

# La quête d'un marqueur de l'efficacité des traitements anti-angiogéniques (suite) : techniques d'imagerie

Bernard Lévy

Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière, Paris

<bernard.levy@inserm.fr>

La stratégie apparemment la plus simple pour évaluer l'effet d'un anti-angiogène sur la vascularisation tumorale consiste à utiliser une ou des techniques d'imagerie vasculaire pour apprécier le développement des néo-vaisseaux et leur éventuelle régression sous traitement. Cette stratégie a été une des premières à être testée, d'autant plus que les vaisseaux tumoraux sont bien identifiables, souvent dilatés, tortueux et que leurs divisions sont anormales, tant par leur nombre ou l'angle des branches artérielles avec leur artère d'origine que par l'existence de vaisseaux aveugles, en impasse. De plus, l'architecture habituelle (artères → artérioles → capillaires → veinules → veines) est perturbée ou absente au niveau de la vascularisation tumorale. Enfin, la perméabilité de ces vaisseaux est anormalement élevée, ce qui peut permettre de rechercher un paramètre fonctionnel de la vascularisation tumorale. Toute technique d'imagerie qui permettrait une évaluation de ces paramètres et qui serait non invasive, fiable, facile à mettre en œuvre et à répéter serait la bienvenue.

Une des premières applications de ce principe simple a été la mesure de la densité microvasculaire tumorale, appréciée dans

différents essais cliniques par l'étude microscopique de biopsies des tissus tumoraux [1]. La mesure par imagerie vasculaire des caractéristiques morphologiques des artères nourricières de la zone tumorale a permis d'apprécier l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique, essentiellement dans des études précliniques [2-4], mais également dans quelques études cliniques, en particulier dans une série de patients atteints de gliomes [5].

L'imagerie par résonance magnétique, la tomodynamométrie, la tomographie à émission de positons et les techniques ultrasonores sont les techniques d'imagerie vasculaire de référence. Ces techniques sont, en théorie et avec une sensibilité et une spécificité différentes, capables de mesurer le volume et le débit sanguin dans un territoire vasculaire, et d'apprécier la perméabilité vasculaire et la concentration locale en oxygène [6].

## Les techniques ultrasonores

Les techniques ultrasonores sont particulièrement intéressantes en raison de leur faible coût d'achat et d'utilisation, de la possibilité de faire les mesures au lit du malade, et de leur relative fiabilité entre

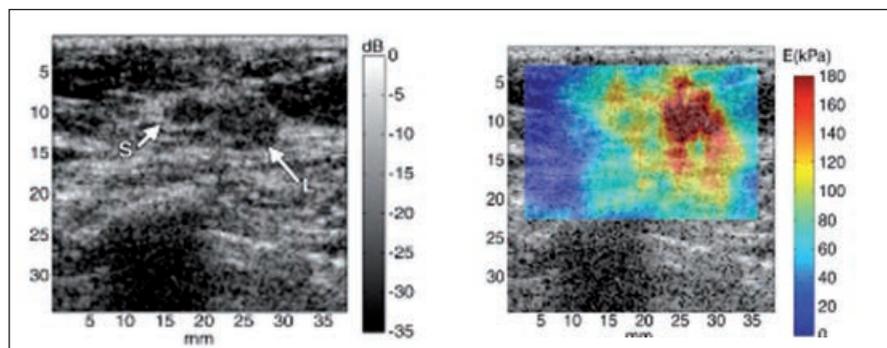
des mains très entraînées. Pour améliorer la qualité du signal et la sensibilité de la méthode, on utilise souvent des agents de contraste (microbilles d'albumine injectées en IV avant l'examen).

Une jeune équipe française dirigée par Tanter développe des concepts et des machines révolutionnaires d'imagerie ultrasonore ultrarapide et d'élastographie (mesure des caractéristiques mécaniques tissulaires). Ces techniques sont, pour l'instant, utilisées dans les tissus très accessibles, en priorité les tumeurs du sein, mais devraient s'étendre rapidement à d'autres territoires [7]. Elles permettent d'identifier les contours de la tumeur avec un contraste 1 000 à 10 000 fois supérieur à celui de l'échographie classique (figure 1). De plus, des débits sanguins quantitativement faibles peuvent être mesurés, par imagerie ultrasonore ultrarapide, avec une bonne précision topographique et quantitative.

