

## SOMMAIRE

<b><u>TITRE</u></b> .....	2
<b><u>RESUME</u></b> .....	3
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	4
<b>1. <u>INTRODUCTION</u></b> .....	5
<b>2. <u>MATERIELS ET METHODES</u></b> .....	6
<b>5.1 Population</b> .....	6
<b>5.2 Définition des critères d'imagerie</b> .....	7
<b>5.3 Définition des critères de suivi cliniques et biologiques</b> .....	8
<b>5.4 Analyse statistique</b> .....	8
<b>3. <u>RESULTATS</u></b> .....	9
<b>6.1 Caractéristiques de la population</b> .....	9
<b>6.2 Objectif principal</b> .....	10
<b>6.3 Objectifs secondaires</b> .....	11
<b>6.3.1 Survie sans progression</b> .....	11
<b>6.3.2 Corrélation à la réponse clinique</b> .....	11
<b>6.3.3 Reproductibilité inter observateur</b> .....	11
<b>6.3.4 Reproductibilité inter observateur selon la taille</b> .....	12
<b>6.3.5 Comparaison colon droit et colon gauche</b> .....	12
<b>4. <u>DISCUSSION</u></b> .....	12
<b>5. <u>CONCLUSION</u></b> .....	19
<b>6. <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b> .....	20
<b>7. <u>ANNEXES</u></b> .....	24
<b>Figure 1. Critères RECIST</b> .....	24
<b>Figure 2. Critères morphologiques selon Chun</b> .....	24
<b>Figure 3. Aspect morphologique des métastases hépatiques selon Chun</b> .....	25
<b>Tableau 1. Echelle de <i>Performans Status</i> selon l'OMS</b> .....	25
<b>Tableau 2. Caractéristiques de la population</b> .....	26
<b>Tableau 3. Répartition des patients selon la réponse aux différents critères radiologiques (radiologue 1)</b> .....	27
<b>Figure 4. Survie globale selon la réponse évaluée par les critères RECIST (a) et les critères morphologiques (b)</b> .....	28
<b>Tableau 4. Analyses univariée et multivariée de la survie globale</b> .....	29
<b>Figure 5. Survie sans progression selon la réponse évaluée par les critères RECIST (a) et les critères morphologiques (b)</b> .....	30
<b>Tableau 5. Analyses univariée et multivariée de la survie sans progression</b> .....	31
<b>Figure 6. Réponse morphologique optimale</b> .....	32
<b>Figure 7. Illustration de la difficulté de classement morphologiquement selon la taille</b> .....	32

# **Evaluation de critères morphologiques au scanner dans le suivi du cancer colorectal métastatique hépatique non opérable, en première ligne de chimiothérapie en association avec le bevacizumab**

**Evaluation of computed tomography morphological criteria for patients treated with chemotherapy in association with bevacizumab for non-surgical colorectal liver metastases**

## Auteurs:

C. Matray<sup>1</sup>, D. Caudal<sup>2</sup>, K. Rouabah<sup>3</sup>, E. Norguet<sup>4</sup>, M. Gasmi<sup>5</sup>, C. Servajean<sup>5</sup>, P. Rey<sup>1</sup>, X. Truchet<sup>1</sup>, M. Desjardin<sup>1</sup>, J. Mancini<sup>6</sup>, J.-F. Seitz<sup>4</sup>, L. Dahan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Gastroentérologie, HIA Sainte Anne, Toulon, France

<sup>2</sup> Radiologie, HIA Sainte Anne, Toulon, France

<sup>3</sup> Radiologie, APHM, Hôpital la Timone, Marseille, France

<sup>4</sup> Gastroentérologie et oncologie digestive, APHM, Hôpital la Timone, Marseille, France

<sup>5</sup> Gastroentérologie, APHM, Hôpital Nord, Marseille, France

<sup>6</sup> Département Santé Publique (BIOSTIC), APHM, Hôpital la Timone, Marseille, France

## Correspondance :

Chloé Matray

949 avenue François Nardi, bâtiment 15

83000 Toulon

Téléphone : 06 87 42 55 19

Mail : chloe.matray@gmail.com

## Mots clés :

Réponse morphologique, RECIST, cancer colorectal, bevacizumab, métastases hépatiques

## Keywords:

Morphologic response, RECIST, colorectal cancer, bevacizumab, liver metastases

## **RESUME**

*Introduction* 40 à 60% des patients atteints d'un cancer colorectal présenteront des métastases, le plus souvent hépatiques. L'évaluation standardisée des patients fait appel aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) créés afin d'évaluer l'effet de traitements cytotoxiques, trouvant leur limite dans l'utilisation de traitements cytostatiques. Plusieurs études ont rapporté que des critères dits morphologiques étaient prédictifs d'une meilleure réponse au bevacizumab.

*Objectifs* Confronter la réponse morphologique à la survie globale de patients métastatiques hépatique d'un cancer colorectal bénéficiant d'une première ligne de chimiothérapie en association au bevacizumab. Evaluer la reproductibilité inter-observateurs de ces critères.

*Matériels et Méthodes* 68 patients ont été inclus de janvier 2009 à mai 2017 dans trois centres. Tous ont bénéficié de la réalisation d'un scanner d'évaluation à l'initiation puis à 3 mois de traitement. Deux radiologues et un clinicien ont relu ces scanners de manière indépendante et en aveugle. Ils ont classé les patients selon la réponse morphologique en réponse optimale, réponse incomplète, stabilité ou progression. La réponse selon les critères RECIST était également évaluée. Des estimations de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Une analyse multivariée a été réalisée, utilisant le modèle de Cox. La reproductibilité inter-observateurs a été estimée par un coefficient de corrélation intra classe (ICC).

*Résultats* La médiane de survie globale était de 20,5 mois. Elle était de 57,03 mois [intervalle de confiance à 95% : 26,05-88,02] chez les patients en réponse morphologique optimale contre 16,42 mois [13,28-19,58] chez les non répondeurs/répondeurs incomplets ( $p < 0,001$ ). Après évaluation par RECIST, elle était de 25,56 mois [14,40 - 36,72] chez les patients répondeurs contre 18,76 mois [12,52-25,00] chez les non répondeurs ( $p = 0,081$ ). En analyse multivariée, seuls la réponse morphologique optimale ( $p = 0,001$ ) et un taux d'ACE initial  $< 200$ ng/ml ( $p = 0,004$ ) apparaissaient comme facteurs prédictifs indépendants. La reproductibilité inter-observateurs était bonne avec un coefficient de corrélation intra-classe de 0,695.

*Conclusion* La réponse morphologique optimale était associée à la survie globale et en cela supérieure à la réponse selon RECIST. Les critères morphologiques apparaissaient comme statistiquement prédictifs de la survie globale, avec une bonne reproductibilité inter-observateurs.

## **ABSTRACT**

*Introduction* 40 to 60% of patients with colorectal cancer will have metastases, mostly hepatic. Standardized assessment of patients uses the RECIST criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) created to evaluate the effect of cytotoxic treatments, finding their limit in the use of cytostatic treatments. Several studies have reported that morphological criteria were predictive of a better response to bevacizumab.

*Objectives* Confronting global survival with morphological response in a population of hepatic metastatic patients with colorectal cancer benefiting from a first line of chemotherapy in combination with bevacizumab. Evaluate the inter-observer reproducibility of these criteria.

*Aims & Methods* 68 patients were included from January 2009 to May 2017 in three different centers. All benefited from the realization of an evaluation scanner at the beginning and after 3 months of treatment. Two radiologists and one clinician reviewed blindly and independently these scanners. They classified patients according to morphological response in optimal response, incomplete response, stability or progression. The response according to the RECIST criteria was also assessed. Survival estimates were obtained using the Kaplan Meier method. A multivariate analysis was performed using the Cox model. Inter-observer reproducibility was estimated using an intraclass correlation coefficient (ICC).

*Results* The overall survival median was 20.5 months. It was 57.03 months [95% IC 26.05-88.02] in patients with optimal morphological response versus 16.42 months [13.28-19.58] in non-responders/incomplete responders ( $p < 0.001$ ). After evaluation by RECIST, it was 25.56 months [14.40-36.72] in responders compared to 18.76 months [12.52-25.00] in non-responders ( $p = 0.081$ ). In multivariate analysis, only the optimal morphological response ( $p = 0.001$ ) and an initial ACE  $< 200$ ng /ml ( $p = 0.004$ ) were considered independent predictors. Inter-observer reproducibility was good with an intra-class correlation coefficient of 0.695.

*Conclusion* Optimal morphological response was associated with overall survival and superior to the response according to RECIST. The morphological criteria were statistically predictive of overall survival, with good inter-observer reproducibility.

## **1. INTRODUCTION**

En France, le cancer du côlon se situe au 3<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme (après le cancer de la prostate et du poumon) et au 2<sup>e</sup> rang chez la femme (après le cancer du sein). Malgré un taux d'incidence en baisse de -0,3% par an entre 2005 et 2012 (1), on note 43 068 nouveaux en 2015. C'est la deuxième cause de décès par cancer, même si le taux de mortalité est également en baisse depuis 1980 (2). La détection des adénomes est en partie rendue possible depuis 2008 par le dépistage de masse, dont l'objectif est de permettre une résection précoce à un stade pré-tumoral ou local, allongeant ainsi la survie des patients concernés. L'adhésion à ce dépistage en France reste malheureusement en dessous du taux de 45-65% recommandé, mais pourrait bénéficier de l'arrivée du nouveau test immunologique, moins contraignant à réaliser en pratique (3,4). On observe dans 40 à 60% des cas des métastases dont 25% synchrones, et seule la résection chirurgicale ou la destruction de ces dernières peut faire espérer une guérison (5). Malgré les avancées en chimiothérapie et l'apport des thérapies ciblées, la survie globale est évaluée entre 25 et 41 mois dans les essais cliniques publiés entre 2009 et nos jours, avec une tendance à l'amélioration ces dernières années (6,7). Parmi les sites métastatiques rencontrés, l'atteinte hépatique est la plus fréquente, avec au diagnostic un risque évalué de 15% de métastases hépatiques synchrones et un risque cumulé de 16% de métastases métachrones sur 5 ans. Le traitement d'une maladie tumorale avancée et étendue à plusieurs organes relève d'une prise en charge multidisciplinaire avec des traitements à visée curative : chirurgie, thermo-ablation, radiothérapie, radiofréquence. Cependant, en cas d'extension trop importante les traitements par voie systémique représentent la pierre angulaire de la prise en charge de ces patients. Ces dernières années, plusieurs molécules ont vu le jour et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du cancer colorectal de stade IV. Si les protocoles de chimiothérapies se sont améliorés, tant sur l'efficacité que sur la limitation des toxicités, c'est principalement l'essor des thérapies ciblées qui a permis d'augmenter la survie des patients.

