

# Contribution de l'imagerie à la compréhension de la maladie angiogénique : apport de la tomодensitométrie

Clarisse Dromain

Service de radiodiagnostic, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif  
<dromain@igr.fr>

L'angiogénèse tumorale joue un rôle majeur dans la croissance et la dissémination tumorales. Par ailleurs cette angiogénèse diffère des capillaires normaux. Elle est formée de vaisseaux immatures, tortueux et irréguliers responsables d'une perfusion peu efficace. Elle présente une fuite extravasculaire, notamment aux macromolécules, accrue et ne répond pas aux mécanismes habituels de régulation du flux sanguin [1].

Son étude est devenue une des problématiques principales de l'oncologie notamment depuis le développement des thérapies ciblées. C'est pourquoi son étude fonctionnelle et non invasive est devenue une des thématiques principales de l'imagerie en complément à l'évaluation tumorale traditionnelle morphologique.

La détection et la caractérisation des tumeurs reposent depuis de nombreuses années sur les possibilités d'étude *in vivo* de la maladie angiogénique par le scanner ou l'IRM. Elle est basée sur la visualisation après injection d'une prise de contraste qui est différente selon les tissus et la plupart du temps, selon le type tumoral (figure 1). Cette prise de contraste tissulaire est complexe et multi-

paramétrique dépendant de la fonction d'entrée artérielle, de la cinétique de distribution du sang dans le lit capillaire, de la fuite extravasculaire du produit de contraste et du volume de l'espace interstitiel. Le développement récent des techniques de scanner de perfusion couplé à l'utilisation de modèles pharmacocinétiques permet maintenant une approche fonctionnelle beaucoup plus précise et quantitative de cette angiogénèse tumorale.

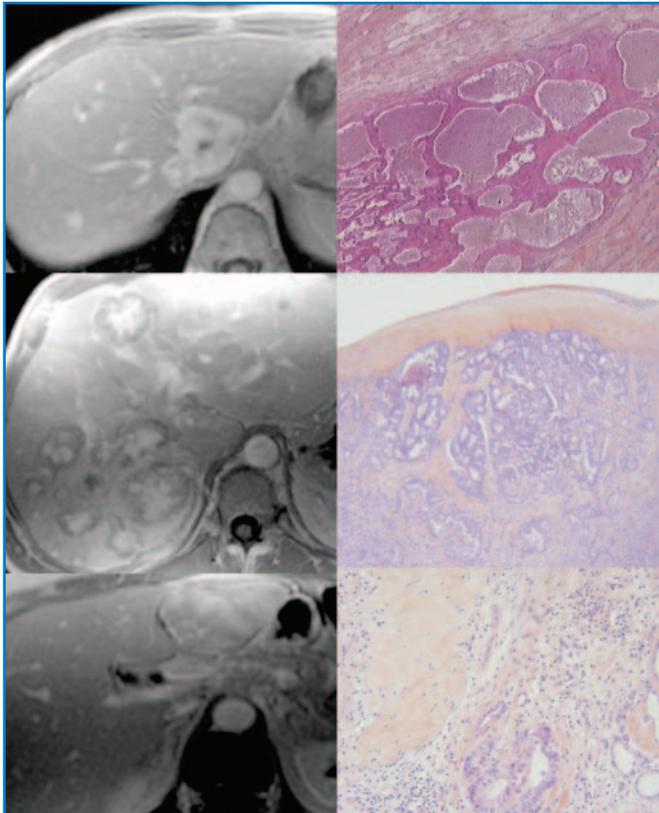
L'étude *in vivo* de la perfusion tissulaire par scanner de perfusion est actuellement utilisée dans de nombreuses applications cliniques telles que le diagnostic, la caractérisation tumorale, l'évaluation de l'agressivité tumorale, la détermination de facteurs pronostiques, la détection de métastases occultes et la prédiction et le suivi de la réponse aux traitements.