D'autres techniques en cours de développement et de validation clinique utilisent des microbilles couplées à des anticorps qui ciblent les cellules endothéliales en cours de multiplication : les microbilles couplées à des anticorps dirigés contre les récepteurs du VEGF se fixent préférentiellement aux vaisseaux tumoraux [8, 9]. Toutes ces techniques doivent néanmoins être validées dans un environnement clinique avant une utilisation étendue à la pratique de routine en oncologie.

## L'IRM

L'IRM est également très largement utilisée dans les études précliniques et cliniques ; elle présente l'avantage de ne pas délivrer de rayons ionisants et donc de ne pas être iatrogène. Cette technique, qui permet de mesurer les modifications des propriétés vasculaires au cours de l'évolution, est cependant très coûteuse et son accès en milieu hospitalier n'est pas toujours facile, surtout si des examens d'IRM fonctionnelle (mesure de débits sanguins), longs en temps d'acquisition et en temps de calcul, sont demandés. L'IRM donne des informations, non seulement sur le débit sanguin tumoral et les modifications de taille de la tumeur, mais aussi sur la perméabilité des vaisseaux tumoraux [10]. Les techniques d'IRM ont permis de montrer, surtout dans des études précliniques, une normalisation de la taille des artères tumorales et de la perméabilité vasculaire après traitement par anti-VEGF.



**Figure 1.** Images d'échographie obtenues chez une femme de 61 ans déjà traitée pour un cancer du sein chez laquelle une récurrence est suspectée. À gauche : l'image d'échographie classique montre une masse hypo-échogène de 15 mm (L) à bords irréguliers, collée à la cicatrice de la tumorectomie antérieure (S). Cette lésion a été classée BI-RADS 4 par l'échographiste. À droite : l'image en élastographie de la même lésion montre une zone très rigide (module d'élasticité > 200 kPa) suggérant fortement une récurrence. La cicatrice est nettement visible (zone bleue ± 90 kPa) en haut et à gauche de la tumeur. L'élastographie permet de différencier ces deux images dont le contraste échographique standard est très similaire (d'après [11]).

Une des premières utilisations cliniques de l'IRM de contraste dynamique (DCE-MRI) a été celle d'une étude de phase I qui mesurait les variations de concentration tumorale d'un agent de contraste considéré comme un marqueur de la réponse à un inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase. Cette étude a montré une relation significative entre la diminution du contraste dans la tumeur et l'efficacité du traitement, suggérant que cette méthode pourrait être utilisée comme marqueur d'efficacité des anti-VEGF [11]. D'autres études ont confirmé une relation entre l'évolution du contraste des images tumorales et la réponse thérapeutique mais sans corrélation quantitative avec celle-ci [12, 13]. L'utilisation de paramètres radiologiques utilisés par tous serait d'une grande utilité pour la comparaison des résultats des différentes études. Le paramètre ( $K_{trans}$ ) qui quantifie le volume de produit de contraste transféré du plasma vers le compartiment extracellulaire pourrait être un candidat intéressant. L'utilisation de la DCE-MRI en clinique quotidienne doit encore attendre que la complexité et le prix des examens diminuent suffisamment [14].

## La tomographie par émission de positons (PET-scan)

La tomographie par émission de positons (PET-scan) permet de mesurer, avec une grande précision, les concentrations locales d'un traceur moléculaire marqué par un isotope à durée de vie brève [18]. C'est la technique d'imagerie la plus sensible qui permet d'accéder aux mécanismes moléculaires et donc à de multiples paramètres tumoraux en fonction du traceur utilisé [19] : les mesures de perfusion utilisent  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ , le  $^{15}\text{O-CO}$  ou enfin le  $^{11}\text{C-CO}$ . Le monoxyde de carbone se fixe à l'hémoglobine de manière stable et sert de marqueur du volume sanguin. Le  $^{18}\text{F-désoxyglucose}$  a été utilisé dans une étude de SSP de patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale recevant du bevacizumab ; la SSP était corrélée, dans cette étude, aux paramètres fonctionnels fournis par le PET-scan [20]. Cette relation n'a cependant pas été retrouvée dans d'autres essais utilisant les mêmes techniques [21, 22].

