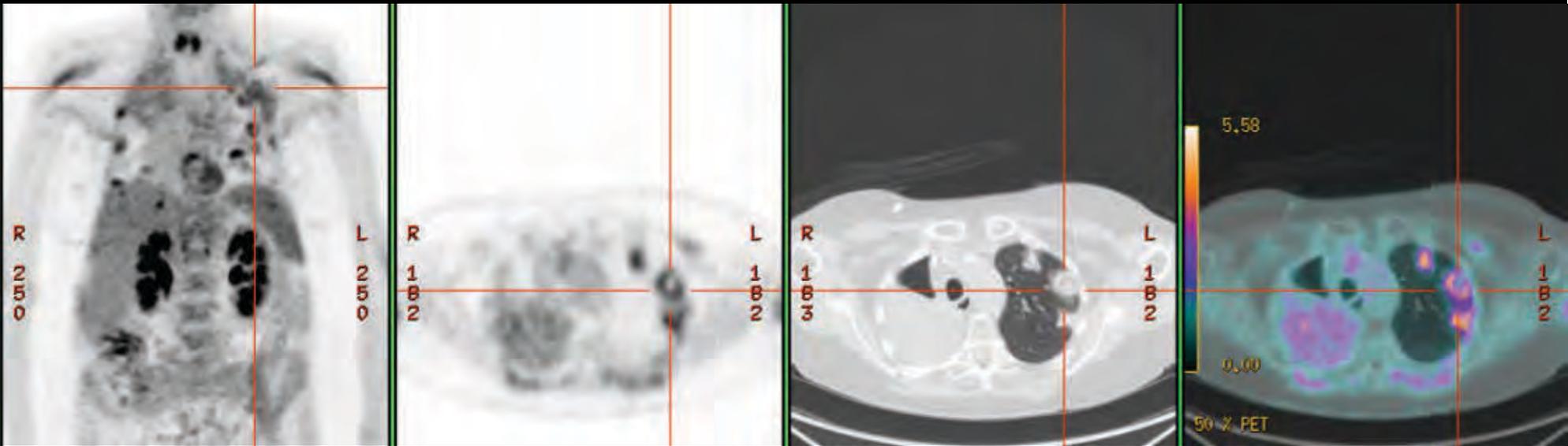
Baseline = 6,5 cm

Suivi

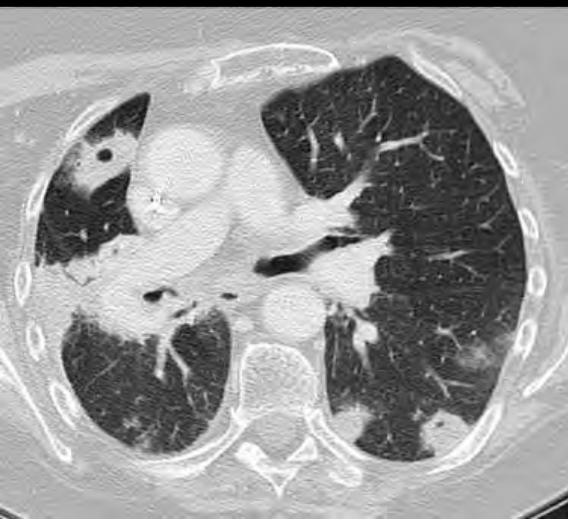
- 6 cm : SD
- 3,4 cm : PR

Cependant L'apparition d'une cavitation n'a pas d'impact sur les caractéristiques de survie (SSP, SG)

Évolution tumorale ou infectieuse



TEP : 5 Depuis l'évaluation d'avril 2013, apparition de multiples opacités pseudo-nodulaires, partiellement excavées, disséminées dans les 2 champs pulmonaires, intensément hypermétaboliques, expliquant l'altération de l'état respiratoire de la patiente. Cet aspect scintigraphique ne permet malheureusement pas de trancher entre une origine infectieuse ou secondaire des lésions.

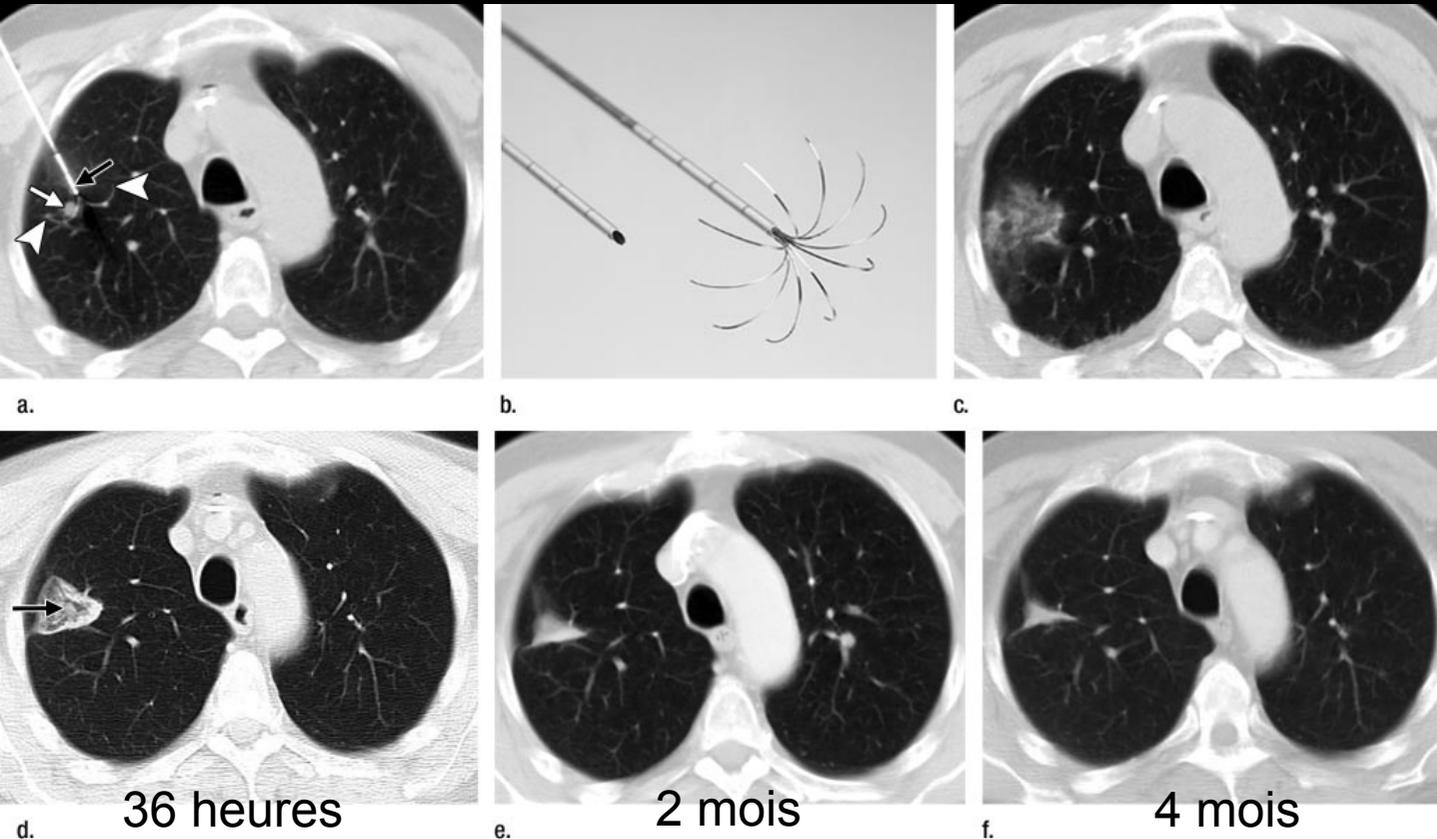


Septicémie pseudomonas aeruginosa retrouvé sur le PAC

Tumeur traitée par radiothérapie stéréotaxique



Tumeur traitée par radiofréquence



Midterm Local Efficacy and Survival after Radiofrequency Ablation of Lung Tumors with Minimum Follow-up of 1 Year: Prospective Evaluation¹

Thierry de Baère, MD

Radiology: Volume 240: Number 2—August 2006

Evaluation de la réponse RECIST 1.1

1 Établissement de l'examen de référence (base line) < 4 semaines avant le début du traitement

- lésions mesurables ou cibles (2 par organe / 5 par patient)
- description des lésions non mesurables ou non cible

2 suivi en fonction du protocole (3-4 cycles de chimiothérapie)