Depuis 2004 le bevacizumab, un anti-angiogénique est communément utilisé en association à une poly-chimiothérapie. L'évaluation standard en cours de traitement de ces patients fait appel à la réalisation de scanners à intervalles réguliers suivant les recommandations de sociétés savantes (8). Ils permettent d'identifier les patients tirant un bénéfice du traitement en cours et ceux non contrôlés qui devront alors être soumis à un nouveau protocole. Les critères RECIST

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor ; figure 1) couramment utilisés ont l'avantage d'être reproductibles et fiables. Cependant, les variations intra tumorales induites par les anti-angiogéniques et spécifiques à leur action sur la vascularisation ne sont que partiellement évaluées et probablement sous estimées par ces derniers. Dans ce travail, nous avons émis l'hypothèse d'une meilleure corrélation à la survie de critères dits morphologiques (figure 2) décrits par Chun et al en 2009 (9). Nous les avons confrontés à la survie globale de patients en première ligne métastatique hépatique non opérables, bénéficiant d'un traitement par anti-angiogénique. Nous avons également testé ces critères sur la survie sans progression et l'évolution clinique. Puis nous avons évalué la reproductibilité inter-observateurs toutes lésions confondues, avant de le faire en distinguant les lésions de taille supérieure ou inférieure à 25 millimètres. Devant les récentes avancées des connaissances, nous nous sommes également intéressés aux différences de survie selon la localisation primitive tumorale, qu'elle soit issue du colon gauche (incluant le rectum) ou droit (10).

## **2. MATERIELS ET METHODES**

### **5.1 Population**

De janvier 2009 à mai 2017 tous les patients présentant au moins une métastase hépatique d'un cancer dont le primitif pouvait être colique ou rectal confirmé histologiquement, jugés non opérable d'emblée, et bénéficiant d'une chimiothérapie de première ligne métastatique en association avec un anti-angiogénique, ont été inclus. Toutes les décisions thérapeutiques ont été prises en réunion de concertation pluri disciplinaire. Le caractère non opérable était déterminé soit sur les caractéristiques tumorales ne permettant pas d'envisager une résection R0 (taille, nombre, volume de foie restant insuffisant, localisation extra hépatique telles que l'os, le cerveau, une lymphangite carcinomateuse pulmonaire), soit devant une contre-indication du patient lui-même à une chirurgie ou à une anesthésie (5,8). Les services participants étaient les services d'oncologie digestive des deux centres hospitalo-universitaires (CHU) de Marseille (Timone, Hôpital Nord) ainsi que l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Sainte Anne à Toulon

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patients de moins de 18 ans révolus, métastases uniquement extra-hépatiques ou lésion hépatique non mesurable, administration antérieure d'une thérapie ciblée, scanner de réévaluation plus de 6 mois après le premier, réalisation de moins de 3 cures de bevacizumab, scanner uniquement sans injection de produit de contraste iodé au cours du suivi ou images non disponibles.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression tumorale, apparition d'une toxicité nécessitant un changement de produit de chimiothérapie, refus de traitement du patient, ou décès. Tous les patients ont bénéficié de deux scanners multi-barrettes : le premier en pré traitement puis à 2-3 mois selon les recommandations (5,8). Ces derniers étaient réalisés avec une seule phase d'acquisition au temps portal, ou trois phases après un premier temps sans injection de produit de contraste, aux étages thoracique, abdominal et pelvien.

## 5.2 Définition des critères d'imagerie

La réponse au traitement était évaluée par un radiologue exerçant en centre expert d'imagerie abdominale avec 8 ans d'expérience et un radiologue généraliste avec 12 ans d'expérience. Une troisième relecture a été effectuée par un clinicien non senior, formé 6 mois en service de radiologie, avec une pratique régulière de lecture de scanners dans son exercice médical quotidien. Toutes les relectures étaient indépendantes et en aveugle des données de survie des patients.

Après 2 à 3 mois de traitement, la réponse était tout d'abord évaluée selon les critères RECIST (figure 1) : une réponse complète était définie par la disparition des toutes les lésions ; une réponse partielle par une diminution  $>30\%$  de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles ; une stabilité par l'absence de réponse ou de progression ; une progression par l'augmentation  $>20\%$  de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles, ou l'apparition de nouvelles lésions non cibles, hépatiques ou extra-hépatiques.

Puis les lésions hépatiques étaient évaluées selon les critères dits morphologiques (figure 2) en les classant en trois groupes : le groupe 1 était constitué de lésions de densité homogène avec une interface tumeur-foie sain fine et bien définie ; le groupe 3 rassemblait les lésions de densité hétérogène avec une interface tumeur-foie sain épaisse et mal définie, ainsi qu'une possible prise de contraste annulaire ; le groupe 2 regroupait les lésions ne correspondant à aucun des deux autres. La réponse complète selon ces critères d'évaluation morphologique était définie par le passage des lésions du groupe 3 ou 2 au groupe 1 ; la réponse incomplète par le passage du groupe 3 au groupe 2 ; la stabilité par l'absence de changement d'aspect ; la progression par le passage à un groupe numériquement supérieur, ou par l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions. Pour un patient multi métastatique, l'évolution de la majorité des lésions était considérée afin de définir son groupe d'appartenance. Sur le scanner de pré traitement, on mesurait également le plus grand diamètre de la plus grosse lésion hépatique visible.

### **5.3 Définition des critères de suivi cliniques et biologiques**

Les données d'une évaluation clinique et biologique étaient récupérées aux mêmes temps que les scanners. En consultation, étaient évalués l'état général selon l'échelle de *Performans status* de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (tableau 1) et le poids avec calcul de l'indice de masse corporel (IMC). La recherche de douleurs abdominales et d'une hépatomégalie permettait de classer les patients en fonction de leur réponse clinique au cours du traitement : régression, stable ou progression. Un dosage d'antigène carcinoembryonnaire (ACE) était réalisé. Étaient également relevés la numération de formule sanguine avec le taux d'hémoglobine, le nombre de globules blancs et de plaquettes ainsi que la créatininémie, les transaminases, les phosphatases alcalines et gamma-GT, l'albuminémie.

### **5.4 Analyse statistique**

Les analyses de survie pour chacun des critères étaient menées dans un premier temps pour chaque type de réponse possible prise indépendamment des autres. Secondairement, pour les critères RECIST, elles étaient menées en identifiant les patients répondeurs (regroupant les réponses complètes et partielles), et les patients non répondeurs (regroupant les maladies stables et en progression). De même, les répondeurs optimaux en critères morphologiques étaient comparés aux patients en réponses incomplètes ou non répondeurs. L'interprétation du radiologue 1, considéré comme spécialisé et référent, a été utilisée pour les analyses de survie. La survie globale était définie comme la période comprise entre la première imagerie et le décès, l'arrêt de l'étude, ou le fait que le patient soit perdu de vue. La survie sans progression était définie comme la période débutant à la réalisation de la première imagerie et s'étendant jusqu'au changement de traitement pour progression de la maladie ou toxicité majeure.

La reproductibilité inter-observateurs a été estimée par un coefficient de corrélation intra classe (ICC) ou kappa pour les variables binaires. La valeur de ces coefficients était définie comme telle : < 0 désaccord ; 0,0-0,4 accord faible ; 0,4-0,6 accord moyen ; 0,6-0,8 accord fort ; 0,8-1,0 accord excellent.

Le test non paramétrique de Wilcoxon apparié était utilisé pour tester une tendance à la sous- ou surestimation des différents observateurs. Les estimations de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier, avec une estimation de la différence statistique par le test du logrank, et la comparaison des fréquences par le test du Khi-deux. Afin d'identifier les facteurs prédictifs pour la survie globale et sans progression, des analyses univariées et multivariées ont été réalisées, utilisant le modèle de Cox pour estimer le Hazard Ratio (HR). Tous les tests étaient



de nature bilatérale, et un  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significatif. Les données ont été saisies en tableaux sous Microsoft Office Excel 2017. Le traitement statistique a été effectué avec le logiciel IBM SPSS Statistics 18.0 (IBM Inc., New York, NY, USA).

