

MISE AU POINT / IN-DEPTH REVIEW

MISE AU POINT SUR L'ÉVOLUTION DES CLASSIFICATIONS RECIST DANS LE MONDE ET NOTRE EXPÉRIENCE DANS UN HÔPITAL UNIVERSITAIRE

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/65-1/review2.pdf>

Lina MENASSA-MOUSSA^{1*}, Linda NABHANE¹, Samer ABI-KHALIL¹, Tarek SMAYRA¹

Noël AOUN¹, Antoine HADDAD¹, Soha HADDAD-ZEBOUNI¹, Sami SLABA¹

Menassa-Moussa L, Nabhane L, Abi-Khalil S, Smayra T, Aoun N, Haddad A, Haddad-Zebouni S, Slaba S. Mise au point sur l'évolution des classifications RECIST dans le monde et notre expérience dans un hôpital universitaire. J Med Liban 2017 ; 65 (1) : 44-48.

Menassa-Moussa L, Nabhane L, Abi-Khalil S, Smayra T, Aoun N, Haddad A, Haddad-Zebouni S, Slaba S. RECIST classifications : our experience at a university hospital. J Med Liban 2017 ; 65 (1) : 44-48.

RÉSUMÉ • Depuis la publication des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1981, plusieurs organisations et comités scientifiques ont travaillé et révisé des critères de suivi des tumeurs solides en imagerie, afin d'évaluer la réponse thérapeutique, notamment avec les critères RECIST, et sa version révisée entre 2000 et 2009. Les traitements devenant plus ciblés, les critères de réponse d'un type de tumeur ou d'un traitement particulier sont devenus de plus en plus spécialisés, notamment avec l'essor de l'immunothérapie. Cette revue reprend l'histoire des critères qui sont les plus récents, en décrivant leurs particularités, leurs points forts et leurs limites. Un état des lieux de l'utilisation de ces critères au Liban est exposé.

Mots-clés : RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*), oncologie, radiologie

ABSTRACT • Since the WHO (World Health Organization)'s criteria published in 1981, many organizations and research teams worked on revising and defining criteria for response monitoring of solid tumors. The RECIST criteria in 2000 and its revised version in 2009 introduced major changes in selecting lesions to be assessed and measuring them, and determining treatment response. While treatments are becoming more specific with the emergence of targeted therapies, response criteria are becoming more diversified and specialized with a type of tumor or/and treatment. This review describes the evolution of response criteria methods and sketches our experience in this field in Lebanon.

Keywords : RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*), oncology, radiology

INTRODUCTION

Avec les méthodes d'imagerie de plus en plus précises et l'évolution des thérapeutiques de plus en plus ciblées, le monitoring de la réponse aux traitements anticancéreux s'adapte constamment, et ce depuis une trentaine d'années. Celui-ci n'était déjà pas évident dans la pratique de tous les jours. Il devient encore plus varié et d'application compliquée.

Depuis 1981, plusieurs classifications ont été proposées. La première, en 1981, a été celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), suivie de deux versions de la classification RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) qui se basaient sur la taille des lésions tumorales.

Puis avec l'émergence des traitements ciblés, le suivi de la taille et du nombre des lésions n'était plus adapté à la réponse thérapeutique, nécessitant l'élaboration de classifications spécifiques : une pour les GIST (*gastro-intestinal stromal tumors*), une autre pour les CHC (carcinome hépatocellulaire), une troisième pour les lymphomes, et une dernière consacrée aux tumeurs traitées par immunothérapie. Nous allons présenter chacune de ces classifications, puis établir un état des lieux de la question au Liban et dans le monde.

OMS/ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

L'OMS a établi en 1981 les premiers critères de réponse thérapeutique aux produits chimiothérapeutiques cytotoxiques. Elle a introduit la notion de 'masse tumorale' et proposé de la calculer à partir de la somme des produits des deux plus grands diamètres perpendiculaires de chacune des lésions. Cette masse tumorale calculée était comparée à celle obtenue au premier examen ou *baseline* [1].

Cette classification a été abandonnée en 2000, car elle était facilement faussée par une petite erreur de calcul ou de mesure puisqu'elle se basait sur la somme des produits des diamètres. Elle n'était pas claire en ce qui concerne le nombre de lésions à mesurer, rendant son utilisation en pratique courante difficile, d'autant plus que les lésions pouvant être mesurées n'étaient pas précisées et les critères de réponse (Tableau I) n'étaient pas toujours applicables.