- même technique
- même protocole d'acquisition
- même protocole d'injection

**Standardisation des examens TDM IRM de
cancérologie**

Evaluation de la réponse RECIST 1.1

Par rapport aux lésions identifiés sur l'examen de référence

1 Réponse des lésions cibles

2 Réponse des lésions non cibles

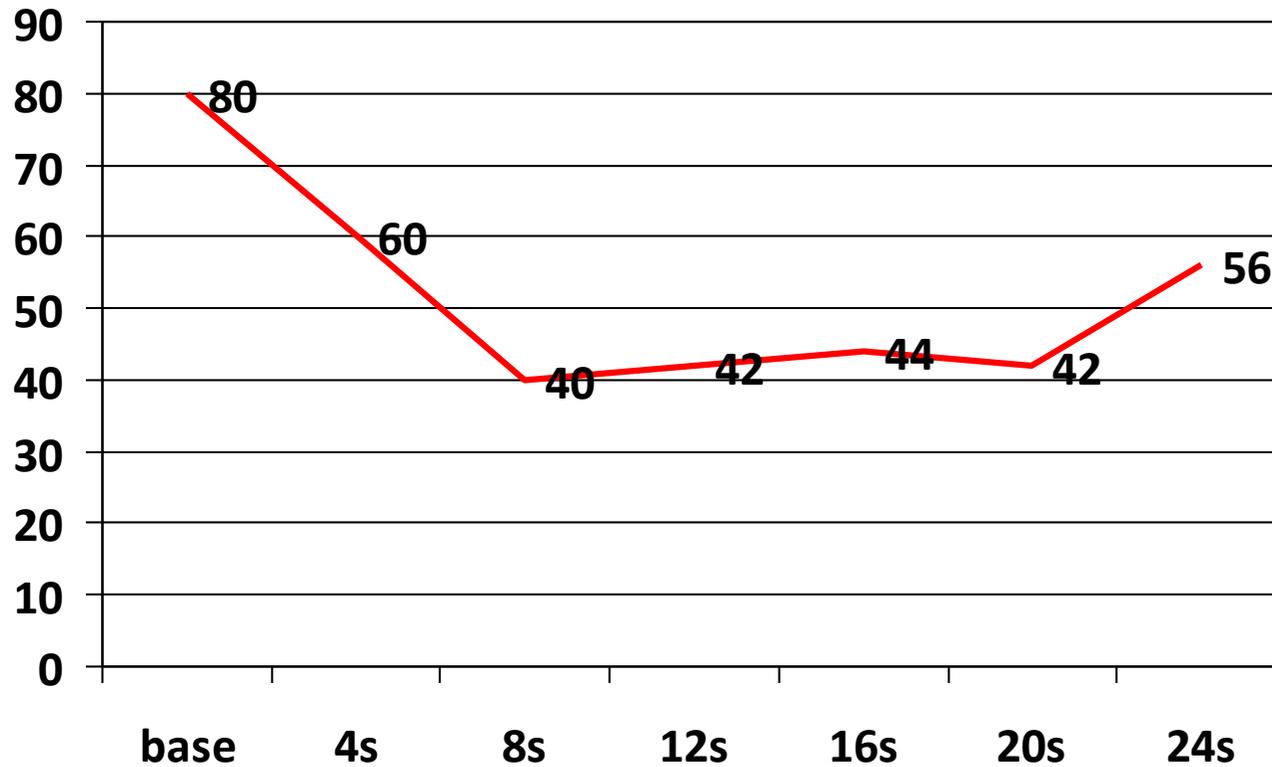
3 Apparition de nouvelles lésions

4 Synthèse : réponse globale

Critères de réponse (Lésions cibles)

- **CR : réponse complète**
 - Disparition de toutes les lésions
 - “ADP” cibles < 10 mm
- **PR : réponse partielle**
 - Diminution > **30%** de la somme des cibles comparé au **baseline**
- **PD : maladie progressive**
 - Augmentation de > **20%** comparée **au nadir** **ET** > **5 mm** (seuil de significativité)
 - Apparition d’une nouvelle lésion
- **SD : maladie stable**
 - $-30\% < \text{taille} < +20\%$, comparée **au nadir**

Réponse des lésions cibles



80	60	40	42	44	42	56
	-25%	-50	+5%	+10%	+5%	+30%
Base		Nadir				
	SD	RP	SD	SD	SD	PD

Critères de réponse (Lésions non cibles)

- **CR réponse complète**
 - Disparition de toutes les lésions
 - (Normalisation des marqueurs tumoraux)
 - “ADP” < 10mm
- **Non CR / non PD**
 - Persistance d’au moins 1 lésion non cible
- **PD Maladie progressive**
 - Nouvelle lésion
 - “Progression non équivoque”

Lésions cibles

	Baseline	Week6	Week12	Week18	Week24	Week30	Week36	Week42	Week48	Week54	Week60
Date d'examen	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####				
poumon droit coupe 44/	42	30	29	23	21	25	23				
mediastin para tracheal 49	17	16	17	14	15	19	19				
poumon LI6 84	21	21	21	17	17	22	22				
foie 143	10	6	6	5	3	0	0				
Somme des lésions	90	73	73	59	56	66	64				
nadir		90	73	59	56	66	64				
% de réponse / nadir		-18,89%	0,00%	-19,18%	-5,08%	17,86%	14,29%				
% de réponse / baseline		-18,89%	-18,89%	-34,44%	-37,78%	-26,67%	-28,89%				
REPONSE	NA	SD	SD	PR	PR	SD	SD				

Lésions non cibles

foie 134	Présente	Présente	Disparition	Disparition	Disparition	Disparition	Disparition				
ép pleural droit basal	Présente	Présente	Présente	Présente	Présente	Présente	Présente				
cotyle droit ostéolyse	Présente	Présente	Présente	Présente	Présente	Présente	Présente				
carcinose péritonéale							Présente	Présente			
<i>Nouvelle lésion?</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>				
<i>Normalisation des marqueurs?</i>	<i>oui</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
REPONSE	NA	SD	SD	SD	SD	PD	PD				
REPONSE GLOBALE	NA	SD	SD	PR	PR	PD	PD				

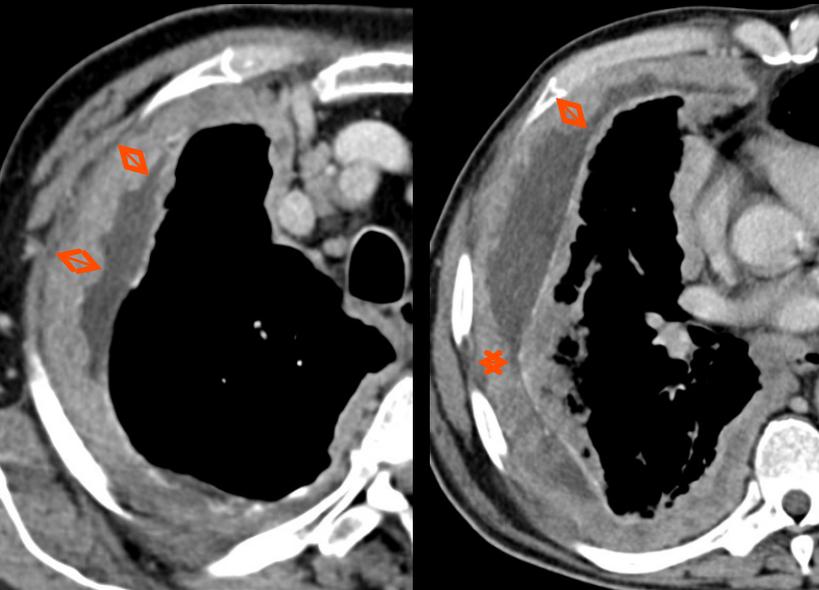
Synthèse des réponses

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
CR	CR	NON	CR
CR	STABLE	NON	PR
PR	NON PROGRESSION	NON	PR
SD	NON PROGRESSION	NON	SD
PD	TOUTE REPONSE	OUI / NON	PD
TOUTE REPONSE	PROGRESSION NON EQUIVOQUE	OUI / NON	PD
TOUTE REPONSE	TOUTE REPONSE	OUI	PD

Cas particulier du mésothéliome / thymome étendu à la plèvre / métastases pleurales

Mésothéliome

Croissance non sphérique
Critères spécifiques



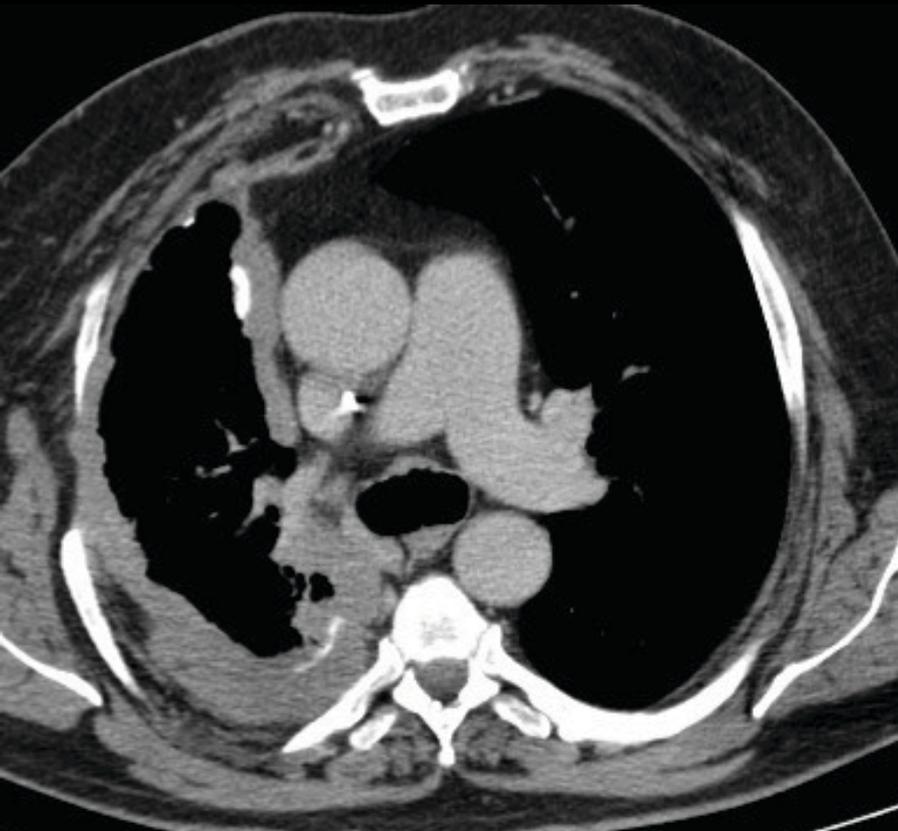
Critères RECIST modifiés:

- Epaisseur tumorale perpendiculaire à la paroi thoracique mesurée à 2 endroits différents sur 3 coupes différentes espacées d'au moins 1 cm