### Technique du scanner de perfusion

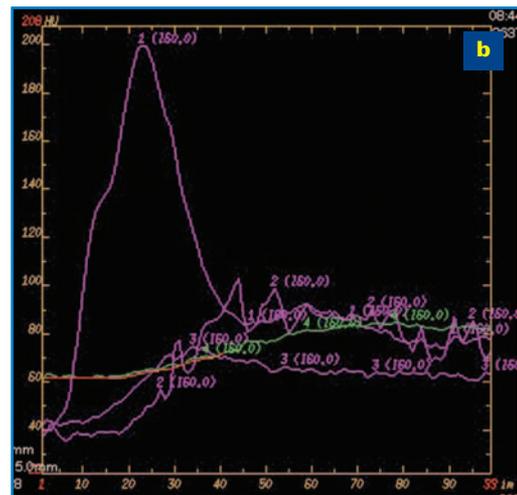
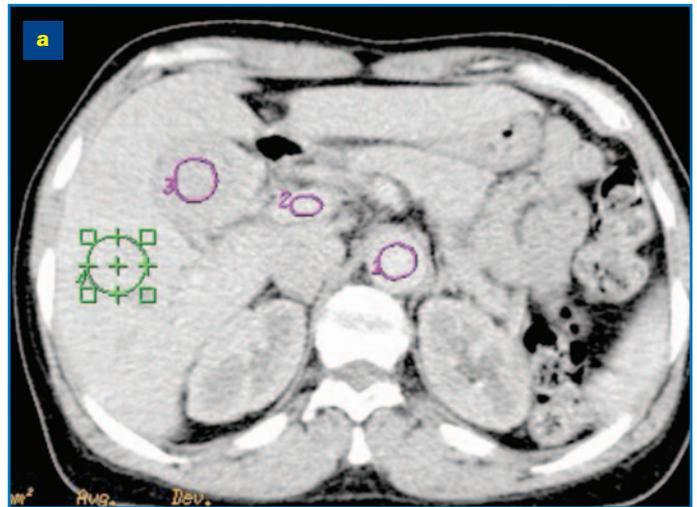
Le scanner de perfusion a pour but de s'affranchir des conditions expérimentales d'injection du produit de contraste et de l'état hémodynamique du patient

dans le but de pouvoir quantifier la perfusion tumorale. Il est très intégré au scanner morphologique classique réalisé dans le cadre du bilan d'extension ou de la surveillance des patients. Le principe est de mesurer séquentiellement et rapidement le rehaussement tissulaire au cours du temps après injection en bolus d'un produit de contraste. Les paramètres d'acquisition (en particulier l'utilisation de kV < 100) sont adaptés pour n'ajouter à ce scanner qu'une faible dose d'irradiation supplémentaire. Le développement des scanners multidétecteurs a conduit à la possibilité d'études dynamiques avec des résolutions temporelles de l'ordre de la seconde, permettant d'échantillonner proprement une courbe de premier passage après injection.

D'un point de vue technique il s'agit d'acquérir un volume couvert par la hauteur de détecteur et centré sur une ou plusieurs cibles fonctionnelles de façon répétée, toutes les secondes la première minute, puis toutes les 3 secondes la minute suivante avant et après injection d'un produit de contraste iodé. Le gros avantage du scanner, notamment par rapport à l'IRM, est l'existence d'une excellente linéarité entre les mesures de



**Figure 1.** Les coupes axiales d'IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste mettent en évidence 3 types de rehaussement différents permettant de caractériser 3 tumeurs hépatiques différentes (de haut en bas) : un rehaussement persistant et global de la tumeur correspondant à un angiome, un rehaussement central avec un lavage périphérique correspondant à une métastase de cancer colique et un rehaussement centripète tardif correspondant à un cholangiocarcinome.