### **3. RESULTATS**

#### **6.1 Caractéristiques de la population**

Nous avons inclus 68 patients dont les caractéristiques principales sont présentées dans le tableau 2. La médiane de suivi était de 17,8 mois. La population comportait 52 (76,5%) hommes avec un âge médian de 65,9 ans. Parmi les 68 patients, 12 (17,6%) présentaient une tumeur primitive rectale, et 56 (82,4%) une tumeur colique, dont 22 (32,4%) avec une lésion colique droite et 34 (50%) avec une lésion colique gauche. Plusieurs patients avaient reçu des traitements antérieurs ; une chirurgie du primitif pour 50 d'entre eux (73,5%), pour 12 (17,6%) une chirurgie de métastase hépatique et 4 (5,9%) une radiofréquence hépatique. Vingt-cinq patients (36,7%) avaient reçu au préalable une chimiothérapie adjuvante. A l'inclusion dans notre étude, 16 patients (23,5%) présentaient une métastase hépatique unique, 22 (32,4%) entre 2 et 4 métastases hépatiques et 30 patients (44,1%) en présentaient plus de cinq. Les métastases étaient bi lobaires chez 43 patients (63,2%), et pour 44 patients (64, 7%) des métastases extra hépatiques étaient associées. L'état général des patients était globalement bon, avec une majorité de patients OMS 0-1 ( $n= 61$  ; 89,7%) au début du traitement. Les différents protocoles administrés, en association au bevacizumab, étaient les suivants : FOLFIRI ( $n=57$  ; 83,8%), LV5FU2 simplifié ( $n=6$ , 8,8%), FOLFOX ( $n=3$  ; 4,4%), XELOX ( $n=1$  ; 1,5%), FOLFIRINOX ( $n=1$  ; 1,5%). Le nombre moyen de cure de chimiothérapie entre les deux scanners était de 5,2 (3 à 8) ; 91,2% des patients ( $n=62$ ) avaient reçu entre 4 et 6 cures sur une période 3,2 mois en moyenne (1,4 à 5,5).

Au cours du suivi après notre période d'étude, 12 patients (17,6%) ont pu bénéficier secondairement d'une résection de tout ou partie de leurs métastases hépatiques. Le nombre moyen de lignes de chimiothérapies reçues par patient pour la maladie métastatique était de 2,3 (entre 1 et 5).

## 6.2 Objectif principal

La médiane de survie globale était de 20,5 mois [IC 95% ; 16,09-24,91] dans notre travail.

Selon RECIST, aucune réponse complète n'a été observée ; vingt patients (29,4%) étaient en réponse partielle, trente-huit (55,9%) stables et dix (14,7%) en progression. Au total il y avait donc 29,4% de répondeurs et 70,6% de non répondeurs. Selon les critères morphologiques, on observait dix-sept (25%) réponses complètes, dix-huit (26,5%) réponses incomplètes, vingt-six patients (36,8%) avec une maladie stable et sept (11,8%) en progression. Soit 25% de réponse optimale et 75,1% de réponse incomplète/absente.

Le tableau 3 présente la répartition des patients selon leur réponse à chacun des critères étudiés. Parmi les réponses optimales en critères morphologiques, 6 patients (8,8%) étaient considérés comme non répondeurs en RECIST (5 patients stables et une progression). Parmi les patients répondeurs en RECIST, 9 patients étaient non répondeurs morphologiques (6 réponses incomplètes, 3 patients stables).

En répartissant les patients selon leur évaluation RECIST, la survie globale médiane était de 25,56 mois [14,40-36,71] en cas de réponse partielle, de 20,40 mois [12,34-28,47] en cas de maladie stable et 9,52 mois [0,16-18,90] en cas de progression (Figure 3a ;  $p=0,012$ ). En identifiant deux groupes opposant les patients répondeurs (réponse complète et partielle) aux patients non répondeurs (stable ou en progression), la survie globale médiane était de 25,56 mois [14,40-36,72] contre 18,76 mois [12,52-25,00] (Figure 3a ;  $p=0,081$ ).

Selon les critères morphologiques, la médiane de survie globale était de 57,03 mois [26,05-88,02] si réponse optimale ; 15,93 mois [12,97-18,90] si réponse incomplète ; 20,40 mois [18,09-22,71] pour les maladies stables et 5,48 mois [0,00-11,09] en cas de progression (Figure 3b ;  $p < 0,001$ ). En identifiant deux groupes opposant les patients en réponse optimale aux autres patients (réponse incomplète, stable ou progression), la médiane de survie globale était de 57,03 mois [26,05-88,02] contre 16,42 mois [13,28-19,58] (Figure 3b ;  $p < 0,001$ ).

Le tableau 4 présente les résultats des analyses univariée et multivariée réalisées. En analyse multivariée, seuls la réponse morphologique optimale ( $p=0,001$ ) et un taux d'ACE initial inférieur à 200ng/ml ( $p=0,004$ ) ressortaient comme facteurs prédictifs indépendants de l'amélioration de la survie globale. Les critères RECIST n'apparaissaient pas comme significatifs ( $p=0,378$ ).

## **6.3 Objectifs secondaires**

### **6.3.1 Survie sans progression**

La médiane de survie sans progression était de 9,92 mois [7,41-12,43] dans notre population. Selon l'évaluation par RECIST, elle était de 13,1 mois [6,12-20,09] pour les répondeurs partiels, de 9,88 mois [6,17-13,60] en cas de maladie stable et de 3,87 mois [1,18-6,57] en cas de progression (Figure 4a ;  $p=0,80$ ). Les patients répondeurs présentaient une médiane de survie sans progression de 13,109 mois [6,12-20,09] contre 9,101 mois [7,351-10,850] pour les patients non répondeurs (Figure 4a ;  $p=0,96$ ).

La médiane de survie sans progression pour les critères morphologiques étaient les suivantes : 24,41 mois [17,04-31,78] si réponse optimale ; 7,85 mois [4,29-11,42] si réponse incomplète ; 9,23 mois [8,02-10,45] pour les malades stables et 3,87 mois [1,46-6,29] en cas de progression (Figure 4b ;  $p < 0,001$ ). Concernant les répondeurs optimaux la médiane était de 24,41 mois [17,04-31,78] contre 8,31 mois [6,97-9,65] pour les non répondeurs (Figure 4b ;  $p < 0,001$ ).

Le tableau 5 présente les résultats des analyses univariée et multivariée réalisées. Seule une réponse optimale morphologique était prédictive de manière indépendante de la survie sans progression ( $p=0,003$ ). De nouveau, les critères RECIST n'apparaissent pas comme statistiquement significatifs ( $p=0,220$ ).

### **6.3.2 Corrélation à la réponse clinique**

Après 2 à 3 mois de traitement, 18 patients (26,5%) présentaient une régression des signes cliniques, 42 patients (61,8%) restaient stables et 8 (11,8%) étaient en progression. Il n'existait pas de concordance fiable entre la présence d'une réponse clinique évaluée par le clinicien en consultation et la réponse suivant les critères RECIST ( $kappa=0,406$ ) et morphologiques ( $kappa=0,115$ ).

### **6.3.3 Reproductibilité inter observateur**

La concordance générale entre les trois relectures était globalement bonne avec un ICC=0,874 pour les critères RECIST et ICC=0,695 pour les critères morphologiques. Concernant les seuls critères morphologiques, entre les radiologues 1 et 2 ICC=0,644 avec discordance pour 25 patients dont 14 classés stables par le radiologue 2 mais en réponse partielle ou complète par le radiologue 1 ( $p=0,029$ ) ; entre le radiologue 2 et le clinicien ICC=0,675 avec discordance sur

22 patients dont 13 classés stables par le radiologue 2 mais en réponse par le clinicien ( $p=0,034$ ) ; entre le radiologue 1 et le clinicien  $ICC=0,786$  avec discordance pour 20 patients avec également tendance à la sous-estimation pour 7 patients classés stables par le clinicien et en réponse par le radiologue 1 ( $p=0,840$ ).

#### **6.3.4 Reproductibilité inter observateur selon la taille**

Quarante-neuf patients (72,1%) avaient un plus grand diamètre de la plus grosse lésion supérieur ou égal à 25mm au premier scanner d'évaluation. La reproductibilité inter observateurs était bonne concernant les critères RECIST avec un  $ICC=0,877$  pour un diamètre supérieur ou égal à 25mm et  $ICC=0,864$  pour un diamètre de 10-25mm. Pour les critères morphologiques, respectivement  $ICC=0,757$  et  $ICC=0,571$ . En comparant les radiologues 1 et 2 pour les mêmes sous-groupes  $ICC=0,697$  et  $ICC=0,553$ ; le radiologue 2 et le clinicien :  $ICC=0,722$  et  $ICC=0,567$  ; le radiologue 1 et le clinicien :  $ICC=0,861$  et  $ICC=0,644$ . Seule l'évaluation du radiologue 2 pour les lésions de 10-25mm comparée à celle du radiologue 1 présentait une discordance significative ( $p=0,045$ ) avec une même tendance à la sous-estimation que précédemment.

#### **6.3.5 Comparaison colon droit et colon gauche**

Il n'existait dans notre étude aucune différence significative en survie globale entre les tumeurs du colon droit avec une médiane de survie de 25,19 mois [18,06-32,34] et du colon gauche avec 18,76 mois [13,62-23,90] ( $p=0,382$ , tableau 4), ou en survie sans progression : 12,55 mois [8,14-16,97] contre 9,23 mois [7,08-11,39] ( $p=0,558$ , tableau 5).

## **4. DISCUSSION**

La population choisie pour notre étude est celle de patients atteints d'un cancer colorectal de stade IV (11) non opérables d'emblée de leurs métastases hépatiques. La chimiothérapie est donc intégrée à un ensemble de soins de support, dont le but est d'améliorer la qualité de vie du patient et de prolonger la survie. Notre population est étudiée de manière rétrospective depuis 2009, et comprend notamment une proportion importante de patient RAS-sauvage (26,9%) traités en première ligne métastatique par bevacizumab. Ceci est expliqué par l'absence de connaissance avant 2006 de l'importance de la détermination du statut mutationnel de l'exon 2 du gène KRAS (12,13) et avant 2013 de celle des exons 3 et 4 du gène KRAS, ainsi que de NRAS (14), et donc de l'absence d'un traitement par anti-EGFR en première ligne, comme le

préconisent les recommandations actuelles pour les patients non mutés (15). On remarque également l'absence de différence de survie globale entre les patients suivis pour une lésion primitive du colon droit ou gauche. Ceci est probablement expliqué par la petite taille de l'échantillon, ne permettant pas de mettre en évidence une différence significative, ainsi que par la présence dans notre population d'un nombre conséquent de patients non muté sur le gène RAS. Certains patients (17,6%) ont également pu, secondairement, bénéficier de la résection d'une ou plusieurs métastases hépatiques, témoignant de la difficulté à estimer initialement de manière définitive la non résécabilité des lésions hépatiques et de l'importance d'évaluer au mieux leur réponse sous traitement.