Somme des 6 mesures = mesure pleurale unidimensionnelle

Cas particulier du mésothéliome

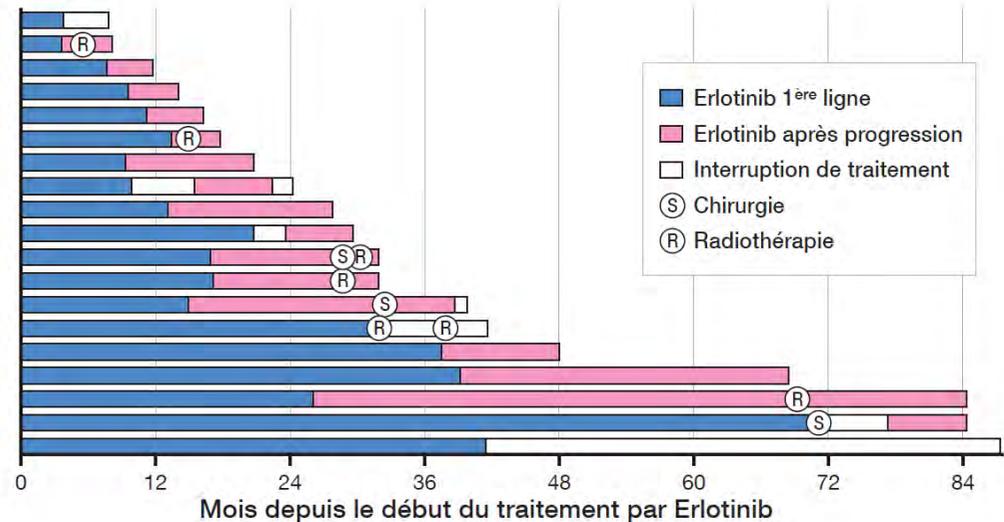
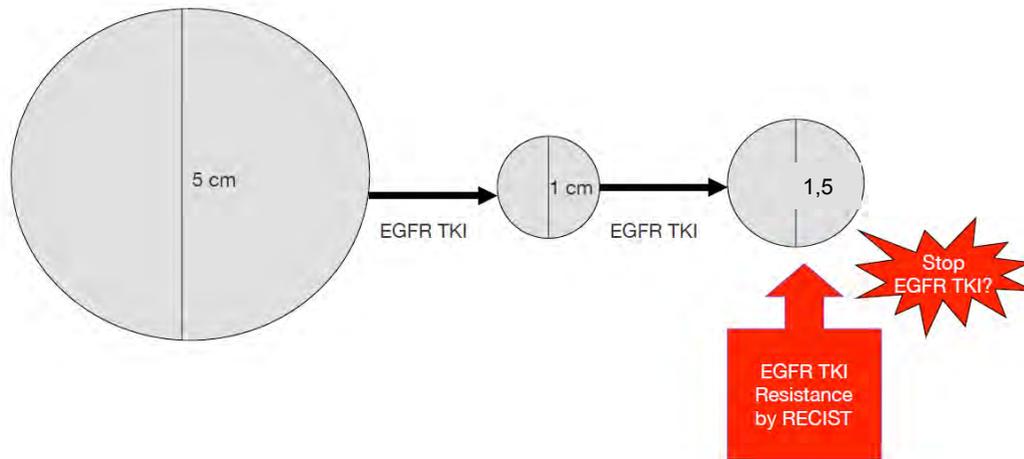
Difficulté en fonction du type cellulaire



Evaluation des patients sous ITK

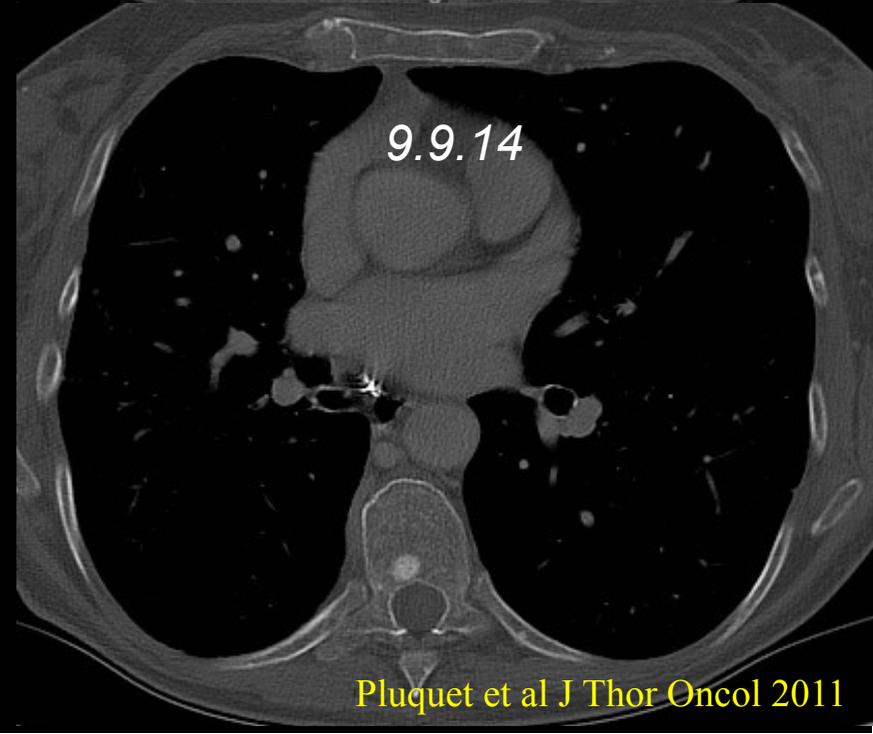
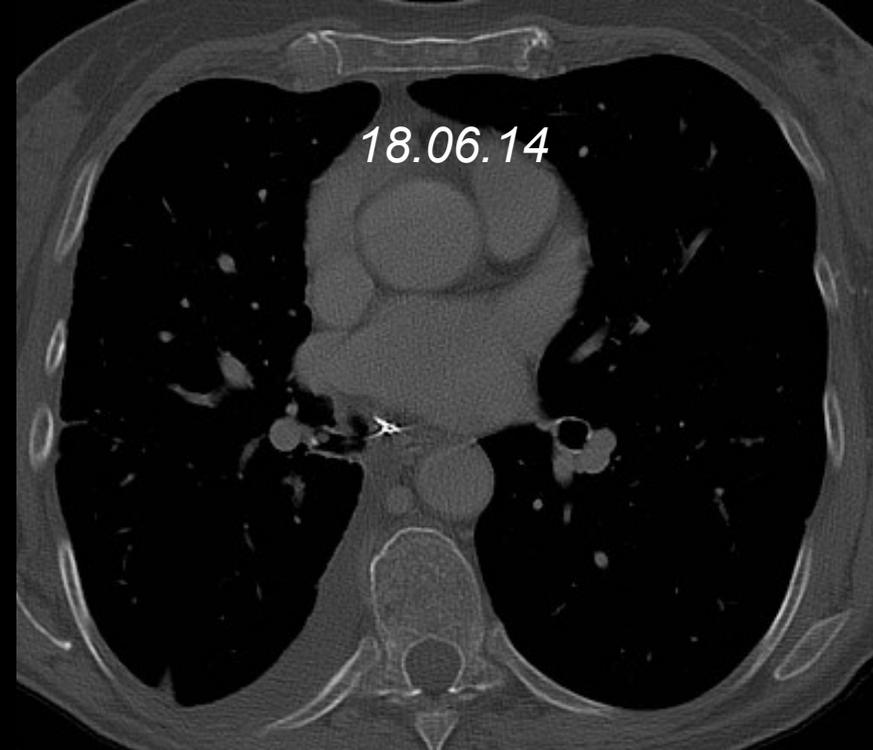
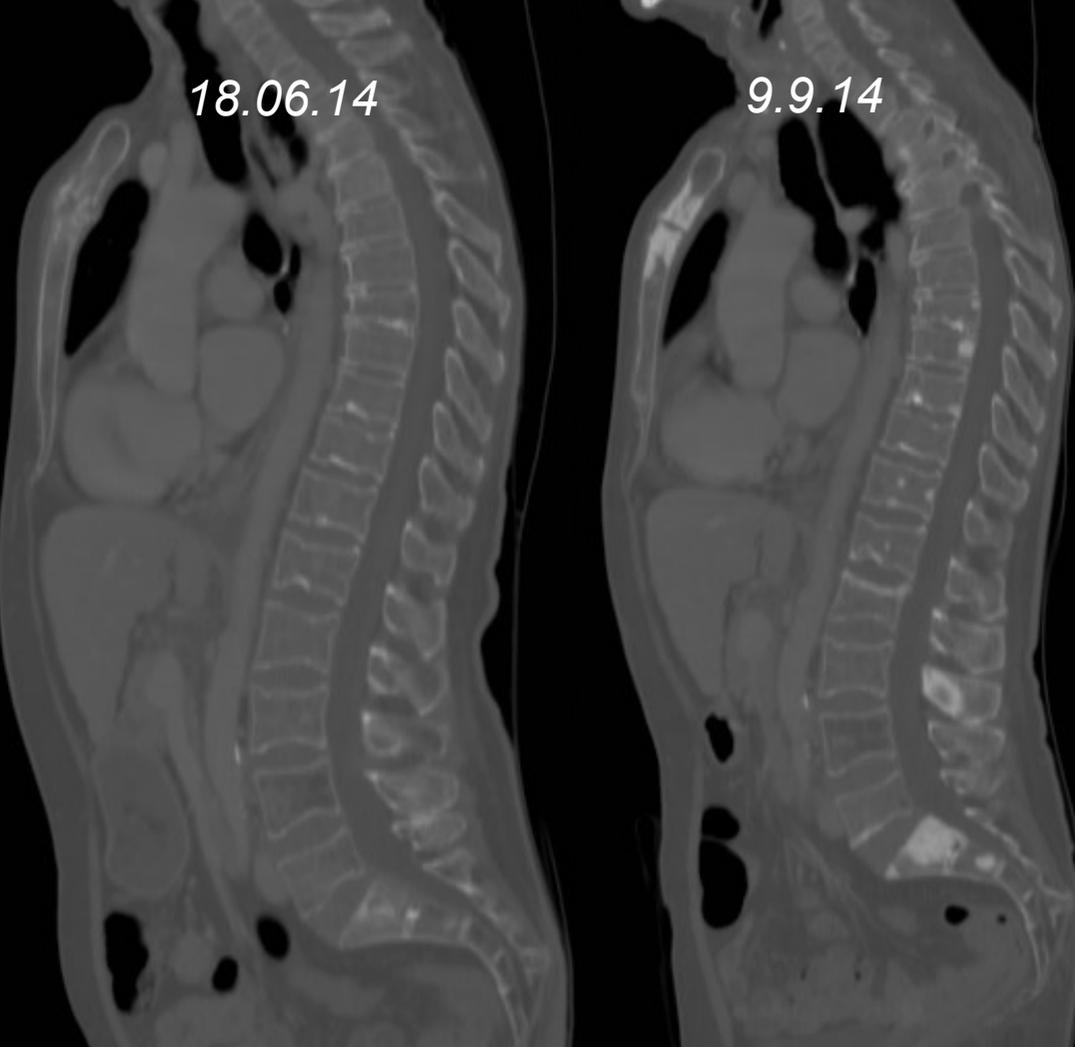
- RECIST 1.1 est validé pour les ITK EGFR
 - réponse en % souvent importante
 - progression à terme : croissance lente mais significative selon RECIST lésions cibles/non cibles
- Mais bénéfice clinique souvent persistant
- D'où poursuite du traitement jusqu'à l'apparition de symptômes
- Bénéfice du maintien de l'ITK après progression
 - survie globale est significativement > chez les patients ITK vs. relais par chimio classique
 - qualité de vie de ces patients est améliorée

Comment évaluer la réponse ?