CLASSIFICATION RECIST

(Version 1.0)

La nécessité d'établir de nouveaux critères a été ressentie devant les difficultés rencontrées avec la classification de l'OMS, ce qui a conduit cette dernière, le National Cancer Institute et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) à proposer de nouveaux critères : le RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

¹Radiologues dans le service d'imagerie médicale, Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.

*Correspondance : Lina Menassa-Moussa, MD.
e-mail: lmenassa@hotmail.com

TABLEAU I

COMPARAISON DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE SELON LES CRITÈRES OMS ET RECIST 1.1

Réponse	OMS	RECIST 1.1
Réponse complète	Pas de lésion détectée pour au moins 4 semaines	Disparition de toutes les lésions cibles, Ganglions de petit axe ≤ 10 mm
Réponse partielle	Diminution ≥ 50% de la SPD à 4 semaines	Diminution > 30% de la SLD des lésions cibles par rapport à la masse tumorale initiale
Progression	Augmentation ≥ 25% de la SPD pour ≥ 1 lésion(s) <u>Nouvelle lésion</u>	Augmentation > 20% de la SLD des lésions cibles par rapport à la masse tumorale la plus petite, <u>avec</u> une augmentation absolue ≥ 5 mm <u>Nouvelle lésion</u>
Stabilité	Aucune des catégories ci-dessus	Aucune des catégories ci-dessus

SPD: somme des produits des diamètres SLD: somme des plus longs diamètres

La première version du RECIST était basée sur une évaluation statistique rétrospective de mesures obtenues dans huit études cliniques comportant 569 patients et a été adoptée par des institutions académiques, ainsi que par l'industrie pharmaceutique.

Les principaux critères étaient :

1. La définition des lésions mesurables.
2. La mesure d'un seul diamètre (le plus grand).
3. Et des détails sur la façon d'utiliser les nouvelles techniques d'imagerie récentes de l'époque telles que le scanner spiralé, entre autres.

Le résultat était comparé aux précédents examens et présenté comme un pourcentage d'augmentation ou de régression de la taille des lésions. On considérait qu'il y avait une progression quand il y avait une majoration de plus de 20% de la taille des lésions [2].

Mais il restait des questions auxquelles on ne répondait toujours pas. Comment évaluer les adénopathies? Et comment inclure les techniques récentes comme le CT scan multidétecteurs et l'IRM.

CLASSIFICATION RECIST 1.1

En 2009, le RECIST Working Group a révisé les critères originaux en étudiant plus de 6500 patients et près de 18000 lésions cibles, et a publié les changements et les précisions introduits à la classification RECIST sous le nom de RECIST 1.1. Les critères les plus importants étant les suivants :

- Toutes les lésions cibles doivent être mesurées suivant leur plus grand diamètre, de préférence dans le plan axial sauf certaines qui peuvent être mesurées en sagittal ou coronal si l'imagerie est isotrope (par exemple les lésions paraspinales).
- Les ganglions doivent être mesurés dans leur plus petit diamètre.
- Pour être désignée comme 'lésion cible', une lésion doit être mesurable de façon reproductible et être > 1 cm, et > 1,5 cm pour un ganglion.
- La portion tissulaire des lésions osseuses peut être évaluée. Les lésions ostéoblastiques sont non mesurables.

- Au départ, un maximum de 5 lésions cibles doit être désigné (au maximum 2 par organe).
- La masse tumorale est calculée à chaque examen (somme des diamètres de toutes les lésions cibles) (Tableau I).
- Les techniques d'imagerie des examens successifs devraient être les mêmes ainsi que les paramètres d'acquisition pour que les résultats soient comparables.
- Le scanner est l'examen de référence au niveau du poumon et des coupes d'au moins 5 mm devraient être obtenues quelle que soit la région examinée.
- Si l'IRM est utilisée, exactement le même protocole d'imagerie doit être appliqué à chaque fois. [3].
- La réponse thérapeutique est évaluée à chaque examen, et prend en considération les lésions cibles ainsi que les non cibles, et l'apparition de nouvelles lésions.