Dans un tissu sain, l'angiogénèse, c'est-à-dire le phénomène physique permettant la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants, résulte de l'équilibre local des signaux pro-angiogéniques (le *vascular endothelial growth factor* de type A ou VEGF-A étant l'un des plus importants, avec d'autres facteurs de croissance comme le *transforming grow factor* ou TGF  $\alpha$  et  $\beta$ , le *tumor necrosis factor* ou TNF  $\alpha$ , ainsi que d'autres interleukines ou protéases) et anti-angiogénique (interféron  $\alpha$  et  $\beta$ , thrombospondine, semaphorine). Dans un tissu tumoral, de nombreux changements génétiques et épigénétiques conduisent à un déséquilibre de cette balance en faveur de la néo-vascularisation, avec la création de nombreux vaisseaux anormaux (augmentation de la perméabilité interstitielle, circulation intermittente, modification du débit sanguin et création de shunt vasculaires). Cet environnement propre à la tumeur lui permet une résistance aux drogues systémiques thérapeutiques en partie grâce à l'inflammation locale et l'hypoxie induite (16,17). La néo-vascularisation est donc un élément indispensable dans la croissance des tumeurs et constitue la cible du bevacizumab, agent de biothérapie le plus ancien utilisé depuis 2004 dans la lutte anti-tumorale. Cet anticorps monoclonal de type IgG1 inhibe l'action du VEGF-A en empêchant sa liaison aux récepteurs membranaires VEGFR1 et 2 (*vascular endothelial growth factor receptor*). Son action sur cette vascularisation anarchique, en permettant un remodelage vasculaire et en réduisant l'hypoxie de l'environnement tumoral, potentialise l'effet d'un traitement adjuvant par chimio-, radio- voire immunothérapie (17). Bien que son évaluation en monothérapie se soit avérée décevante, son association aux protocoles de chimiothérapie a permis d'améliorer les résultats de ces derniers dans plusieurs études randomisées : amélioration de la survie sans progression en association à l'irinotecan (18) mais également de la survie globale en association à l'oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX) (19). L'apport des anti-angiogéniques ne repose donc pas sur un effet cytotoxique tissulaire, mais plutôt sur une modification de l'environnement tumoral et l'induction d'une nécrose tumorale,

entraînant la stabilisation en taille des lésions le plus souvent. Pour cela, l'évaluation radiologique des tumeurs bénéficiant de ces traitements ne peut prendre en compte uniquement les variations de taille, mais doit également évaluer le remodelage induit.

Bien que les critères RECIST à l'origine n'aient été validés en 2000 puis révisés en 2009 (20) que pour permettre une évaluation objective dans les études cliniques, ils sont aujourd'hui utilisés en pratique courante dans le suivi de nombreuses néoplasies solides hors essai. Wilson et al. (21) ont récemment étudié la vision et l'utilisation qu'avaient les cliniciens de ces critères, dans une étude multicentrique menée sur 99 gynéco-obstétriciens hospitaliers de 13 pays différents. La connaissance des critères s'avère bonne pour 65% d'entre eux, avec une utilisation à la fois par le radiologue et par le clinicien dans 58% des cas, et 40% uniquement par l'un des deux. L'étude rapporte également que 68% des utilisateurs estiment que les critères RECIST améliorent l'objectivité de l'évaluation au quotidien, mais 81% les remettent en question de manière ponctuelle. Les auteurs insistent sur l'importance de l'évaluation clinique et de sa prise en compte dans la décision thérapeutique, spécialement pour les patients stables selon RECIST mais dans les extrêmes, en présentant par exemple une augmentation ou diminution symptomatique des lésions à l'imagerie de 19%, une augmentation de 21% d'une lésion cible asymptomatique.

Il est donc admis que dans certaines situations les critères RECIST ne suffisent pas, ou ne reflètent pas au plus près la réalité de l'effet d'un traitement sur la maladie tumorale et l'évolution de cette dernière. Plusieurs études rapportent par ailleurs une absence de corrélation à la survie globale et à la survie sans progression pour une population de patients métastatiques d'un cancer colorectal (6,9,22). A l'inverse, de nouveaux critères dits morphologiques décrits en 2009 par Chun et al (9), ont démontré une meilleure sensibilité pour prédire à la fois une réponse histologique majeure ou complète chez un groupe de 50 patients ayant secondairement bénéficié d'une résection hépatique, mais également une meilleure corrélation à la survie globale pour une population de 82 patients atteints d'un cancer colorectal de stade IV. Une autre étude rétrospective récente conduite par Yoshita et al (22) a également évalué ces mêmes critères sur une population de patients métastatiques hépatiques non opérables bénéficiant d'une chimiothérapie en association ou non au bevacizumab. Une réponse optimale morphologique était prédictive de l'amélioration de survie sans progression en analyse multi variée et supérieure aux critères RECIST 1.1. Nos résultats rejoignent les leurs, les critères morphologiques étant prédictifs d'une meilleure survie globale et sans progression en cas de

réponse dite optimale. Dans notre travail à nouveau, les critères RECIST n'apparaissent pas comme un facteur significativement prédictif. Toutes ces études, ainsi que la nôtre, sont cependant rétrospectives, et ces critères demandent encore à être validés à plus grande échelle par une étude multicentrique internationale prospective.

Ensuite, la corrélation inter observateur dans notre travail est également bonne. Discrètement moindre pour l'évaluation morphologique en comparaison des critères RECIST, mais comparable à l'étude de Chun YS et al (9): coefficient kappa de 0,68 [IC 95% : 0,51-0,85] à 0,78 [IC 95% : 0,63-0,93] pour trois radiologues de 2, 15 et 20 ans d'expérience. On remarque également une différence significative entre l'interprétation du radiologue 2 et les deux autres relecteurs, avec une tendance à la sous-estimation de la réponse morphologique. Ceci peut expliquer le coefficient de corrélation observé pour les critères morphologiques, inférieur à celui du RECIST bien qu'acceptable. Il faut noter que dans notre travail, il n'y a pas eu de confrontation ou d'apprentissage commun des critères, aucune des relectures n'ayant été modifiée par relecture en commun et accord sur certains points litigieux. Et afin de ne pas modifier les résultats par un trop grand nombre de consensus, qui biaiserait l'évaluation de la reproductibilité, aucune des relectures n'a été modifiée. En pratique clinique quotidienne en revanche, en cas de doute ou de difficulté d'interprétation, il semble logique de prendre l'avis d'un ou plusieurs confrères et ainsi d'augmenter la valeur et la sûreté de l'interprétation rendue. Cette reproductibilité semble d'ailleurs s'améliorer encore pour les lésions hépatiques dont le plus grand diamètre est supérieur à 25mm. Le coefficient de corrélation dans notre étude s'abaisse fortement pour les lésions de petite taille et s'améliore nettement pour les lésions supérieures à 25 mm, rejoignant les performances du RECIST. Ceci peut être expliqué en partie par la nécessité d'estimer la réponse en fonction de la réponse majoritaire, plus facile à observer pour des lésions de grande taille. La prise de contraste annulaire et le caractère hétérogène d'une lésion sont en effet très difficiles à évaluer sur une petite surface (Figures 5 et 6). Les critères morphologiques se basant sur des données subjectives sans données numériques de mesure au contraire de RECIST, il est d'autant plus important de rechercher et d'identifier les facteurs pouvant limiter la reproductibilité de ces derniers.

La proposition de nouveaux critères morphologiques prenant en compte l'aspect métabolique des variations tumorales sous anti-angiogénique, est donc intéressante. L'analyse morphologique permet d'une part de renforcer une impression favorable chez les répondeurs

partiels selon RECIST. Elle permet également de trancher dans le sens d'une réponse pour des patients étiquetés stables qui bénéficient du traitement sans variation de taille.

Une des limites qui peut leur être cependant reprochée est de n'évaluer que les lésions secondaires hépatiques. Il n'a été observé aucune réponse discordante dans aucune des deux études précédemment citées (9,22), ni la nôtre, entre l'évolution de la maladie purement hépatique et celle en prenant en compte les éventuelles autres lésions associées. Une autre critique possible est de mal définir la progression. Là aussi, aucune différence n'a été observée, et tous les patients qui progressaient selon les critères morphologiques progressaient également selon RECIST. Cependant la progression morphologique était dans notre étude définie par l'apparition de nouvelles lésions ou le passage d'un groupe 1/2 à un groupe 3 ou d'un groupe 1 à un groupe 2, recoupant en partie la définition du RECIST.

En revanche, l'évaluation morphologique permet d'identifier certains patients étiquetés en progression selon RECIST mais en réponse complète (n=1, dans notre étude), incomplète (n=1) ou stable (n=1) selon ces nouveaux critères. Il est important chez ces derniers de s'assurer de l'absence d'une pseudo progression induite par un état inflammatoire (se manifestant par une augmentation de taille), masquant une réelle réponse au traitement. Chez les patients stables ou en réponse partielle selon RECIST, mais en réponse morphologique optimale (n=5 et n=11) ou incomplète (n=11 et n=6), une réévaluation précoce permettrait de suivre une potentielle réponse plus complète encore, y compris en taille. Ces patients pourraient alors bénéficier d'une intensification de traitement et pourquoi pas accéder à un traitement curateur pour certains, selon les caractéristiques tumorales.

Pour les patients stables morphologiquement mais en réponse partielle selon RECIST, avec des lésions de taille suffisante pour une évaluation correcte, une réévaluation attentive à 6 mois de traitement est nécessaire, afin de confirmer ou non une réponse au bevacizumab. En effet, la réponse en taille peut être due à l'action de la chimiothérapie sans bénéfice de l'anti angiogénique, n'induisant pas le remodelage caractéristique.

