

Carcinome hépatocellulaire : traitements actuels avec les anti-angiogéniques

Valérie Boige

Service de gastroentérologie, Département de médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif
<boige@igr.fr>

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer dont l'augmentation d'incidence est la plus élevée dans le monde. Son incidence a doublé depuis 20 ans et atteint 700 000 nouveaux cas par an dans le monde dont environ 6 000 en France. Dans les pays occidentaux le CHC se développe dans plus de 80 % des cas sur un foie cirrhotique. Néanmoins, une cause émergente de développement de ce cancer en l'absence de cirrhose sous-jacente en Occident est la stéatose hépatique non alcoolique fréquemment associée à une surcharge pondérale. Environ un tiers des patients atteints de CHC peuvent bénéficier d'un traitement potentiellement curatif (résection chirurgicale, transplantation hépatique, destruction percutanée), étant donné le caractère souvent multifocal des lésions hépatiques au moment du diagnostic et l'atteinte précoce du réseau vasculaire portal. Parmi les traitements palliatifs, seule la chimio-embolisation améliorerait de manière significative la survie de patients très sélectionnés avec une bonne fonction hépatique et une maladie paucnodulaire sans atteinte vasculaire portale (environ 15 % des CHC), du moins jusqu'en 2007 (bénéfice de survie toutefois modéré et observé surtout en cas de cirrhose virale). Le choix des thérapeutiques nécessite, outre le bilan de la

maladie tumorale, une évaluation rigoureuse de la gravité respective de la cirrhose et du CHC qui influencent autant l'une que l'autre le pronostic vital. Malgré ces traitements, la survie globale à 5 ans des malades ayant un CHC ne dépasse pas 5 %. Une grande majorité de patients non éligibles pour un traitement à visée curative ou une chimio-embolisation est donc candidate à un traitement systémique. Le CHC est une tumeur peu chimiosensible. De plus, l'utilisation des agents cytotoxiques est limitée par l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale associées à la cirrhose, avec pour conséquence une diminution du métabolisme et de l'excrétion de certains cytotoxiques pouvant majorer leur toxicité, une aggravation de la thrombopénie liée à l'hypertension portale et un risque accru de décompensation de la cirrhose. De fait, aucune chimiothérapie cytotoxique n'est actuellement considérée comme efficace dans le CHC. Depuis quelques années, les thérapies moléculaires ciblées, notamment anti-angiogéniques, sont à l'étude dans le traitement du CHC. Leur rationnel d'utilisation ainsi que leur profil de tolérance plus favorable et très distinct de celui des agents cytotoxiques, les ont rapidement rendus très attractives et ont accéléré leur développement dans cette maladie [1].

Le VEGF joue un rôle majeur dans la néoangiogenèse du CHC qui se présente comme une tumeur hypervascularisée dans l'immense majorité des cas. Il existe une surexpression du VEGF présente dans le foie tumoral ainsi que dans le foie cirrhotique adjacent. L'expression tumorale du VEGF mesurée en RT-PCR est corrélée au taux plasmatique du VEGF ainsi qu'au stade de la tumeur. De plus, la densité des microvaisseaux intratumoraux ainsi que le taux plasmatique de VEGF semblent être des facteurs prédictifs de récurrence des CHC opérés. Sur un plan expérimental, l'inhibition du VEGF dans les modèles animaux via le blocage des récepteurs KDR/Flk-1 permet d'inhiber la croissance tumorale du CHC. Ce même effet est reproduit *in vivo* par certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui inhibent la croissance tumorale du CHC et la néovascularisation via la suppression du VEGF.

Les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase

Le sorafenib est la molécule anti-angiogénique dont le développement est le plus avancé dans le CHC. Il s'agit d'un inhibiteur oral de plusieurs kinases, bloquant à la fois la voie de signalisation Raf/MEK/ERK, le VEGF-R2 et 3, et le PDGF-R. Une première étude multicen-

Dossier : Le foie

Tableau 1. Principaux essais randomisés de traitements systémiques du carcinome hépatocellulaire.