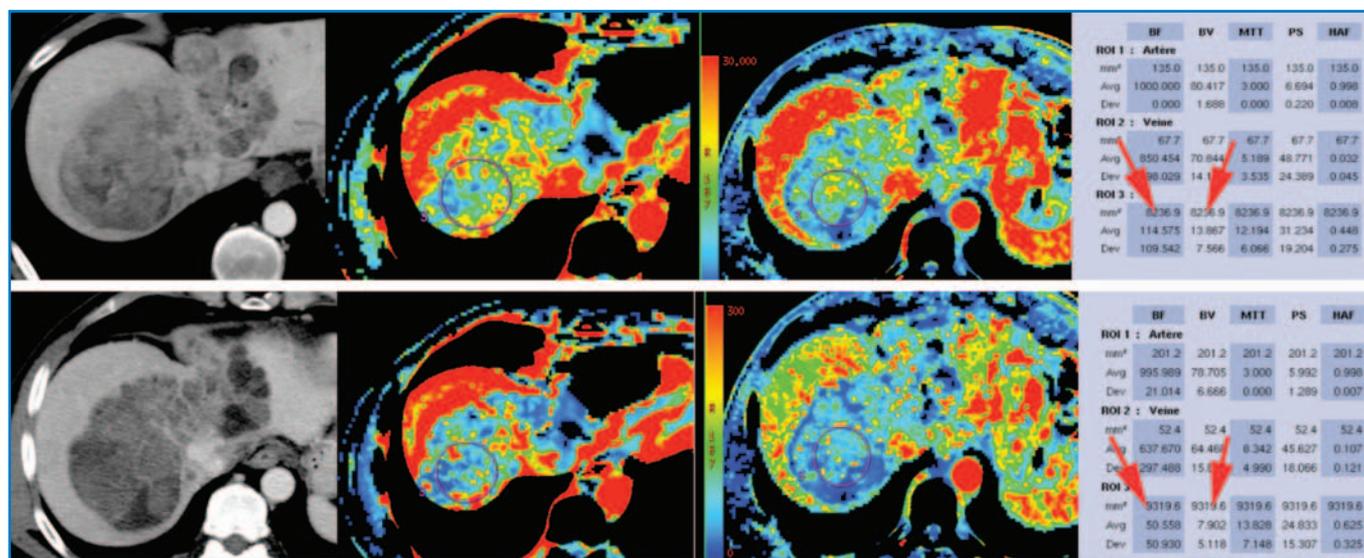


**Figure 2.** Principe du scanner de perfusion : a) des régions d'intérêt sont positionnées dans les vaisseaux, la tumeur et le parenchyme sain sur des coupes séquentielles de scanner acquises au même niveau. La parfaite linéarité qui existe, en scanner, entre le coefficient d'atténuation et la concentration en agent de contraste permet de tracer les courbes de concentration en agent de contraste au cours du temps (b) permettant le calcul des différents paramètres de perfusion.

coefficient d'absorption aux rayons X, réalisée sur l'image (mesures de densité), et la concentration en agent de contraste. À partir des séries temporelles d'images, il est alors possible d'obtenir les courbes cinétiques de concentration en agent de contraste dans des régions d'intérêt telles que les vaisseaux, les tissus et les tumeurs

(figure 2). L'obtention d'une fonction d'entrée et d'une fonction de sortie permet ensuite une modélisation relativement précise des paramètres de perfusion tels que le volume sanguin, le débit sanguin et le temps de transit moyen par des modèles pharmacocinétiques. L'utilisation de produit de contraste de faible

poinds moléculaire passant rapidement en dehors des vaisseaux vers le secteur interstitiel et l'utilisation de modèles pharmacocinétiques à deux compartiments, le compartiment vasculaire et le compartiment extravasculaire et extracellulaire permettent également d'étudier les échanges entre ces deux compar-



**Figure 3.** Coupes axiales de scanner de perfusion avec images paramétriques du flux et volume sanguin mesurés dans un hépatocarcinome avant (images du haut) et après traitement par bevacizumab (images du bas). Après traitement apparition de petites zones de nécrose sur les images natives en rapport avec une diminution de la perfusion mesurable sur le scanner de perfusion montrant une diminution du volume et du flux sanguin de plus de 50 %.

timents par la mesure du coefficient de perméabilité par surface vasculaire.