Evaluation des patients sous ITK

- L'arrêt brutal de l'ITK : responsable d'une flambée du cancer ou phénomène flare up, (23% des patients)
- apparition sous ITK de lésions ostéo-condensantes : ne doit pas faire conclure à une progression tumorale. Mais à évolution favorable de métastases osseuses connues ou de lésions occultes



Adénocarcinome pulmonaire traité par lobectomie inférieure droite en 2013. Métastases au niveau ganglionnaire, médiastinal et pleural droit.

18.06.14

*Réévaluation après huit semaines de Erlotinib
diminution de taille des adénomégalies
médiastinales, à la limite de la visibilité ce jour.*

Effet flare osseux

- Le *flare* a été décrit en **scintigraphie** pour des métastases osseuses provenant de tumeurs malignes très diverses (poumon, prostate, sein, ostéosarcome, lymphome) en réaction à diverses options thérapeutiques comme la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Cette **accentuation des hyperfixations concernerait entre 15 et 30 % des patients**. Les patients dont la scintigraphie osseuse montre un *flare* ont un pronostic analogue à ceux dont la scintigraphie objective une amélioration sans *flare* (*Paycha and Richard 2001*).
- Le mécanisme sous-jacent est l'augmentation de l'activité ostéoblastique au niveau des zones d'ostéolyse tumorale clinique, dont la colonisation métastatique a été éradiquée par le traitement.
- **En TDM**, l'effet flare est une réaction **ostéoblastique** avec augmentation de la densité de l'os, préalablement siège d'une ostéolyse ou apparemment normal (métastases occultes), alors que les autres localisations tumorales ont une évolution favorable. Estimé à 20% des patients.

Evaluation des patients sous Crizotinib

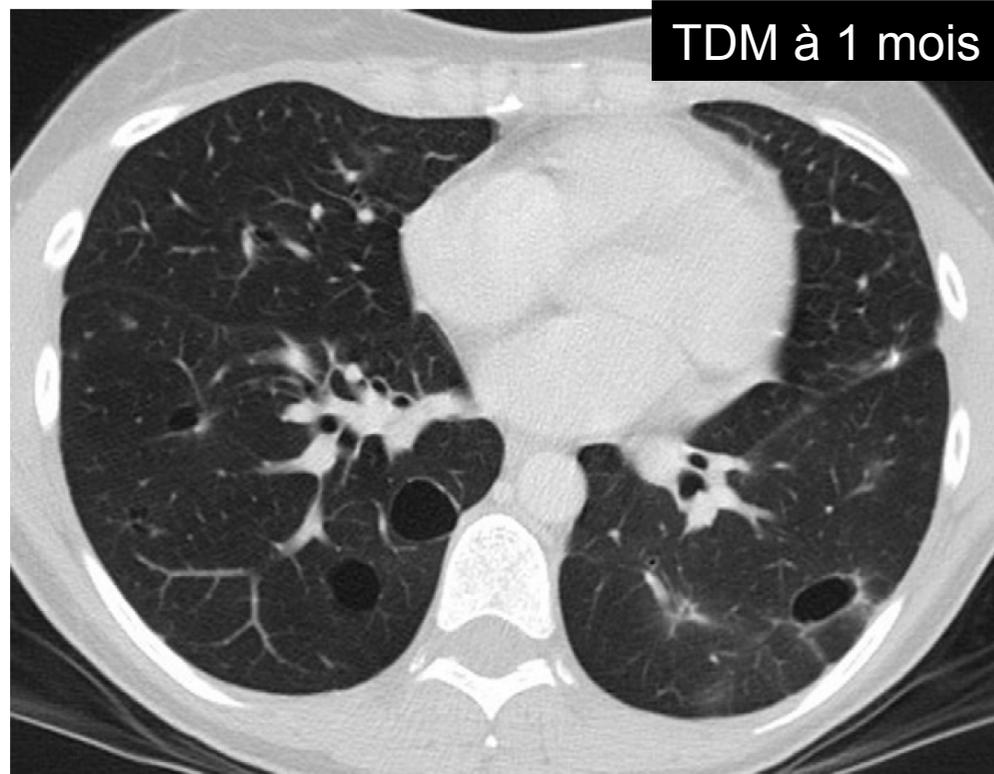
(mutations ALK, ROS, MET)

- Résistance acquise au crizotinib fréquente :
 - progression symptomatique rapide
 - oligoprogression d'une seule lésion nouvelle ou augmentation d'une seule lésion antérieurement contrôlée
 - progression asymptomatique de plusieurs lésions antérieurement contrôlées.
- La prolongation du traitement par crizotinib est favorable pour la survie globale :
 - oligométastatique devant bénéficier d'un traitement localisé (radiothérapie, radiofréquence, ou chirurgie)
 - progression RECIST mais avec un bénéfice clinique.



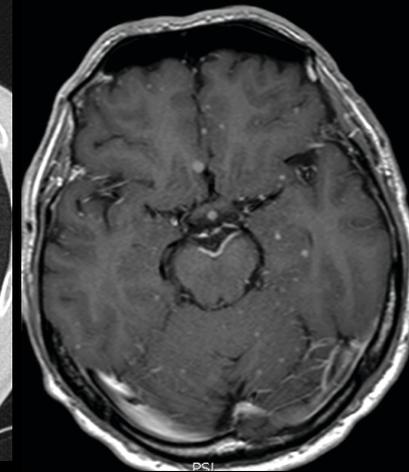
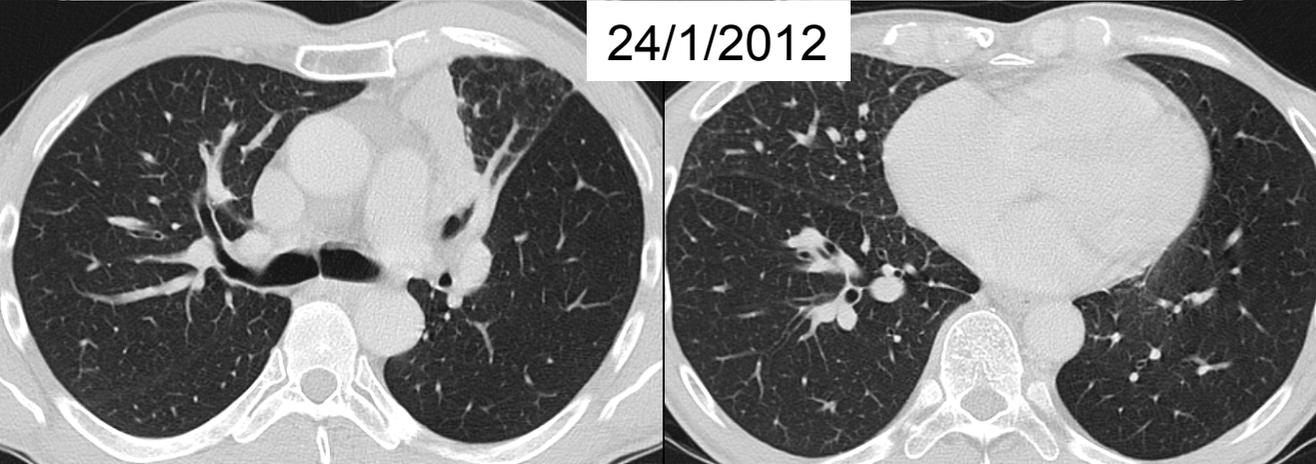
Mme C. âgée de 40 ans, secrétaire, non fumeuse, sans antécédent notable, consulte en décembre 2009 pour des cruralgies droites d'apparition progressive, ADC (*EML4-ALK*)