Essai	Schéma	Patients	SG (mois)
Lai <i>et al.</i> , 1988	Doxorubicine	60	10,6
	Soins de support	46	7,5 (p = 0,04)
Lai <i>et al.</i> , 1993	IFN alpha 2a	35	14,5
	Placebo	36	7,5 (p = 0,047)
Barbare <i>et al.</i> , 2005	Tamoxifène	210	4,0
	Placebo	210	4,8 (p = 0,25)
Yeo <i>et al.</i> , 2005	Doxorubicine	94	6,8
	PIAF	94	8,7 (p = 0,83)
Gish <i>et al.</i> , 2006	Nolatrexed	445	4,9
	Adriamycine		7,2 (p = 0,0068)
Llovet <i>et al.</i> , 2007	Sorafenib	299	10,7
	Placebo	303	7,9 (p = 0,00058)
Abou-Alfa <i>et al.</i> , 2007	Sorafenib/Doxorubicine	47	13,7
	Placebo/Doxorubicine	49	6,5 (p = 0,0049)
Becker <i>et al.</i> , 2007	Somatostatine	60	4,7
	Placebo	59	5,3 (p = NS)

SG : survie globale médiane ; PIAF : cisplatine, interféron, adriamycine, 5-fluorouracile ; IFN : interféron ; NS : non significatif.

trique de phase II a inclus 137 patients dont 72 % avec une cirrhose compensée (Child-Pugh A), traités à la dose de 800 mg par jour [2]. L'objectif principal (taux de réponse objective selon les critères RECIST) était seulement de 2,2 %. En revanche, une stabilisation de la maladie supérieure à 16 semaines a été observée chez 36 % des patients. La survie sans progression était de 5,5 mois et la survie globale de 9,2 mois. Outre l'avantage de la prise orale, une bonne tolérance globale de ce traitement a été constatée, avec des effets secondaires essentiellement cutanés et digestifs : syndrome main-pied (30 % dont 5 % de grade 3), rash cutané (17 % dont 0,7 % de grade 3), asthénie (30 % dont 10 % de grade 3), alopecie (10 %) et diarrhée (43 % dont 8 % de grade 3). Le problème soulevé par les résultats de cette étude

est celui du critère de jugement de l'efficacité de ce type de thérapeutique. En effet, les critères RECIST paraissent peu adaptés en ce qui concerne ce type de molécules davantage cytostatiques que cytotoxiques, qui peuvent provoquer des nécroses tumorales importantes sans diminution, voire même parfois une discrète augmentation du volume tumoral. De ce point de vue, la situation est comparable à celle de l'imatinib dans les GIST.

Un autre aspect important de cette étude est la recherche de facteurs prédictifs de réponse au sorafenib : l'intensité de l'immunomarquage de p-ERK sur les biopsies de foie tumoral, qui ne portait toutefois pas sur la totalité de l'effectif des patients de l'essai, était corrélée de manière significative au taux de survie sans progression.

Cette étude a été rapidement suivie d'une étude de phase III comparant le sorafenib à un placebo dans une population de 602 patients (essai SHARP) [3]. Les résultats récemment présentés au congrès de l'ASCO 2007 ont montré pour la première fois un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois *versus* 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois *versus* 2,8 mois) chez les malades traités par sorafenib. Les effets secondaires ont été peu importants (8 % de diarrhée grade 3/4 et 8 % de syndrome main-pied). Une réponse partielle radiologique a été observée chez seulement 2,2 % des patients. Aucune toxicité hépatique significative n'a été constatée, du moins dans la population étudiée, constituée dans sa quasi-totalité (95 %) de malades ayant une fonction hépatique non altérée

(cirrhose Child A). Ceci implique, dans l'état actuel des connaissances, une restriction d'utilisation de ce traitement à cette catégorie de patients (l'AMM européenne récemment accordée ne spécifie pas cette recommandation). Les résultats d'une étude de phase II randomisée incluant le même profil de malades et comparant doxorubicine *versus* l'association doxorubicine plus sorafenib confirment l'efficacité du sorafenib (13,7 mois de survie médiane contre 6,5 dans le bras doxorubicine seule, $p = 0,0049$). Le sorafenib sera testé prochainement en association à un schéma de type GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine) en comparaison avec un bras monothérapie dans le cadre d'une étude de phase II randomisée nationale française.

Le sunitinib est un autre inhibiteur oral de plusieurs kinases : il inhibe les récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGF-R α et PDGF-R β), les récepteurs du VEGF (VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGF-R3), et le récepteur KIT. Deux études présentées à l'ASCO en 2007 ont montré des résultats très encourageants, avec un taux de nécrose tumorale d'environ 50 % et une toxicité acceptable à condition que les doses de sunitinib soient diminuées à 37,5 mg/j au lieu de 50 mg/j, la pleine dose ayant entraîné plusieurs cas de décompensation sévère de la fonction hépatique [4]. La toxicité hépatique potentielle des anti-angiogéniques, réelle dans le cas du sunitinib, peut s'expliquer par un certain degré d'ischémie du foie cirrhotique non tumoral, les hépatocytes surexprimant le VEGF comme moyen de compenser l'ischémie induite par la fibrose hépatique. Un essai multicentrique international de phase III comparant le sunitinib à la dose de 37,5 mg/j au sorafenib devrait débiter prochainement.