## Validation et reproductibilité

Des comparaisons aux méthodes traditionnelles d'évaluation de l'angiogenèse tumorale incluant les microsphères, le scanner au Xenon et la TEP à l'H<sub>2</sub>(15)O ont validé le scanner de perfusion pour l'évaluation *in vivo* de l'angiogenèse tumorale [2-4]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation entre les paramètres de perfusion mesurés en scanner et les marqueurs histologiques de l'angiogenèse tumorale dans plusieurs types de cancer (poumon, côlon et rein) [5-7]. Une étude récente a montré dans le cancer colorectal une corrélation positive entre les valeurs du coefficient de perméabilité de surface et du volume sanguin, mesurés en scanner, et la densité microvasculaire mesurée histologiquement après marquage immunohistochimique au CD34 [8]. Une très

bonne corrélation entre le volume sanguin mesuré en scanner et la densité microvasculaire a également été trouvée dans une étude de patients avec des tumeurs endocrines du pancréas [9].

Une étude réalisée dans l'évaluation de la microvascularisation des cancers colorectaux par scanner a montré une faible variabilité intra et inter-observateurs avec cependant une variabilité inter-observateurs ( $p = 0,8-0,89$ ) supérieure à la variabilité intra-observateurs ( $p = 0,86-0,98$ ) [10]. Cette variabilité est inférieure aux modifications espérées induites par les thérapies anti-angiogéniques et anti-vasculaires rendant acceptable l'utilisation du scanner de perfusion pour l'évaluation thérapeutique. Cependant d'autres facteurs tels que la taille et la localisation de la région d'intérêt dans laquelle sont mesurés les paramètres de perfusion semblent avoir une influence sur les mesures quantitatives. Une étude réalisée dans le cancer colorectal a montré que les mesures de volume sanguin, de flux sanguin et de surface de perméabi-

lité étaient supérieures à la périphérie par rapport au centre des tumeurs. Il apparaît donc important de réaliser un contourage 3D de la tumeur [11].

## Applications cliniques

### Diagnostic et caractérisation

La détection et la caractérisation tumorale sont basées sur l'extrapolation des paramètres vasculaires physiologiques. La capacité du scanner de perfusion de réaliser une quantification *in vivo* de l'angiogenèse tumorale et de ses différents paramètres, ainsi que la possibilité d'obtenir des images paramétriques basées non pas sur la morphologie mais sur des paramètres tels que le flux sanguin ou le coefficient de perméabilité permettent de détecter les tumeurs par la modification de leur profil vasculaire associée au développement tumoral. Ces modifications étant plus précoces que les changements morphologiques macroscopiques de la tumeur

autorisent une évaluation plus précise et plus précoce du type tumoral.

## Prédiction de l'agressivité tumorale

L'évaluation de l'angiogenèse tumorale par scanner permet d'évaluer de façon non invasive l'activité tumorale et est corrélée, dans certaines indications comme le lymphome, au grade histopronostique [9].

Des données suggèrent que l'étude de la microvascularisation par scanner permettrait l'étude *in vivo* de l'agressivité tumorale et d'établir des facteurs pronostiques. Une étude récente chez 36 patients avec une tumeur endocrine résecable a montré des valeurs du flux sanguin mesuré au scanner significativement supérieures dans les tumeurs bénignes et les tumeurs ayant un index de prolifération  $\leq 2$  %. Par ailleurs les valeurs du temps de transit moyen mesurées au scanner étaient significativement augmentées dans les tumeurs présentant un envahissement ganglionnaire ou des métastases hépatiques [10].