Il semble donc particulièrement intéressant d'associer les deux critères, et d'utiliser tout particulièrement l'évaluation morphologique en cas de réponse partielle ou de stabilité selon RECIST, afin de pister plus précocement la réponse au traitement.

Malheureusement, si ces critères semblent suffisamment aisés à manier, à apprendre et à mettre en œuvre au quotidien, ils ne reposent que sur une évaluation subjective du radiologue. Leur amélioration pourrait être obtenue par une mesure de densité tumorale, inspirée des critères décrits par Choi dans l'évaluation des tumeurs stromales gastro intestinales (GIST) (23), des



carcinomes hépato-cellulaires, des tumeurs neuro endocrines mais également des métastases de cancer colorectal traitées par radiofréquence hépatique (24). Cependant, cette méthode nécessite de prendre une « Région of Interest » la plus large possible pour la mesure de densité, le logiciel de calcul effectuant une moyenne pixel par pixel et ne prenant alors pas en compte l'hétérogénéité tumorale fréquente dans notre population.

Le scanner bi-énergie quant à lui, permet de réduire l'exposition aux rayonnements en obtenant une haute résolution d'image via deux sources distinctes d'émission (émettant chacune sur deux spectres d'énergie différents) (25). Cette technique pourrait également être un apport majeur dans l'évaluation morphologique de la réponse aux anti-angiogéniques, en apportant une objectivité qui fait défaut, ce d'autant plus que l'évaluation morphologique implique la multiplication des séquences d'acquisition aux différents temps vasculaires, et donc l'irradiation des patients.

Enfin, on peut citer les nombreuses autres possibilités d'évaluation par imagerie ne relevant pas du scanner. Chez un patient qui apparait potentiellement résecable (d'emblée, ou après une chimiothérapie première) il est indispensable de compléter le bilan par d'autres examens, au premier rang desquels se place l'IRM. L'avantage principal de ce dernier est le meilleur taux de détection des lésions (26), rendu possible par la multiplication des séquences d'acquisition non irradiantes et l'injection d'un produit de contraste. Malheureusement, la mise en œuvre pour tous les patients reste difficile, l'évaluation pulmonaire étant encore peu fiable et l'imagerie « corps entier » compliquée.

Il existe une autre possibilité séduisante et plus récente : l'imagerie fonctionnelle, capable d'explorer la vascularisation, sa structure et ses variations au cours du temps. Les techniques que nous allons détailler ne font pas l'objet à ce jour d'une utilisation en routine clinique, principalement pour des raisons de disponibilité et de contrainte de mise en œuvre. En premier lieu, l'imagerie de perfusion autrement appelée DCE pour Dynamic-Contrast-Enhanced, pouvant s'appliquer après injection d'un produit de contraste spécifique à l'IRM (chélates de gadolinium) mais également au scanner (composé iodé) et à l'échographie (« microbulles »). Après acquisition répétée sur une zone d'intérêt et analyse des courbes de rehaussement, ces techniques permettent de suivre au sein d'une zone définie les variations de perméabilité vasculaire, le volume des espaces extracellulaire et extravasculaire, le rehaussement, et la densité microvasculaire, se révélant des biomarqueurs précoces très utiles dans le suivi des lésions sous anti-angiogéniques (27–29). Cependant, ces méthodes restent à valider à grande

échelle, afin de déterminer des seuils de progression ou de réponse et de standardiser la technique pour la rendre plus accessible.

L'imagerie de diffusion permet quant à elle, grâce à l'IRM, d'étudier les variations de structure tissulaire et des mouvements microscopiques moléculaires. L'étude des variations de l'ADC ou Apparent Diffusion Coefficient permet de différencier les tissus présentant une bonne réponse (augmentation de l'ADC) ou non (30,31). Ce type d'imagerie permet également de prédire la réponse d'un tissu au traitement, celle-ci étant moindre pour un ADC élevé, témoins de la présence de nécrose et de l'hypoxie pouvant induire la chimiorésistance. Même si cette méthode reste encore à valider, elle reste une perspective prometteuse dans l'évaluation pré-thérapeutique et la personnalisation future des protocoles proposés à chaque patient (32).

Ensuite le TEP scanner, en standardisant la fixation d'un traceur, le  $^{18}\text{F}$ FDG (ou d'un autre traceur plus spécifique d'un autre type tumoral), dans la tumeur, avec une donnée de SUV (Standard Uptake Value), reflète l'activité métabolique de cette dernière. En 2009, ont été proposés les critères PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumor) (33) associant une évaluation morphologique et métabolique et proposant des bases pour une évaluation globale. Quelques travaux ont également proposé d'y associer une surveillance du taux de cellules tumorales circulantes précoce entre 4 et 6 semaines (34). Ces techniques sont là aussi limitées par les mêmes restrictions d'accès, et demandent encore une validation à plus grande échelle.

Enfin, les études préliminaires de textures sur les scanners standards de surveillance semblent également prometteuses, et particulièrement sous bevacizumab. En effet, en sélectionnant l'ensemble des lésions hépatiques visibles sur chacun des scanners de suivi et en analysant informatiquement leur texture à partir de paramètres que sont l'uniformité et l'entropie, il semblerait possible de monitorer la réponse à la chimiothérapie (35).

On peut donc relever l'avantage des méthodes intermédiaires développées précédemment, bénéficiant de la facilité d'exécution du scanner, de sa grande accessibilité et de son moindre coût, en y associant d'autres méthodes d'évaluation afin de compléter l'évaluation uniquement métrique des critères RECIST. C'est dans ce cadre que s'inscrivent notre étude et celles qui l'ont précédées, ainsi que celles proposant des critères alternatifs dans le suivi des GIST et des tumeurs neuro endocrines développés par Choi par exemple, ou encore des critères mRECIST (RECIST modifié) dans le cancer hépato cellulaire (23,36).

## **5. CONCLUSION**

En conclusion, une réponse optimale selon les critères morphologiques décrits en 2009 par Chun et al était prédictive de la survie globale et la survie sans progression chez les patients sous chimiothérapie de première ligne en association au bevacizumab pour un cancer colorectal avec métastases hépatiques. Ils sont en cela supérieurs aux critères RECIST. Leur reproductibilité inter observateur semble bonne, et particulièrement pour des lésions de diamètre supérieur à 25mm. Ces critères apportent un complément d'information indispensable mais pourraient toutefois être améliorés afin d'augmenter leur objectivité, dans l'attente d'une standardisation de l'imagerie fonctionnelle qui reste à ce jour peu accessible en pratique quotidienne. Il semble actuellement d'autant plus important de développer d'autres voies d'évaluation plus spécifiques complétant les critères RECIST, devant l'essor récent des biothérapies et de l'immunothérapie, dont les effets ne sont là aussi pas uniquement cytotoxiques, mais induisent nombre de modifications intra tumorales difficilement évaluées à ce jour.

## **6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012/Tumeurs solides. InVS; 2013.
2. Ribassin-Majed L, Le-Teuff G, Hill C. [The frequency of cancer in France: Most recent data and trends]. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2017;104(1):20-9.
3. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9.
4. Eisinger F, Pivot X, Greillier L, Couraud S, Cortot AB, Touboul C, et al. [Cancer screening in France: 10 years of analysis of behaviours by the EDIFICE surveys]. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2017;104(3):258-66.
5. Phelip J, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, et al. Cancer colorectal métastatique [Internet]. 2016 juin. (Thésaurus National de Cancérologie Digestive). Disponible sur: <http://www.tncd.org>
6. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2008;26(2):183-9.
7. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2014;32(21):2240-7.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
9. Chun YS, Vauthey J-N, 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*. 2 déc 2009;302(21):2338-44.
10. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 10 oct 2016;
11. Edge SBB D, Compton C, Fritz A, Green F, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New york; 2010. (Springer).

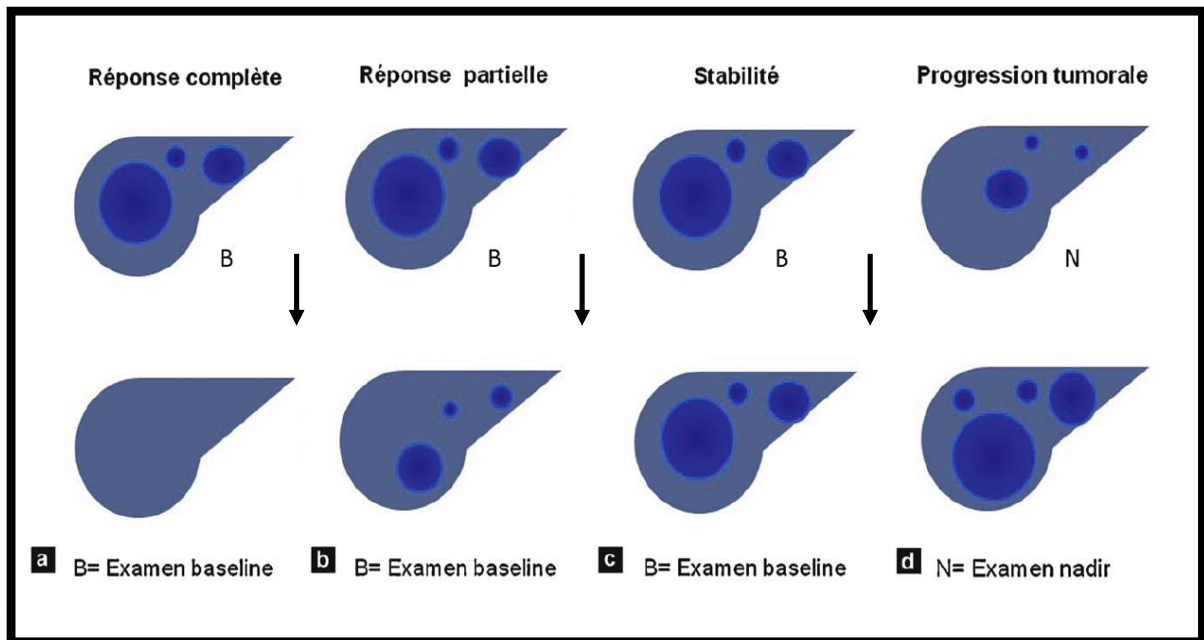
12. Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile J-F, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 15 avr 2006;66(8):3992-5.
13. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer.* 23 avr 2007;96(8):1166-9.
14. Heinemann V. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3. A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer patients. Abst. 17 présenté à: ESMO; 2013.
15. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2014;15(10):1065-75.
16. Esmelin J, Graillot A. Détection de la vascularisation tumorale en Imagerie RMN [Projet DESS « THB »]. Université de Technologie de Compiègne; 2004.
17. Jain RK, Carmeliet P. SnapShot: Tumor angiogenesis. *Cell.* 8 juin 2012;149(6):1408-1408.e1.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 3 juin 2004;350(23):2335-42.
19. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2008;26(12):2013-9.
20. 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 Oxf Engl 1990.* janv 2009;45(2):228-47.
21. Wilson MK, Friedlander ML, Lheureux S, Small W, Poveda A, Pujade-Lauraine E, et al. Resisting RECIST-Uniformity Versus Clinical Validity. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 7 juill 2017;
22. Yoshita H, Hosokawa A, Ueda A, Ando T, Kajiura S, Kato H, et al. Predictive value of optimal morphologic response to first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Digestion.* 2014;89(1):43-8.
23. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2007;25(13):1753-9.