TDM à 1 mois



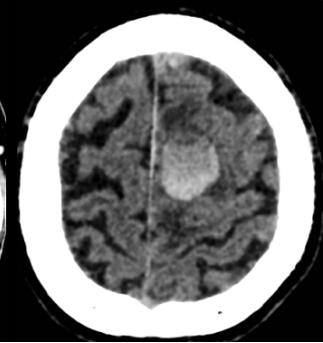
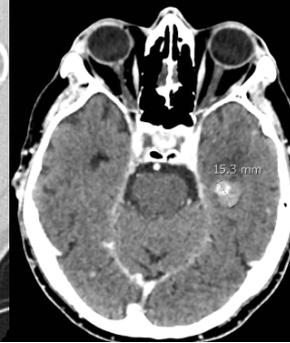
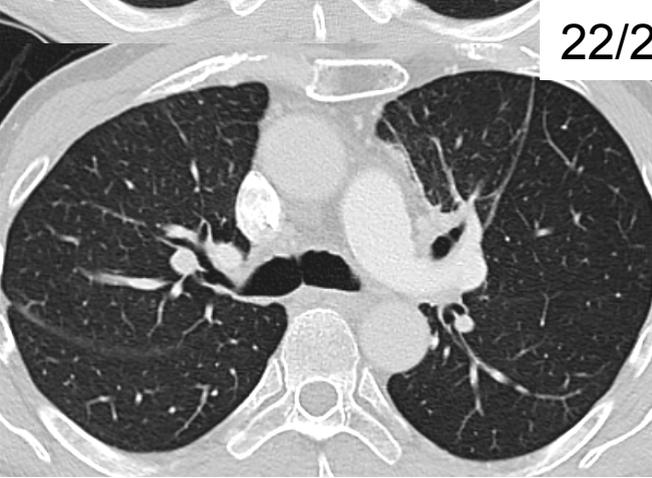
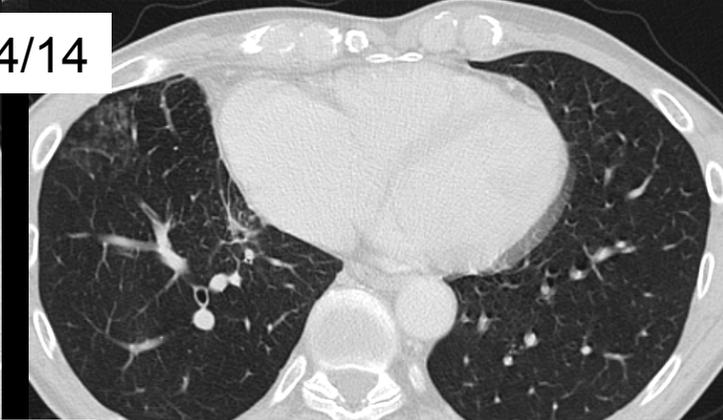
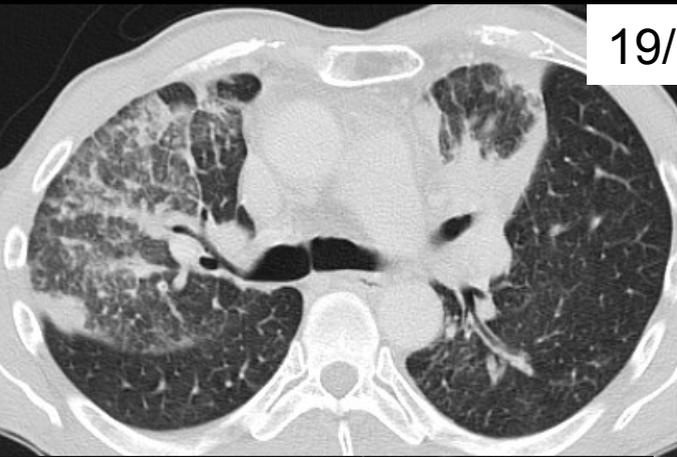
Traitement par Crizotinib

*fin 2010 : patient de 59 ans –ADK du LSG avec extension pleurale et adénomégalies–
TAXOL-CARBOPLATINE puis sous ALIMTA progression depuis février 2011 après deux cures de chimiothérapie
03/ 2011 : mutation ALK : traitement par crizotinib : régression des symptômes
S36 Progression cérébrale : irradiation*



Fin 2012 S72 progression thoracique

Protocole RC ITK nouvelle génération : efficacité 2/2016 : progression cérébrale



Immunothérapie

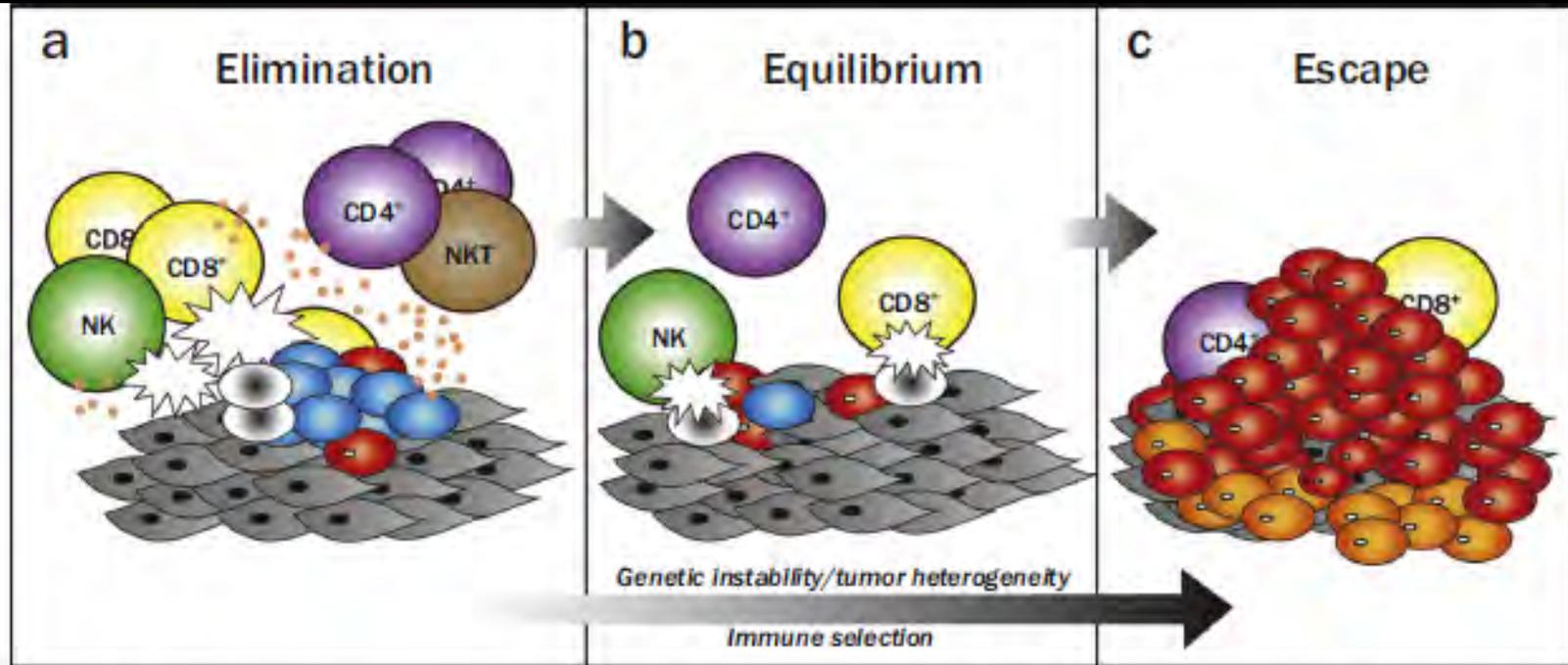


Figure 1. Cancer immunoediting encompasses three processes. (a) Elimination corresponds to immunosurveillance. (b) Equilibrium represents the process by which the immune system iteratively selects and/or promotes the generation of tumor cell variants with increasing capacities to survive immune attack. (c) Escape is the process wherein the immunologically sculpted tumor expands in an uncontrolled manner in the immunocompetent host. In a and b, developing tumor cells (blue), tumor cell variants (red), and underlying stroma and nontransformed cells (gray) are shown; in c, additional tumor variants (orange) that have formed as a result of the equilibrium process are shown. Different lymphocyte populations are as marked. The small orange circles represent cytokines and the white flashes represent cytotoxic activity of lymphocytes against tumor cells.