Limitations des critères RECIST 1.1

Bien que cette dernière classification ait été largement utilisée, elle continue à avoir des points faibles. En effet, la différence de mesure au CT-scanner entre deux opérateurs (interobservateurs) est d'environ 30% dans l'évaluation des lésions en progression et d'environ 14% pour les réponses partielles. Les mêmes mesures faites par le même opérateur (intraobservateur) ont montré une différence d'environ 9,5% pour les lésions en progression et 3% pour les réponses partielles.

De plus, avec l'avancée des thérapeutiques ciblées qui ont révolutionné le traitement du cancer durant ces 10 dernières années, on a réalisé que le critère de taille seul n'était plus suffisant ; le mécanisme d'action de ces dernières molécules ciblées étant différent de celui de la chimiothérapie classique. Pour cela, les tumeurs traitées avec les thérapies ciblées ne présentent pas le même aspect radiologique que celles traitées par la chimiothérapie classique. Donc les critères traditionnels de taille peuvent conduire à une mauvaise catégorisation des réponses de certaines tumeurs comme les GIST, les carcinomes hépatocellulaires, ou le mélanome [4].

CRITÈRES DE CHOI CRITÈRES DE RÉPONSE CONCERNANT LES GIST

Le traitement par Imatinib (inhibiteur compétitif des récepteurs de la tyrosine kinase), a changé l'évolution des GIST. Durant le traitement, la taille de la lésion peut diminuer, mais elle peut tout autant augmenter à cause de l'hémorragie, de la nécrose ou de la dégénérescence myxoïde intralésionnelle.

Les critères de Choi proposent d'introduire une nouvelle mesure qui est celle de la densité intratumorale. Il existe une bonne corrélation entre la mesure de la densité intralésionnelle au scan et la SUV (*standardized uptake value*) maximale déterminée en TEP (tomographie par émission de positron) qui est un outil très sensible dans la détection de la réponse précoce, et utile dans la prédiction de la réponse à long terme des GIST métastatiques, mais pas assez répandu.

Donc les nouveaux critères d'évaluation sont une combinaison de la variation de la densité et de la taille de la tumeur. Une réponse partielle est définie comme étant une diminution de la densité évaluée à plus ou moins 15%, et une diminution de la taille évaluée à plus ou moins 10%.

Certains ont essayé d'adapter les critères de Choi à d'autres tumeurs solides, et ont trouvé que ces critères pouvaient être utiles dans l'évaluation des tumeurs du rein métastatique traitées avec le Sunitinib, d'autres dans l'évaluation des sarcomes. Toutefois, des études plus poussées sont encore nécessaires pour la validation de ces résultats [5,6].

MODIFIED RECIST

En l'an 2000, un groupe d'experts du carcinome hépatocellulaire (CHC) et l'Association européenne d'étude du foie ont convenu que l'estimation de tumeur viable dans le CHC devrait être réalisée au temps artériel après injection dynamique de produit de contraste intraveineux. Ces nouveaux critères ont été introduits dans une nouvelle classification appelée Modified RECIST ou mRECIST.

Cette nouvelle classification exige la réalisation d'une acquisition en deux temps, artériel et portal, après l'injection intraveineuse de produit de contraste, et l'obtention des mesures sur les portions rehaussées au temps artériel aussi bien au scan qu'en IRM.

La lésion cible est la portion viable de la tumeur et est mesurée au temps artériel. La disparition du rehaussement artériel est considérée comme une réponse complète [7,8].

PERCIST CRITERIA

Ces critères ont été proposés en 2009 pour raffiner et quantifier la réponse tumorale sur la TEP. Bien que certaines tumeurs gardent la même taille sur les examens de contrôle post-traitement, leur métabolisme change et est proportionnel à la valeur de la SUV, évaluée par la TEP. Cette évaluation est qualitative et quantitative, cette dernière étant la plus reproductible.

Pour cela le patient doit être préparé de façon identique à chaque fois avant l'examen, qui doit être réalisé de la même façon et de préférence sur le même appareil. La dose de FDG (fluorodésoxyglucose (18F)) injectée et son *uptake time* (temps d'absorption) doivent être les mêmes pour les différents examens.

PERCIST recommande d'utiliser la SUL (*lean body-mass-normalized SUV/SUV* corrigée par rapport à la masse corporelle). La SUL devrait être mesurée à chaque fois de façon identique en utilisant un ROI (*Region Of Interest*/la zone d'échantillon de mesure) en cm³ ou de 1,2 cm de diamètre au niveau de la région qui prend le plus le contraste.