24. Shady W, Sotirchos VS, Do RK, Pandit-Taskar N, Carrasquillo JA, Gonen M, et al. Surrogate Imaging Biomarkers of Response of Colorectal Liver Metastases After Salvage Radioembolization Using 90Y-Loaded Resin Microspheres. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2016;207(3):661-70.
25. Pietrantonio F, Orlandi A, Inno A, Da Prat V, Spada D, Iaculli A, et al. Bevacizumab-based neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer liver metastases: Pitfalls and helpful tricks in a review for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2015;95(3):272-81.
26. Kim HJ, Lee SS, Byun JH, Kim JC, Yu CS, Park SH, et al. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques. *Radiology.* mars 2015;274(3):712-22.
27. Coenegrachts K, Bols A, Haspeslagh M, Rigauts H. Prediction and monitoring of treatment effect using T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in colorectal liver metastases: potential of whole tumour ROI and selective ROI analysis. *Eur J Radiol.* déc 2012;81(12):3870-6.
28. Lambrechts D, Lenz H-J, de Haas S, Carmeliet P, Scherer SJ. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2013;31(9):1219-30.
29. Iagaru A, Gambhir SS. Imaging tumor angiogenesis: the road to clinical utility. *AJR Am J Roentgenol.* août 2013;201(2):W183-191.
30. Wagner M, Ronot M, Doblaz S, Giraudeau C, Van Beers B, Belghiti J, et al. Assessment of the residual tumour of colorectal liver metastases after chemotherapy: diffusion-weighted MR magnetic resonance imaging in the peripheral and entire tumour. *Eur Radiol.* janv 2016;26(1):206-15.
31. Chiaradia M, Baranes L, Van Nhieu JT, Vignaud A, Laurent A, Decaens T, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging of colorectal liver metastases: are we only looking at tumor necrosis? *J Magn Reson Imaging JMRI.* févr 2014;39(2):317-25.
32. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI.* juill 2010;32(1):2-16.
33. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mai 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
34. Ma B, King AD, Leung L, Wang K, Poon A, Ho WM, et al. Identifying an early indicator of drug efficacy in patients with metastatic colorectal cancer - a prospective evaluation of circulating tumor cells, 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and the RECIST criteria. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 30 mars 2017;

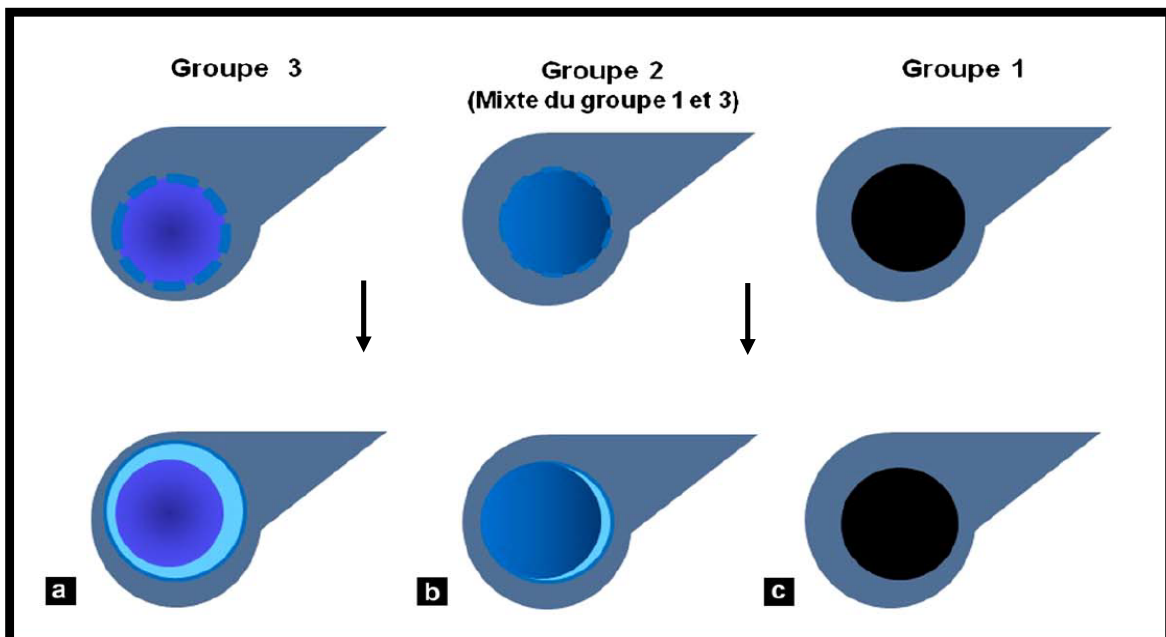
35. Rao S-X, Lambregts DM, Schnerr RS, Beckers RC, Maas M, Albarello F, et al. CT texture analysis in colorectal liver metastases: A better way than size and volume measurements to assess response to chemotherapy? *United Eur Gastroenterol J.* avr 2016;4(2):257-63.
36. Delumeau S, Lebigot J, Ridereau-Zins C, Bouvier A, Boursier J, Aubé C. [Imaging features and evaluation of liver lesions after non-surgical therapy]. *J Radiol.* août 2011;92(7-8):632-58.

## 7. ANNEXES

**Figure 1.** Critères RECIST 1.1. Réponse complète : disparition de la totalité des lésions (a). Réponse partielle : diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles par rapport à l'examen de référence (b). Stabilité tumorale : critères situés entre ceux de la réponse partielle et la progression tumorale (c). Progression tumorale : augmentation absolue de 5mm ou d'au moins 20% de la plus petite somme des diamètres des lésions cibles obtenue sous traitement (nadir), apparition d'une ou plusieurs lésions ou augmentation indiscutable des lésions cibles (d).



**Figure 2.** Critères morphologiques selon Chun. Groupe 3 : lésion de densité hétérogène avec une interface avec le foie sain épaisse et mal définie. Une prise de contraste annulaire peut être présente (a). Groupe 2 : mixte des groupes 1 et 3 (b). Groupe 1 : lésion hypodense et homogène avec une interface avec le foie sain nette et bien définie, disparition de la prise de contraste annulaire (c).





**Figure 3.** Aspect morphologique des métastases hépatiques selon Chun. Groupe 3 (a), groupe 2 (b), groupe 1 (c).



**Tableau 1.** Echelle de *Performans Status* selon l’OMS

Activité	Score
Capable d’une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps.	2
Capable de mener quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.	4