Evaluation de l'immunothérapie

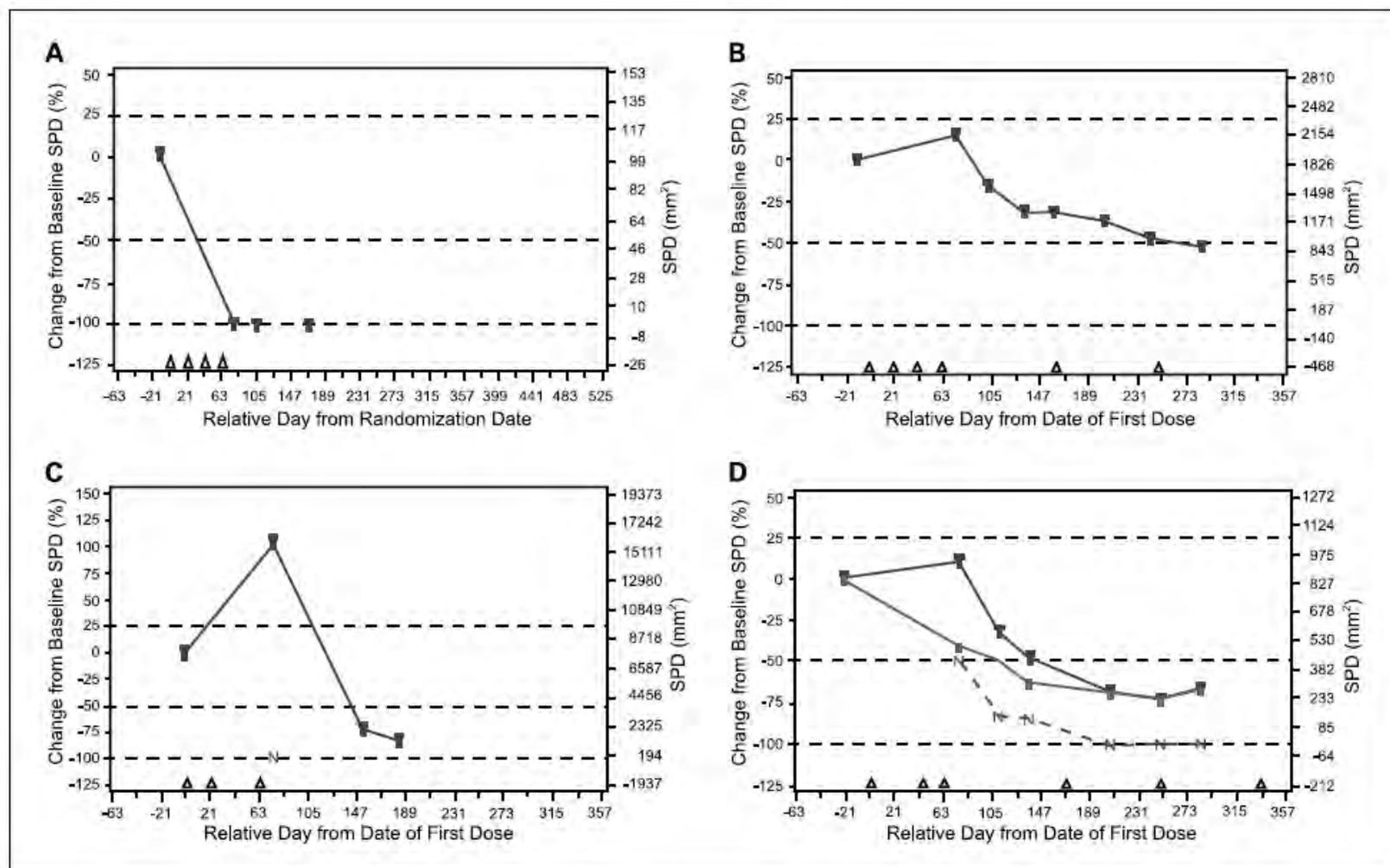
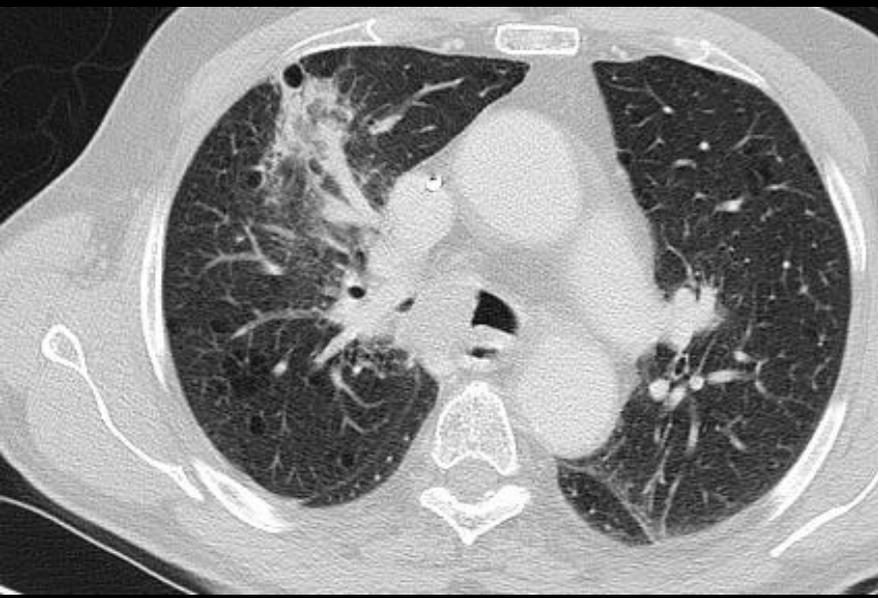


Fig. 1. Patterns of response to ipilimumab observed in advanced melanoma. Shown are the four response patterns observed in advanced melanoma patients treated with ipilimumab at 10 mg/kg in the CA184-008 and CA184-022 studies. **A**, response in baseline lesions; **B**, "stable disease" with slow, steady decline in total tumor volume; **C**, response after initial increase in total tumor volume; **D**, reduction in total tumor burden after the appearance of new lesions. SPD, sum of the product of perpendicular diameters. N, tumor burden of new lesions (**C** and **D**). **D**, top line, total tumor burden; middle line, tumor burden of baseline lesions; bottom line, tumor burden of new lesions. Triangles, ipilimumab dosing time points; dashed lines, thresholds for response or PD/irPD.

Evaluation de l'immunothérapie

4 types de réponse observés chez des patients porteurs d'un mélanome avancé traités par immunothérapie

- 1. régression des lésions initiales sans apparition de nouvelles lésions**
- 2. charge tumorale inchangée mais suivie d'une lente régression continue de la charge tumorale totale chez certains patients**



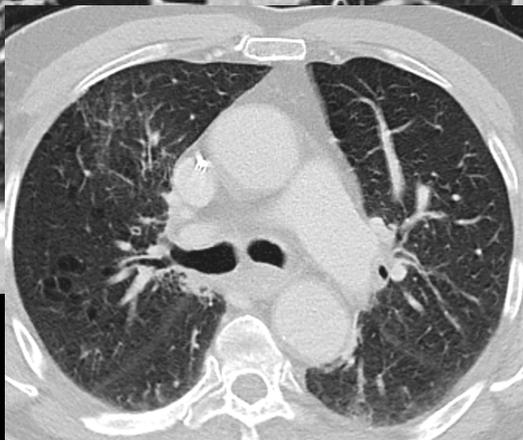
28/7/15



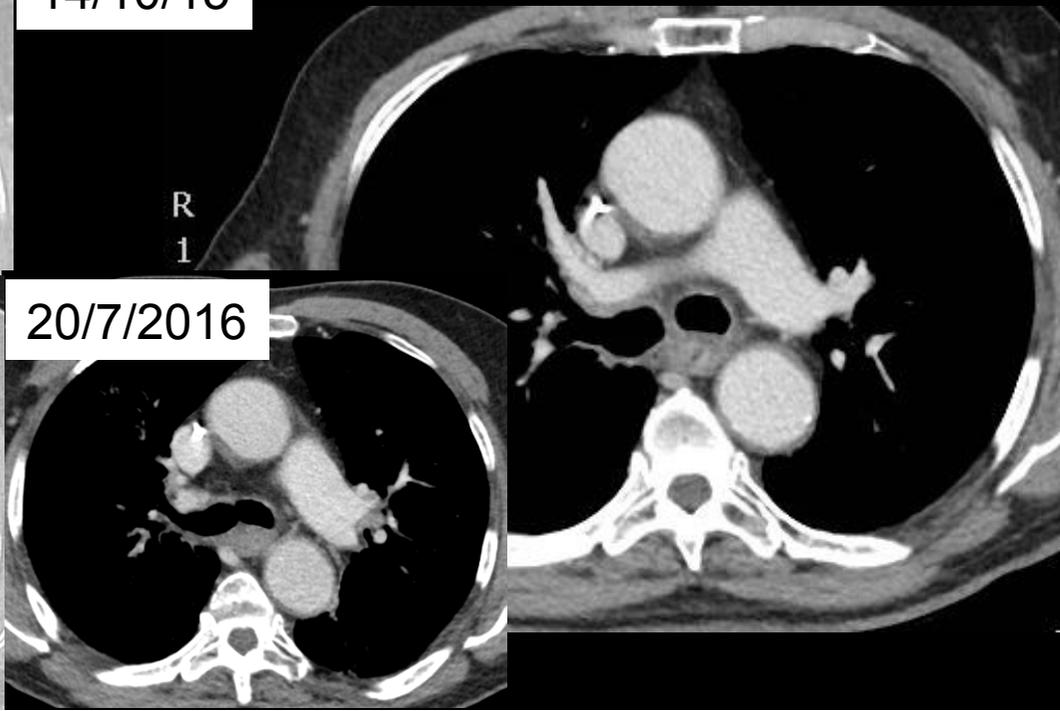
H70ans cancer de la bronche souche dte



14/10/15



20/7/2016



Evaluation de l'immunothérapie

4 types de réponse observés chez des patients porteurs d'un mélanome avancé traités par immunothérapie

1. régression des lésions initiales sans apparition de nouvelles lésions
2. charge tumorale inchangée mais suivie d'une lente régression continue de la charge tumorale totale chez certains patients
3. régression des lésions après une augmentation initiale de la charge tumorale totale (flare)
4. régression des lésions initiales associée à l'apparition de nouvelles lésions.

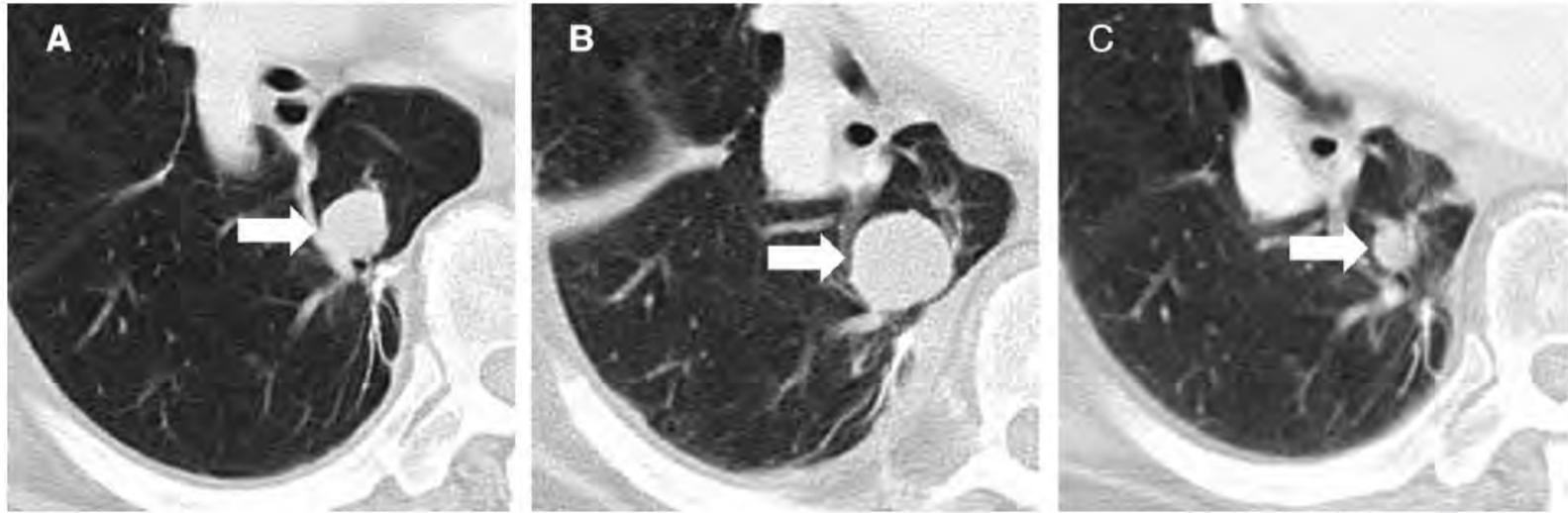


Fig. 3. Response after an initial increase in total tumor burden in a 77-year-old male with advanced melanoma treated with ipilimumab. (A) The baseline CT scan demonstrated a lung lesion (arrow) measuring 19 mm in the longest diameter. (B) At 12 weeks of therapy, the lesion (arrow) measured 29 mm, demonstrating 53% increase comparing to the baseline, indicating progressive disease by RECIST. (C) The patient remained on therapy and another follow-up CT at 24 weeks showed a reduction of the lesion (arrow), measuring 12 mm, indicating immune-related response to therapy.