Une étude nationale (PHRC) est en cours dans 15 centres pour étudier si le scanner de perfusion permet de diagnostiquer la présence de micrométastases radiologiquement occultes dans le cancer du côlon. Cette étude fait suite à une étude préliminaire chez l'animal [13], qui a montré que la dissémination de cellules malignes par la veine porte s'accompagne de modifications de la perfusion détectables par scanner de perfusion avec une diminution du flux sanguin portal compensée par une augmentation du flux artériel hépatique. Si cette étude confirmait l'intérêt de l'indice de perfusion comme facteur pronostique du risque de développer des métastases hépatiques, cela permettrait d'adapter

individuellement les traitements adjuvants aux résultats de l'imagerie fonctionnelle.

## Prédiction des traitements

L'utilisation du scanner de perfusion pour mettre en évidence l'activité biologique des thérapies anti-angiogéniques et anti-vasculaires est probablement la plus prometteuse. Dans une étude réalisée dans le cancer du rectum traité par bevacizumab, seul le scanner fonctionnel de perfusion réalisé 12 jours après le début du traitement a permis d'identifier chez les répondeurs une diminution du flux (40 à 44 %) et du volume sanguin (16 à 39 %). Ces résultats étaient corrélés à une diminution de la densité microvasculaire tumorale (29 à 59 %) [14].

Une étude que nous avons réalisée chez des patients atteints de GIST métastatique au foie et au péritoine a montré que l'évaluation des paramètres de perfusion mesurés en scanner pouvait prédire la réponse précoce à l'imatinib (1 mois après l'initiation du traitement). Pour les métastases péritonéales, des valeurs de volumes et flux sanguin et de perméabilité de surface similaires à celles obtenues dans le muscle indiquaient une bonne réponse à l'imatinib. Pour les métastases hépatiques, des valeurs de volumes et flux sanguin et de perméabilité de surface inférieures à ceux du parenchyme hépatique sain indiquaient une bonne réponse tumorale.

L'étude fonctionnelle par scanner de la perfusion tumorale est également particulièrement utile dans l'évaluation précoce des traitements hépatiques locaux, tels que la chimioembolisation utilisée dans le traitement des métastases hépatiques de tumeurs endocrines et des carcinomes hépatocellulaires permettant de quantifier la dévasculari-

sation tumorale et de prédire la réponse à long terme le lendemain du geste thérapeutique.

Cette technique a également été utilisée pour contrôler les effets d'autres traitements antitumoraux tels que la radiothérapie, la chimiothérapie et prédire la réponse aux traitements. Le scanner de perfusion a en particulier été utilisé pour évaluer les effets de la radiothérapie dans le cancer colorectal, de la prostate et ORL [15-16].

## Conclusion

Le scanner, en particulier depuis le développement des techniques de perfusion, permet de quantifier les différents paramètres de la perfusion tumorale et peut être utilisé pour l'évaluation *in vivo* de l'angiogenèse tumorale.

## Références

1. Cuenod CA, et al. *Abdom Imaging* 2006 ; 31 : 188-93.
2. Purdie TG, et al. *Phys Med Biol* 2001 ; 46 : 3161-75.
3. Cenic A, et al. *AJNR* 1999 ; 20 : 63-73.
4. Gillard JH, et al. *Neurol Res* 2000 ; 22 : 457-64.
5. Yi CA, et al. *Radiology* 2004 ; 233 : 191-9.
6. George ML, et al. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 1628-36.
7. Jinzaki M, et al. *J Comput Assist Tomogr* 2000 ; 24 : 835-42.
8. Goh V, et al. *Radiology* 2008 ; 249 : 510-7.
9. Dugdale PE, et al. *Tomogr Assist Tomogr* 1999 ; 23 : 540-7.
10. d'Assignies G, et al. *Radiology* 2009 ; 250 : 407-16.
11. Goh V, et al. *AJR* 2005 ; 185 : 225-31.
12. Goh V, et al. *Radiology* 2008 ; 247 : 726-32.
13. Cuenod CA, et al. *Radiology* 2001 ; 218 : 556-61.
14. Willet CG, et al. *Nat Med* 2004 ; 10 : 145-7.
15. Harvey CJ, et al. *J Comp Assist Tomogr* 2001 ; 25 : 43-9.
16. Hermans R, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 1351-6.