PERCIST recommande aussi de comparer les différences de SUL en zone saine au même endroit dans le foie, entre les différents examens réalisés chez le même patient. La différence de cette SUL entre les examens devrait être inférieure à 20% [9].

CAS PARTICULIER DES LYMPHOMES MALINS CRITÈRES DE CHESON

Le suivi des lymphomes sous traitement doit prendre en considération les particularités de cette lésion maligne. Par exemple, les masses peuvent ne pas disparaître complètement après rémission complète mais laisser une cicatrice fibreuse qui peut induire en erreur en faisant croire qu'il existe de la tumeur résiduelle. Les critères de Cheson préconisent donc d'évaluer non seulement la taille mais également l'activité des lésions.

Cette classification a d'abord été créée en 1997 et utilisait la scintigraphie au gallium. La modification de 2007 introduit la TEP au lieu de la scintigraphie et inclut la cytométrie de flux et l'immunohistochimie comme nouveaux critères d'évaluation [10].

CRITÈRES DE RÉPONSE SPÉCIFIQUES À L'IMMUNOTHÉRAPIE : IrRC (IMMUNE-RELATED RESPONSE CRITERIA)

On a constaté que les patients sous immunothérapie gardaient un bon état général et des bilans sanguins stables alors qu'on retrouvait une évolution en imagerie.

Donc, en 2004 et 2005, une série de *workshops* ont été réalisés et ont établi de nouveaux critères appelés IrRC (*Immune-related Response Criteria*) qui proposent d'introduire systématiquement les lésions d'apparition récente dans le calcul de la masse tumorale, sans pour autant conclure à une progression de la maladie, en contraste avec les critères OMS donc une classification spécifique à l'immunothérapie devrait être réalisée [11].

ET AU LIBAN ?

Au Liban, certains centres hospitaliers, dont l'Hôtel-Dieu de France de Beyrouth, ont essayé d'utiliser la classification RECIST, mais son application reste difficile pour différentes raisons :

1. Pour que celle-ci soit optimale, il faut que le patient fasse des imageries comparables et de préférence avec des constantes comparables, or nous sommes souvent amenés à comparer des examens de différentes modalités (scanner, IRM ou PET scanner), ou une même modalité avec des paramètres différents, effectués dans des centres différents (un scanner monobarrette v/s un multibarrettes, des épaisseurs de coupes différentes entre 0,6 et 5 mm), et ceci est dû surtout à la non centralisation des dossiers médicaux et à la liberté des patients de migrer d'un centre médical à un autre.
2. Dans cette même argumentation, les dossiers des patients sont souvent incomplets ; certains examens effectués dans d'autres centres étant manquants ou partiellement récupérés (film ou CD non disponibles).
3. Les différents radiologues interprétant les examens peuvent être en désaccord sur les organes cibles choisis. De plus, comme le montraient Suzuki *et al.* en 2010, l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST et OMS présente une importante variabilité inter- et intraobservateur [12].
4. Avec l'évolution des thérapeutiques, essentiellement les produits anti-angiogéniques qui génèrent de la nécrose intratumorale, l'évaluation de la limite des lésions viables est de plus en plus difficile.
5. L'application de la classification RECIST en pratique quotidienne se heurte à des difficultés techniques d'interface et de charge de travail [13,14], vu le temps nécessaire à l'étude d'un dossier et la taille des fichiers étudiés pouvant parfois bloquer le système d'interprétation. Certains auteurs tentent de remédier à ces problèmes en améliorant les interfaces et les consoles de travail, et d'autres suggèrent des méthodes semi-automatiques de détection des lésions [15] ou l'apprentissage de ces critères à un personnel paramédical spécialisé, diminuant ainsi la charge de travail du radiologue mais également les erreurs interobservateur [16].
6. Une étude locale concernant l'importance qu'accordent les oncologues à la classification RECIST a été lancée en mai 2013 à travers un questionnaire adressé en ligne aux membres de la Société d'oncologie. Un lien par courrier électronique a été envoyé aux oncologues inscrits à la Société libanaise d'oncologie (Tableau II), avec un taux de participa-

tion médiocre aux alentours de 5% (4 réponses complètes sur 80 adhérents), contre 33 à 43% de participation rapportée dans la littérature concernant les enquêtes réalisées sur le web [17]. Le faible taux rend les données recueillies non exploitables.