Les pseudoprogressions sont présentes chez 5-7% des patients traités

Chiou VL *J Clin Oncol* 2015 3(31), 3541–3543

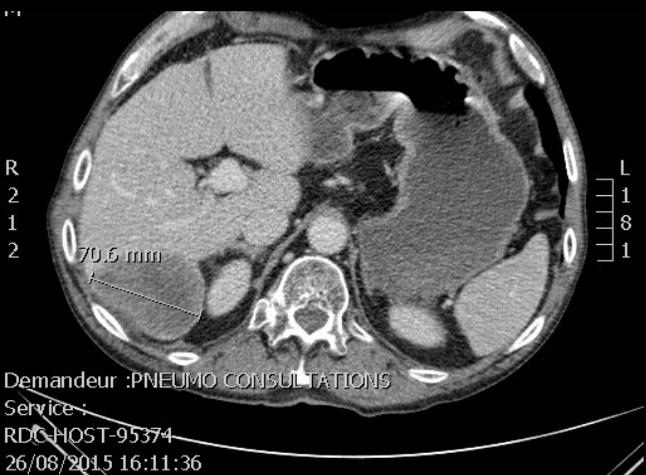
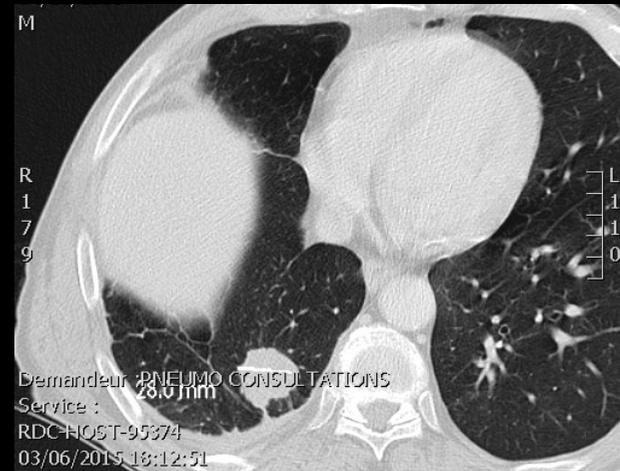
Review

Cancer immunotherapy and immune-related response assessment:
The role of radiologists in the new arena of cancer treatment[☆]

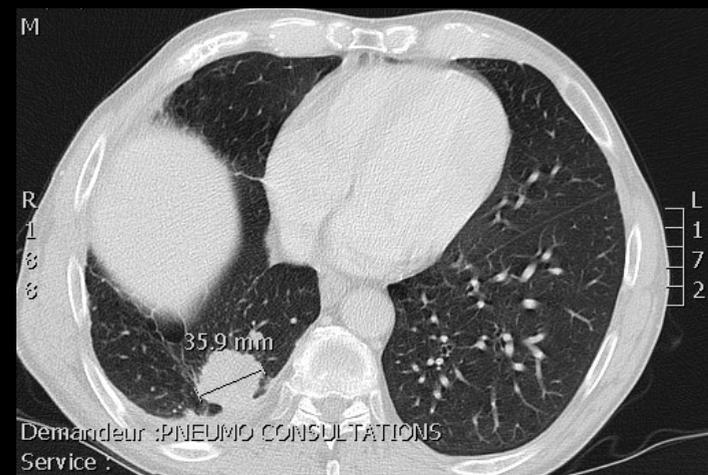
Mizuki Nishino^{a,*}, Sree H. Tirumani^a, Nikhil H. Ramaiya^a, F. Stephen Hodi^b



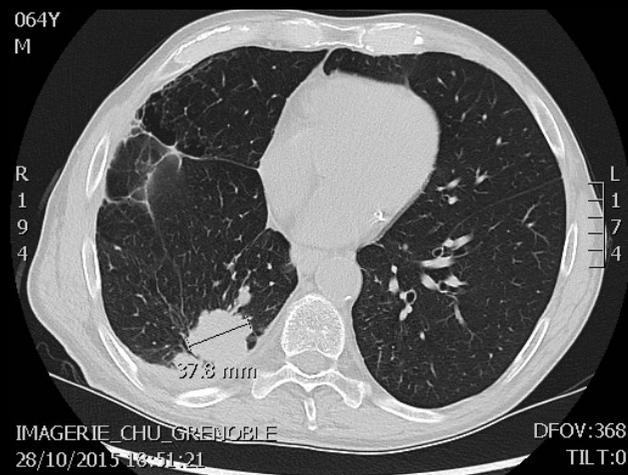
$$15+28 = 43$$



$$71+36 = 107$$

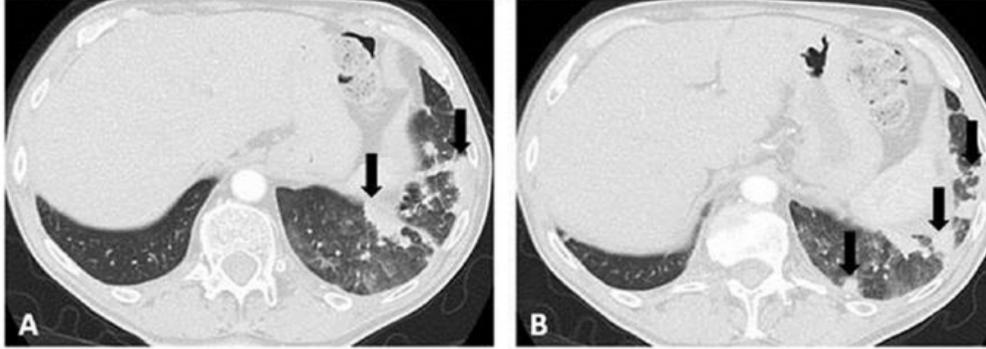


$$114+37+\text{new cibles}$$

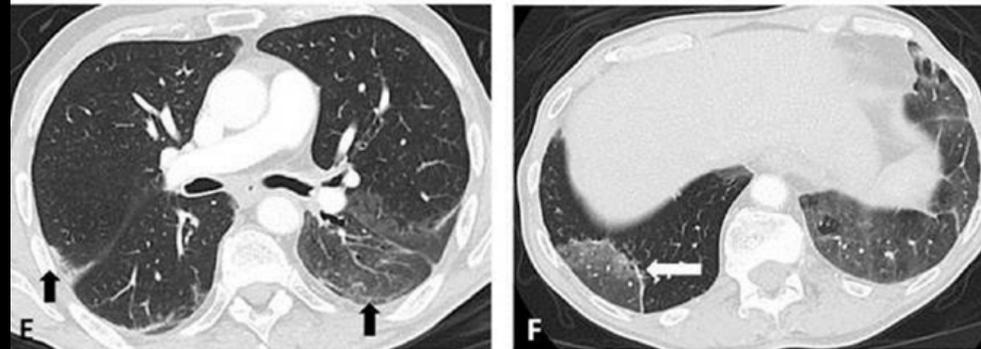


Tableaux de pneumonie organisée cortico dépendant

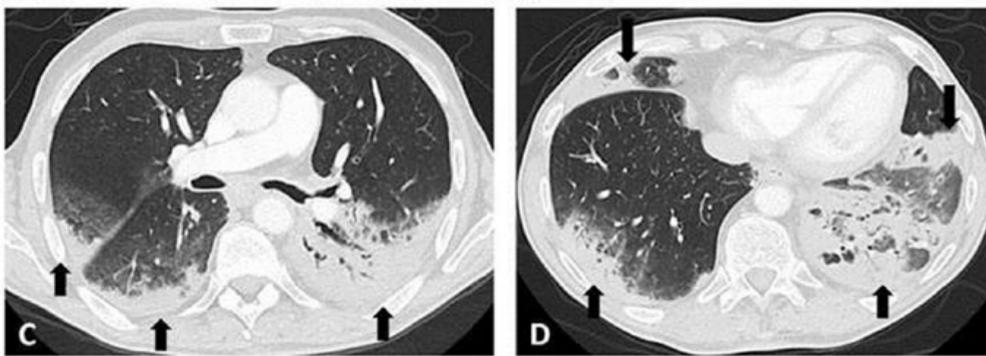
A, B. At 8 weeks of nivolumab therapy



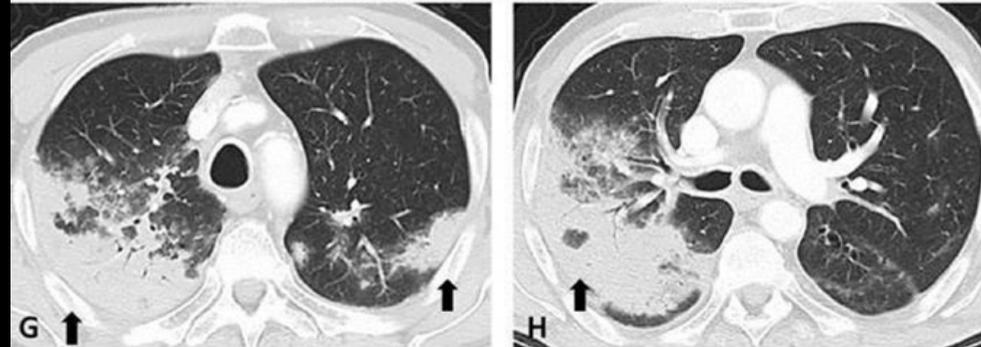
E, F. 4 weeks after starting prednisone



C, D. At 15 weeks of nivolumab therapy



G, H. 4 weeks after completion of prednisone tapering



Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer

Mizuki Nishino, Emily S Chambers, Curtis R. Chong, et al.