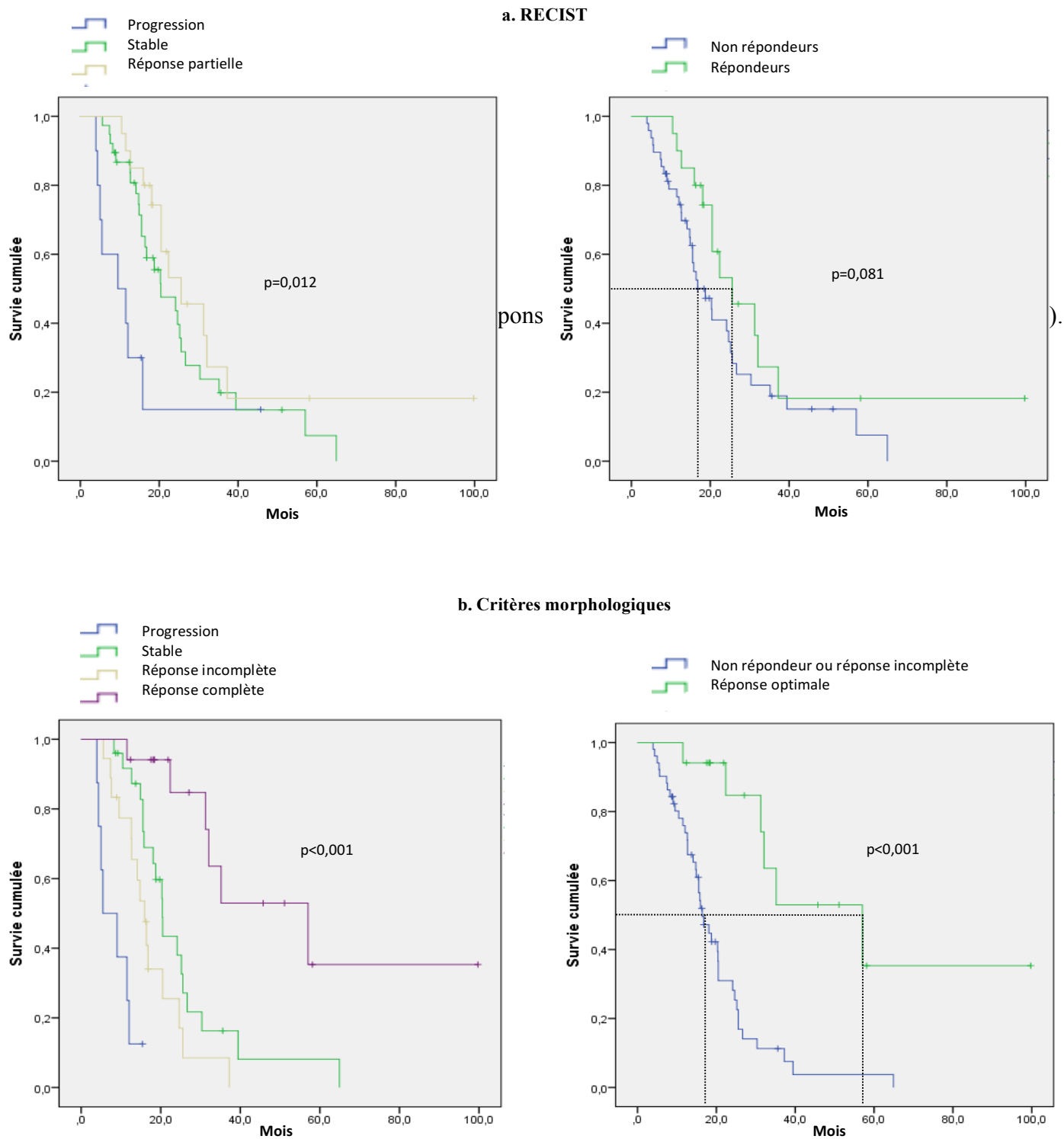
**Tableau 2.** Caractéristiques de la population

Critère	Patients, n	%
Âge, années		
Moyen	65,5	
Médian	65,9	
Intervalle	24,7-86	
Sexe		
Homme	52	76,5
Femme	16	23,5
OMS		
0-1	61	89,7
>2	7	10,3
HTA	34	50
Tumeur primitive		
Colon	56	82,4
Droit	22	32,4
Gauche	34	50,0
Rectum	12	17,6
Nombre de métastases hépatiques		
1	16	23,5
2-4	22	32,4
>4	30	44,1
Stade T		
T1	1	1,5
T2	4	5,9
T3	30	44,1
T4	22	32,4
Stade N		
N0	11	19,3
N1	24	42,1
N2	22	38,6
Centre		
CHU Timone	49	72,1
CHU Nord	16	23,5
HIA Ste Anne	3	4,4
Mutation		
RAS	38	55,9
BRAF	6	8,8
Aucune	8	11,8
Status MSS/MSI		
MSS	21	30,9
MSI	2	2,9

**Tableau 3.** Répartition des patients selon la réponse aux différents critères radiologiques (radiologue 1).

		RECIST			
		Réponse partielle, n	Stable, n	Progression, n	TOTAL
Critères morphologiques	Réponse optimale, n	11	5	1	17
	Réponse incomplète, n	6	11	1	18
	Stable, n	3	22	1	26
	Progression, n	0	0	7	7
TOTAL		20	38	10	

**Figure 4.** Survie globale selon la réponse évaluée par les critères RECIST (a) et les critères morphologiques (b).



**Tableau 4.** Analyses univariée et multivariée de la survie globale

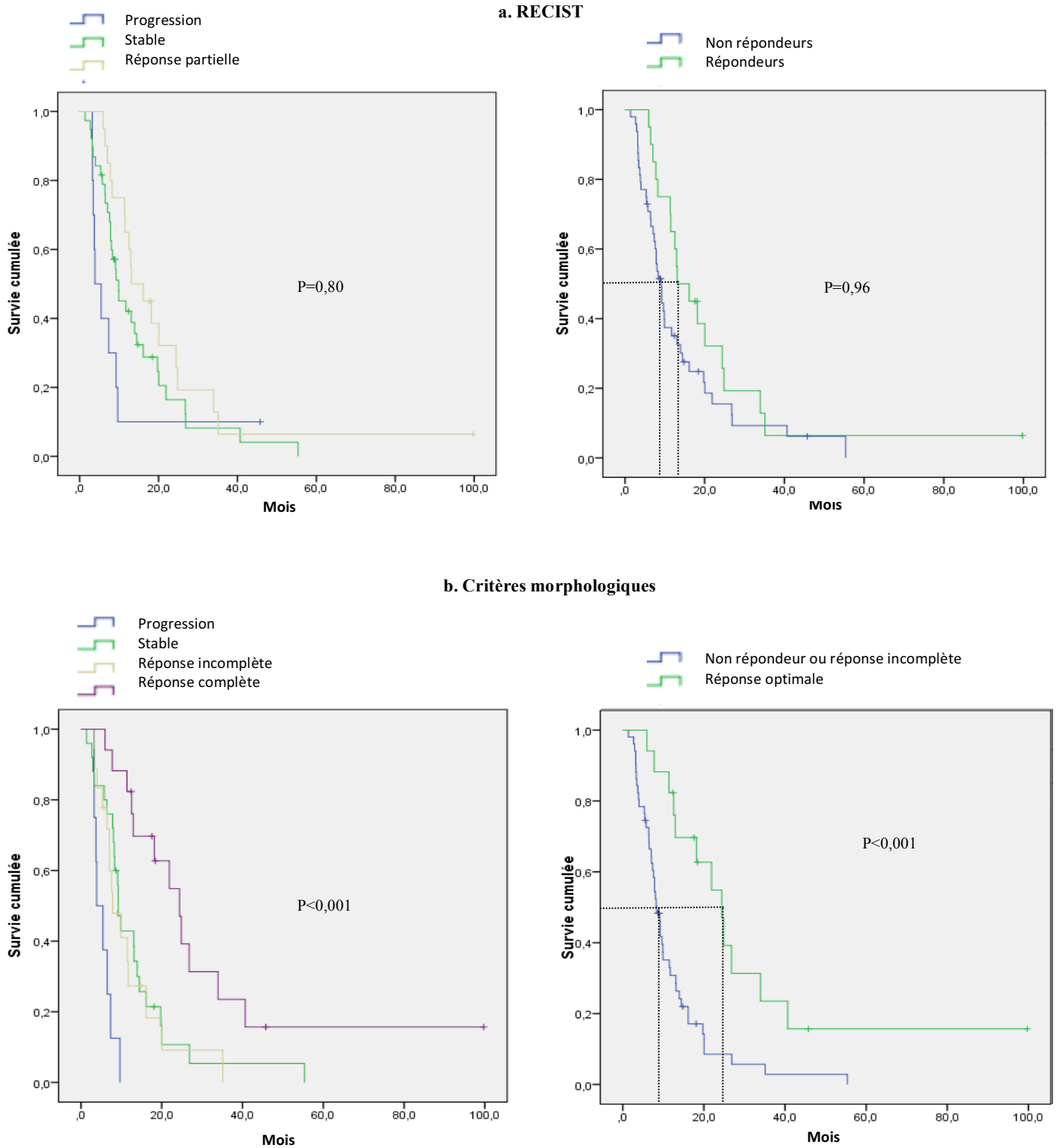
Facteurs	n	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		HR	IC à 95%	p	HR	IC à 95%	p
Sexe							
Femme	16	0,654	0,305-1,405	0,277			
Homme	52						
Âge							
>65 ans	40	0,794	0,446-1,413	0,433			
<65 ans	28						
OMS							
>1	7	1,096	0,431-2,783	0,848			
0-1	61						
Tumeur primitive							
Colon gauche	46	1,334	0,700-2,542	0,382	2,157	0,977-4,763	0,057
Colon droit	22						
Nombre de métastases hépatique							
1							
2-4	16	0,469	0,211-1,041	0,063	0,564	0,236-1,348	0,198
>4	22						
	30						
Stade T							
T4	22	2,404	1,254-4,608	0,008	1,656*	0,790-3,472	0,181
T1-T3	35						
ACE							
>200ng/mL	15	2,111	1,063-4,191	0,033	3,142**	1,438-6,864	0,004
<200ng/mL	49						
Hémoglobine							
>10g/dL	55	0,968	0,447-2,096	0,934			
<10g/dL	13						
Albumine							
>35g/L	33	0,941	0,519-1,704	0,841			
<35g/L	32						
IMC							
>20kg/m <sup>2</sup>	59	0,487	0,215-1,103	0,085			
<20kg/m <sup>2</sup>	9						
Réponse clinique							
Amélioration	18	0,825	0,417-1,633	0,582			
Stable/progression	50						
RECIST							
Répondeur	20	0,562	0,291-1,086	0,087	0,709	0,330-1,523	0,378
Non répondeur	48						
Critères morphologiques							
Optimal	17	0,187	0,078-0,449	<0,001	0,173	0,063-0,474	0,001
Incomplet/Non répondeur	51						

HR= Hazard Ratio ; IC= Intervalle de confiance

\* 11 données manquantes (ND) : HR (ND vs T1-T3) = 0,87 ; IC 95% [0,35-2,21] ; p=0,776

\*\* 4 données manquantes (ND) : HR (ND vs ACE <200) = 2,38 ; IC 95% [0,66-8,60] ; p=0,185

**Figure 5.** Survie sans progression selon la réponse évaluée par les critères RECIST (a) et les critères morphologiques (b).