La  $^{18}\text{F-thymidine}$  a été utilisée pour suivre la prolifération de gliomes et a montré qu'il existait une relation entre les paramètres d'imagerie et la survie des patients [23]. Des études expérimentales proposent de nouvelles approches pour évaluer l'angiogénèse tumorale à partir de marqueurs vasculaires utilisés comme traceurs comme les récepteurs du VEGF, les métalloprotéinases (MMP) et les intégrines (références dans la revue [17]). Enfin, l'hypoxie tumorale est un marqueur d'un apport insuffisant d'oxygène à la tumeur par rapport à sa consommation métabolique ; la mesure de l'hypoxie tumorale peut donc être un marqueur vasculaire indirect. Une hypoxie tumorale profonde est souvent le signe d'une tumeur agressive à extension rapide et peu sensible aux traitements. À ce titre la mesure du contenu en oxygène, hétérogène dans la tumeur, est utilisée comme marqueur de pronostic et pour identifier les patients qui devront recevoir un traitement plus agressif. Plusieurs méthodes sont utilisées pour mesurer la pression partielle en oxygène ( $\text{pO}_2$ ) dans les tissus. La PET associée au  $^{18}\text{F-fluoromisonidazole}$  (FMISO), un radio-traceur sensible à la pression partielle d'oxygène, pourrait être la technique de référence [24]. Dans un travail récent, une équipe japonaise rapporte que le FMISO, détecté par PET-scan, est trouvé en plus grande quantité dans les glioblastomes multiformes que dans les formes moins graves [25]. On peut imaginer que ces techniques de mesure quantitative de l'hypoxie tissulaire puissent être des marqueurs indirects de l'activité anti-angiogénique d'un médicament.

## Conclusion

L'identification et la validation de biomarqueurs utilisant les techniques d'imagerie représentatives de l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique restent d'actualité, d'autant plus que ces biomarqueurs peuvent être utilisés pour influencer les décisions cliniques (doses, fréquence des cures, poursuite du traitement). Aucun marqueur, biologique, clinique ou radiologique n'a encore démontré, à lui seul, des qualités et une fiabilité (sensibilité et spécificité) suffisantes pour être considéré comme marqueur de référence. Il est plus que probable que l'association de différents paramètres, tissulaires, sanguins, cliniques ou obtenus par imagerie constituerait une solution idéale (ou tout au moins cliniquement acceptable). Un autre objectif important consiste à utiliser un ou des biomarqueurs pour évaluer l'apparition d'une résistance aux anti-angiogéniques, souvent liée à une conversion tumorale vers d'autres mécanismes de croissance insensibles au médicament utilisé.

## Conflits d'intérêts : conférences pour Roche.

**Références**

1. Michael A, et al. *Int J Cancer* 2010 ; 127 : 1251-8.
2. Li J, et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 1477-85.
3. Lee CG, et al. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 5565-70.
4. Hess C, et al. *Br J Cancer* 2001 ; 85 : 2010-6.
5. Batchelor TT, et al. *Cancer Cell* 2007 ; 11 : 83-95.
6. Miller JC, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 172-87.
7. Athanasiou A, et al. *Radiology* 2010 ; 256 : 297-303.
8. Willmann JK, et al. *Radiology* 2008 ; 248 : 936-44.
9. Deshpande N, et al. *Radiology* 2011 ; 258 : 804-11.
10. Morgan B. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 ; 8 : 517-27.
11. Morgan B, et al. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3955-64.
12. Liu G, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5464-73.
13. Stevenson JP, et al. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4428-38.
14. Li SP, et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011 ; 43 : 103-7.
15. Khan S, et al. *Eur J Radiol* 2011 ; Mar 8 [Epub ahead of print].
16. Bellomi M, et al. *Radiology* 2007 ; 244 : 486-93.
17. Ng CS, et al. *AJR* 2010 ; 194 : 166-71.
18. Hricak H, et al. *Radiology* 2011 ; 258 : 889-905.
19. Niu G, et al. *PET Clin* 2009 ; 4 : 17-38.
20. Prior JO, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 439-45.
21. Willlett CG, et al. *Nature Med* 2004 ; 10 : 145-7.
22. Bossi P, et al. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 5049-53.
23. Chen W, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4714-21.
24. Gaertner FC, et al. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 ; Jan 2 [Epub ahead of print].
25. Hirata K, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 ; Feb 4 [Epub ahead of print].