CONCLUSION

Les classifications décrites dans cette revue avec leurs différents critères deviennent très diverses et variées et changent continuellement avec l'évolution des traitements anticancéreux et l'apport de nouvelles molécules, rendant leur application dans la pratique quotidienne difficile et variable d'un centre à l'autre selon le degré de spécialisation. Des systèmes de détection semi-automatique des tumeurs ont été mis à jour mais ne sont pas implantés de façon systématique dans les consoles de travail. Leur utilisation reste donc aléatoire, avec des difficultés techniques non résolues (Comment marquer les lésions cibles, les archiver et les communiquer aux autres radiologues et/ou aux cliniciens ? Comment effectuer une évaluation de la réponse thérapeutique lorsque la totalité des examens précédents n'est pas disponible ?), et un allongement de la durée d'interprétation de l'examen, au moins à la phase initiale de l'apprentissage.

Dans notre pratique quotidienne, nous ne rencontrons pratiquement pas de comptes rendus provenant d'autres centres nationaux ou régionaux comportant la classification RECIST.

L'utilisation de ces critères est actuellement essentiellement restreinte aux essais cliniques.

De plus, avec les techniques de caractérisation tissulaire récentes, telles la diffusion et la spectroscopie en IRM et la *dual-energy* au CT scanner, les dernières classifications ne vont pas tarder à être encore modifiées [18,19].

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization: WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
2. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (3): 205-16.

TABLEAU II

RÉPONSES RECUEILLIES au QUESTIONNAIRE CONNAISSANCES, ATTITUDES & PRATIQUES CONCERNANT les CRITÈRES RECIST VERSION 1.1

Question	Oui	Non
Êtes-vous familier avec les critères RECIST version 1.1 ?	4/6	2/6
Trouvez-vous les critères RECIST v 1.1 applicables en pratique clinique ?	6/6	-
Pensez-vous que les critères RECIST v 1.1 sont plus utiles que le compte-rendu traditionnel descriptif du radiologue ?	6/6	-
Appliquez-vous les critères RECIST v 1.1 dans votre pratique clinique ?	4/6	2/6
Êtes-vous en faveur d'une application plus répandue des critères RECIST v1.1 ?	6/6	-

3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45 (2): 228-47.
4. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 2013 Sep-Oct; 33 (5): 1323-41.
5. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC 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 (13): 1753-9.
6. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2008; 13 (suppl 2): 4-7.
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35 (3): 421-30.
8. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 (5): 1208-36.
9. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 (suppl 1): 122S-150S.
10. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-86.
11. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (23): 7412-20.
12. Suzuki C, Torkzad MR, Jacobsson H et al. Interobserver and intraobserver variability in the response evaluation of cancer therapy according to RECIST and WHO criteria. *Acta Oncol* 2010; 49: 509-14.
13. Andriole KP, Morin RL, Arenson RL et al. Addressing the coming radiology crisis – the Society for Computer Applications in Radiology transforming the radiological interpretation process (TRIP) initiative. *J Digit Imaging* 2004; 17 (4): 235-43.
14. Andriole KP, Wolfe JM, Khorasani R et al. Optimizing analysis, visualization, and navigation of large image data sets: one 5000-section CT scan can ruin your whole day. *Radiology* 2011; 259 (2): 346-62.
15. Dankerl P, Cavallaro A, Dietzel M et al. Clinical evaluation of semi-automated landmark-based lesion tracking software for CT-scans. *Cancer Imaging* 2014; 14 (1): 6.
16. Sailer A, Douwes D, Cappendijk V et al. RECIST measurements in cancer treatment: is there a role for physician assistant? – A pilot study. *Cancer Imaging* 2014; 14 (1): 12.
17. Nulty DD. The adequacy of response rates to online and paper surveys: what can be done? *Assessment & Evaluation in Higher Education* 2008 June; 33 (3): 301-14.
18. Duke E, Deng J, Ibrahim SM et al. Agreement between competing imaging measures of response of hepatocellular carcinoma to yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2010 Apr; 21 (4): 515-21.
19. Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, Guimaraes AR, Sahani DV. Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen. *Radiographics* 2014 May-Jun; 34 (3): 589-612.