**Tableau 5.** Analyses univariée et multivariée de la survie sans progression

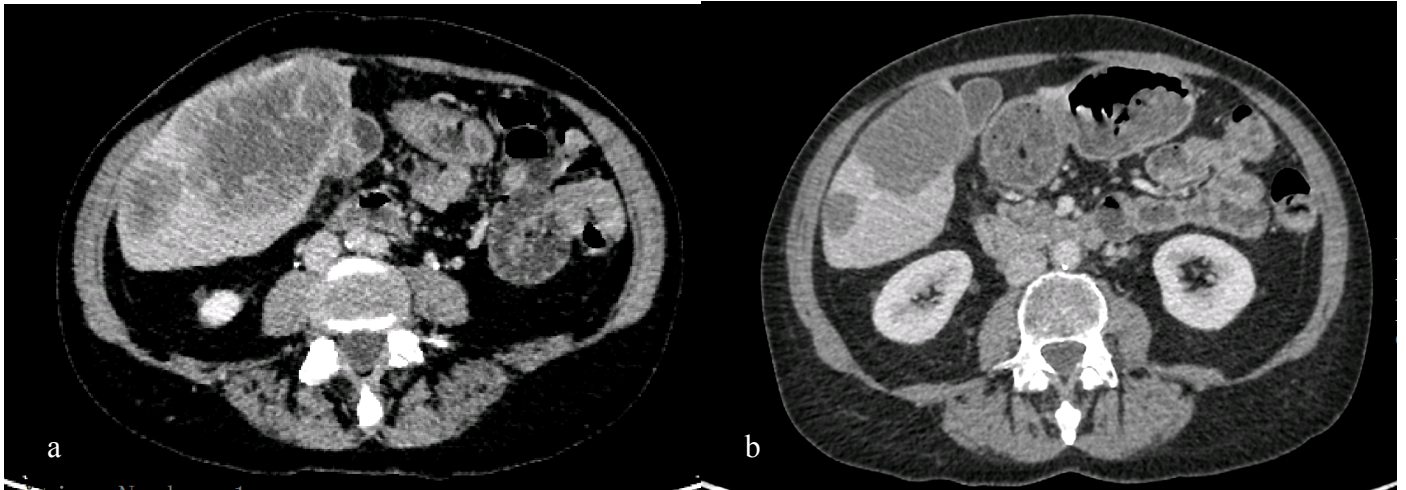
Facteurs	n	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Sexe							
Femme	16	0,802	0,438-1,469	0,475			
Homme	52						
Âge							
>65 ans	40	0,922	0,546-1,557	0,761			
<65 ans	28						
OMS							
>1	7	1,706	0,768-3,790	0,189			
0-1	61						
Tumeur primitive							
Colon gauche	46	1,186	0,670-2,101	0,558	1,419	0,740-2,720	0,292
Colon droit	22						
Nombre de métastases hépatique							
1							
2-4	16	0,829	0,399-1,719	0,613			
>4	22						
	30						
Stade T							
T4	22	1,709	0,926-3,157	0,087	1,044*	0,498-2,188	0,909
T1-T3	35						
ACE							
>200ng/mL	15	1,640	0,856-3,142	0,136	1,581**	0,770-3,245	0,212
<200ng/mL	49						
Hémoglobine							
>10g/dL	55	1,062	0,533-2,114	0,864			
<10g/dL	13						
Albumine							
>35g/L	33	0,892	0,523-1,522	0,675			
<35g/L	32						
IMC							
>20kg/m <sup>2</sup>	59	0,584	0,262-1,300	0,188			
<20kg/m <sup>2</sup>	9						
Réponse clinique							
Amélioration	18	0,961	0,535-1,728	0,895			
Stable/progression	50						
RECIST							
Répondeur	20	0,620	0,351-1,096	0,100	0,659	0,339-1,283	0,220
Non répondeur	48						
Critères morphologiques							
Optimal	17	0,321	0,167-0,619	0,001	0,325	0,154-0,688	0,003
Incomplet/Non répondeur	51						

HR= Hazard Ratio ; IC= Intervalle de confiance

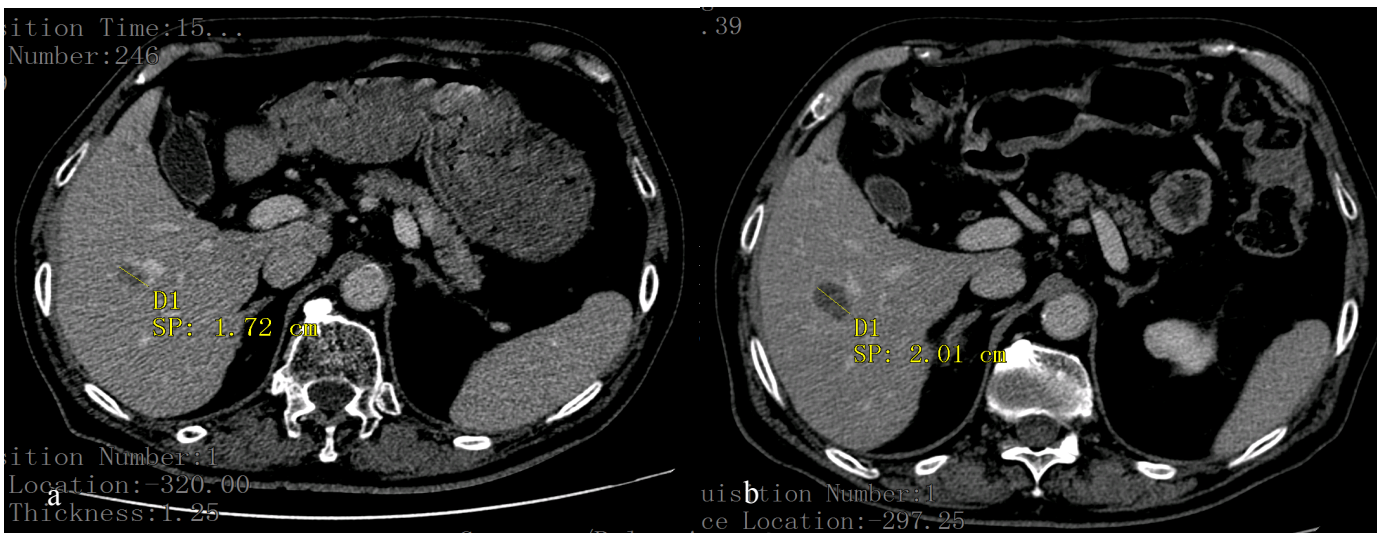
\* 11 données manquantes (ND) : HR (ND vs T1-T3) = 0,90 ; IC 95% [0,39-2,09] ; p=0,815

\*\* 4 données manquantes (ND) : HR (ND vs ACE <200) = 2,25 ; IC 95% [0,75-6,73] ; p=0,145

**Figure 6.** Réponse optimale selon les critères morphologiques. Homogénéisation de la densité tumorale, interface tumeur-foie sain plus nette, perte du rehaussement en anneau. Comparaison du scanner pré thérapeutique classé en groupe 3 (a), et celui à 3 mois de traitement classé en groupe 1 (b).



**Figure 7.** Illustration de la difficulté à classer les lésions de petite taille, selon les critères morphologiques. Comparaison du scanner pré thérapeutique classé en groupe 2 (a), et celui à 3 mois de traitement classé en groupe 1 (b) par le radiologue 1.





## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## **RESUME**

**Introduction** 40 à 60% des patients atteints d'un cancer colorectal présenteront des métastases, le plus souvent hépatiques. L'évaluation standardisée des patients fait appel aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) créés afin d'évaluer l'effet de traitements cytotoxiques, trouvant leur limite dans l'utilisation de traitements cytostatiques. Plusieurs études ont rapporté que des critères dits morphologiques étaient prédictifs d'une meilleure réponse au bevacizumab.

**Objectifs** Confronter la réponse morphologique à la survie globale de patients métastatiques hépatique d'un cancer colorectal bénéficiant d'une première ligne de chimiothérapie en association au bevacizumab. Evaluer la reproductibilité inter-observateurs de ces critères.

**Matériels et Méthodes** 68 patients ont été inclus de janvier 2009 à mai 2017 dans trois centres. Tous ont bénéficié de la réalisation d'un scanner d'évaluation à l'initiation puis à 3 mois de traitement. Deux radiologues et un clinicien ont relu ces scanners de manière indépendante et en aveugle. Ils ont classé les patients selon la réponse morphologique en réponse optimale, réponse incomplète, stabilité ou progression. La réponse selon les critères RECIST était également évaluée. Des estimations de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Une analyse multivariée a été réalisée, utilisant le modèle de Cox. La reproductibilité inter-observateurs a été estimée par un coefficient de corrélation intra classe (ICC).

**Résultats** La médiane de survie globale était de 20,5 mois. Elle était de 57,03 mois [intervalle de confiance à 95% : 26,05 ; 88,02] chez les patients en réponse morphologique optimale contre 16,42 mois [13,28 ; 19,58] chez les non répondeurs/répondeurs incomplets ( $p < 0,001$ ). Après évaluation par RECIST, elle était de 25,56 mois [14,40 ; 36,72] chez les patients répondeurs contre 18,76 mois [12,52 ; 25,00] chez les non répondeurs ( $p = 0,081$ ). En analyse multivariée, seuls la réponse morphologique optimale ( $p = 0,001$ ) et un taux d'ACE initial  $< 200 \text{ ng/ml}$  ( $p = 0,004$ ) apparaissaient comme facteurs prédictifs indépendants. La reproductibilité inter-observateurs était bonne avec un coefficient de corrélation intra-classe de 0,695.

**Conclusion** La réponse morphologique optimale était associée à la survie globale et en cela supérieure à la réponse selon RECIST. Les critères morphologiques apparaissaient comme statistiquement prédictifs de la survie globale, avec une bonne reproductibilité inter-observateurs.

**Mots clés :** Réponse morphologique, RECIST, cancer colorectal, bevacizumab, métastases hépatiques