Cancer Immunol Res Published OnlineFirst February 10, 2016.

Problèmes liés à l'immunothérapie

Pour faire face à ces tableaux évolutifs atypiques, les critères **irRC (immune related response criteria)** incluent :

- a/ **la confirmation de la progression tumorale** par une évaluation répétée pas moins de 4s après la première mise en évidence d'une « possible » progression
- b/ **l'apparition de nouvelles lésions sous immunothérapie ne constitue pas une progression** mais ces lésions doivent être ajoutées à la somme des lésions identifiées initialement pour ensuite évaluer l'évolution de la charge tumorale.

Table 1. Immune-Related Response Criteria³⁰

Immune-Related Response	Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Cancer Res. 2009;15:7412–20.	Explanation
irCR		Complete disappearance of all existing lesions (whether measurable or not) and no new lesions. Confirmation required by a repeat, consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation.
irPR		Decrease in tumor burden $\geq 50\%$ relative to baseline confirmed by a consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation.
irSD		Failure to meet criteria for irCR or irPR, in the absence of irPD.
irPD		Increase in tumor burden $\geq 25\%$ relative to nadir (minimum recorded tumor burden) confirmed by a consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation.

Abbreviations: irCR, immune-related complete response; irPD, immune-related progressive disease; irPR, immune-related partial response; irSD, immune-related stable disease.

Critère irRC limites

Les critères irRC comportent des limites :

- les mesures sont bidimensionnelles (OMS)
 - très peu utilisées actuellement remplacé par RECIST 1.1
 - associées à une variabilité plus importante que les mesures unidirectionnelles
 - rendent difficile les comparaisons avec les études utilisant RECIST 1.1.

	Critères irRC	Proposition irRECIST 1.1
Lésions mesurables	≥ 5x5 mm	≥ 10 mm de grand diamètre sauf pour les ganglions (≥15 mm petit diamètre)
Nombre de cibles	Jusqu'à 5 / organe, jusqu'à 10 cibles viscérale et 5 cutanées	Jusqu'à 2 / organe, et 5 au total
Mesure des cibles	Grand diamètre x grand diamètre perpendiculaire (cm ²)	Grand diamètre sauf pour les ganglions petit diamètre
Somme des mesures	Somme des mesures bidimensionnelles des cibles et des nouvelles lésions apparues	Somme des diamètres des cibles et des nouvelles lésions apparues
Evaluation de la réponse des lésions cibles	PD: ≥25% par rapport au nadir PR: ≥50% décroissance par rapport évaluation initiale CR: disparition de toutes les cibles	PD: ≥20% par rapport au nadir PR: ≥30% décroissance par rapport évaluation initiale CR: disparition de toutes les cibles et ganglions ≤ 10mm
Nouvelles lésions	Ne constitue pas une progression	Ne constitue pas une progression
Confirmation	Confirmation de CR, PR, PD par une évaluation à au moins 4 semaines	Confirmation de CR, PR, PD par une évaluation à au moins 4 semaines

Traitement	Modification RECIST 1.1
ITK première génération	Aucune mais prolongation du traitement à la progression RECIST 1.1 en présence d'un bénéfice clinique.
ITK (crizotinib)	Aucune mais prolongation du traitement à la progression RECIST 1.1 en présence d'un bénéfice clinique
Antiangiogénique (avastin)	Soustraire la nécrose tumorale de l'évaluation RECIST. Non validé.
Immunothérapie	immune related response criteria (irRC) immune related RECIST 1.1 (irRECIST 1.1)

Quelles nouvelles techniques ?

- Évaluation morphologique 3D
- **Imagerie fonctionnelle**
- **Imagerie métabolique**
- **IRM de diffusion**
- **TEP**

Volumetric Tumor Response and Progression in *EGFR*-mutant NSCLC Patients Treated with Erlotinib or Gefitinib

Academic Radiology, Vol 23, No 3, March 2016

Mizuki Nishino, MD, Suzanne E. Dahlberg, PhD, Linnea E. Fulton, Subba R. Digumarthy, MD, Hiroto Hatabu, MD, PhD, Bruce E. Johnson, MD, Lecia V. Sequist, MD

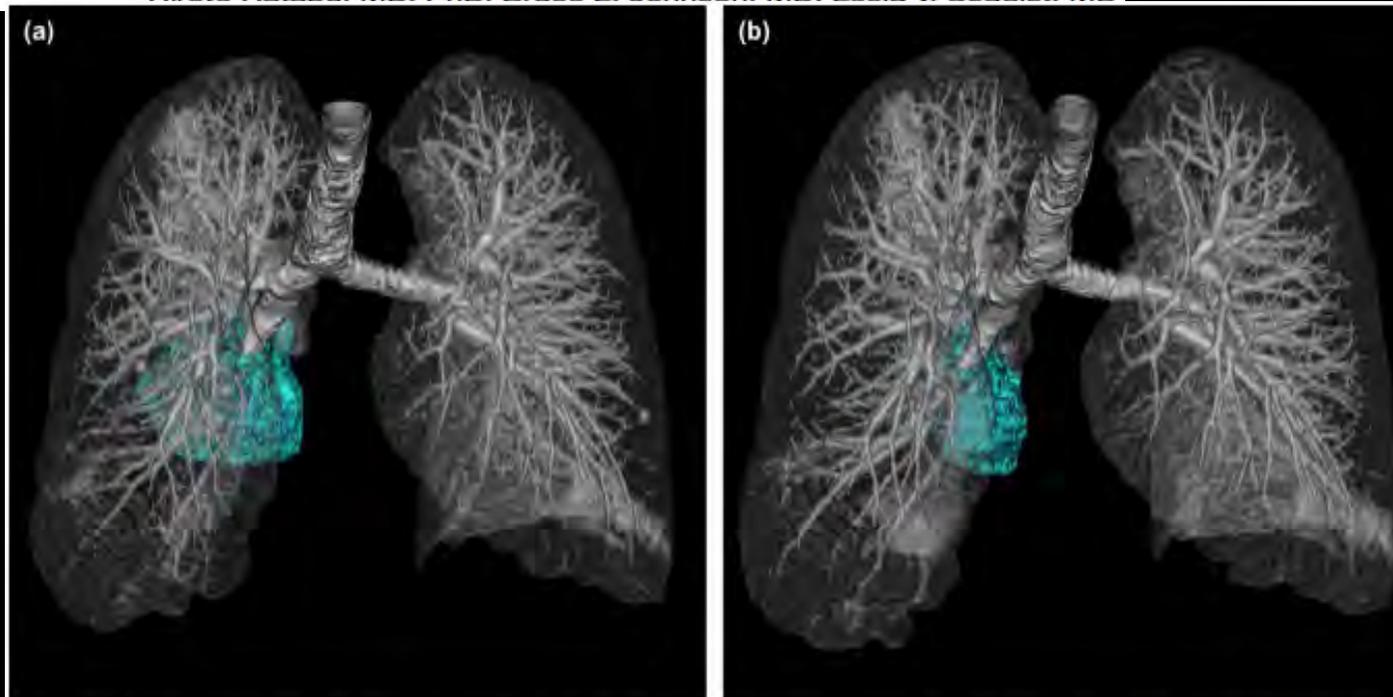


Figure 2. A representative case of tumor volume decrease at 8-week scan with longer survival in a 66-year-old woman with stage IV NSCLC harboring *EGFR* L858R mutation treated with gefitinib. Baseline chest CT prior to therapy, (a) demonstrated a large dominant lung lesion in the right lower lobe, measuring 105,157 mm³. The 8-week follow-up CT (b) showed a significant volume decrease of the lesion, measuring 42,914 mm³, demonstrating 59.2% decrease in reference to the baseline scan. The patient had an overall survival of 45.4 months after the 8-week scan. CT, computed tomography; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer.

Rationale and Objectives: The aims of this study were to investigate the association between 8-week tumor volume decrease and survival in an independent cohort of *epidermal growth factor receptor (EGFR)*-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line erlotinib or gefitinib, and to assess the rate of their volumetric tumor growth after the volume nadir.

Materials and Methods: In patients with advanced NSCLC harboring sensitizing *EGFR* mutations treated with first-line erlotinib or gefitinib, computed tomography (CT) tumor volumes of dominant lung lesions were analyzed for (1) the association with survival, and (2) the volumetric tumor growth rate after the volume nadir.

Results: In 44 patients with the 8-week follow-up CT, the 8-week tumor volume decrease (%) was significantly associated with longer overall survival when fitted as a continuous variable in a Cox model ($P = 0.01$). The growth rate of the logarithm of tumor volume ($\log_e V$), obtained using a linear mixed-effects model adjusting for time since baseline, was 0.096/month (SE: 0.013/month; 95% confidence interval [CI]: 0.071–0.12/month), which was similar to the rate of 0.12/month (SE: 0.015/month; 95%CI: 0.090–0.15/month) observed in the previous report.

Conclusions: The 8-week tumor volume decrease was validated as a marker for longer survival in the independent cohort of *EGFR*-mutant NSCLC patients treated with first-line erlotinib or gefitinib. The volumetric tumor growth rate after the nadir in this cohort was similar to that of the previous cohort, indicating the reproducibility of the observation among different patient cohorts.

Key Words: Lung cancer; non-small cell; *EGFR* mutations; tyrosine kinase inhibitors; tumor volume.

© 2015 The Association of University Radiologists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Conclusion

- **RECIST offre une approche simple et reproductible de l'évaluation**
 - Les limites doivent être connues
- **Vers une « Évaluation personnalisée des traitements personnalisés »**
 - ITK
 - Immunothérapie : **irRECIST 1.1?**