Les inhibiteurs du VEGF circulant

Les résultats préliminaires de deux essais de phase II testant l'efficacité du bevacizumab ont été rapportés sous forme d'abstract. Des réponses objectives et des stabilisations prolongées ont été observées à la dose de 5 et de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse tous les 14 jours. En ce qui concerne les 43 patients traités dans le cadre de l'étude française réalisée à l'Institut Gustave Roussy, le taux de contrôle de la maladie à 16 semaines chez les 38 malades évaluables (objectif principal de l'étude) était de 47 %, avec un taux de réponses objectives confirmées de 13 %, et un taux de stabilisation de 58 % (dont 38 % au moins 16 semaines) [5]. La tolérance du bevacizumab a été globalement très bonne. A signaler toutefois plusieurs cas d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes faisant suspecter un rôle potentiellement délétère du traitement dans cette population à risque hémorragique élevé, risque inhérent à la cirrhose à laquelle s'ajoute fréquemment une thrombose portale tumorale. Une évaluation préthérapeutique soigneuse de l'hypertension portale, notamment par une endoscopie digestive haute, doit donc être effectuée chez les patients avec cirrhose et/ou thrombose portale, afin d'apprécier l'existence et le grade des varices œsophagiennes, et d'instaurer un traitement prophylactique de l'hémorragie digestive par β -bloquants et/ou ligature élastique en cas de grade supérieur ou égal à 2.

Les données d'efficacité et de toxicité de cette phase II sont tout à fait comparables à celles de l'étude américaine ayant inclus 76 % de patients avec progression documentée de la maladie tumorale avant traitement. Une étude de phase II associant le bevacizumab au schéma

GEMOX a été publiée en 2006 [6]. Sur un total de 30 patients évaluables, le taux de réponse objective était de 20 % et le taux de stabilisation de 27 %. Le taux de survie sans progression à 6 mois était de 48 % et la survie globale de 9,6 mois. L'association du bevacizumab (10 mg/kg) à l'erlotinib (150 mg par jour *per os*) est prometteuse sur la base de résultats préliminaires d'une étude de phase II. Sur un effectif de 27 malades évaluables il a été observé une réponse complète, 5 réponses objectives, et 14 stabilisations dont 12 réponses mineures et 9 cas de non-évolutivité sur une durée supérieure à 16 semaines, associés à une diminution de vascularisation et une nécrose tumorale à l'imagerie. Le bevacizumab est donc un traitement prometteur et bien toléré sous réserve d'une évaluation préalable des complications de la cirrhose.

Au total, l'ensemble de ces données très récentes montre une efficacité et un profil de toxicité tout à fait favorables des anti-angiogéniques dans le traitement du CHC évolué, avec le sorafenib comme premier standard en situation palliative. Cette classe de médicaments pose le problème de l'évaluation de leur efficacité. Dans ce domaine, les critères RECIST semblent peu adaptés, d'autant que les nodules de CHC sont souvent difficilement mesurables, surtout lorsqu'il s'agit de lésions infiltratives ou diffuses. Dans les différentes études, le pourcentage de réponse objective est très faible alors que le taux de réponse mineure ou de maladie stable est bien plus élevé. L'évaluation de ces nouvelles molécules va donc nous amener à modifier les critères d'efficacité habituellement utilisés dans les essais de phase II. En ce qui concerne le CHC, la tendance actuelle est de remplacer le taux de réponse objective selon les critères RECIST comme objectif principal par

le taux de survie sans progression à 6 mois. Un score évaluant le volume de la nécrose, ainsi que le suivi des paramètres quantitatifs de la vascularisation intratumorale mesurés par IRM, scanner de perfusion, ou echo-doppler avec injection de produit de contraste avant et sous traitement, permettrait probablement de mieux évaluer la réponse à ces traitements. Quoi qu'il en soit, les critères de jugement habituels des essais à venir devront donc être adaptés à ces nouvelles molécules. Un enjeu majeur est l'identification de biomarqueurs prédictifs d'efficacité de ces traitements basés sur le mécanisme d'action du médicament ainsi que sur le comportement biologique de la tumeur, afin de mieux identifier les patients qui bénéficieraient des traitements anti-angiogéniques, et plus généralement des thérapies moléculaires ciblées. Le dosage des cellules endothéliales/tumorales circulantes et des protéines de l'angiogenèse avant et sous traitement paraît prometteur dans ce domaine [5].

La prise en charge du CHC est donc en pleine évolution. Le but des futurs traitements systémiques sera non seulement d'augmenter la survie des patients ayant un CHC non accessible à un traitement curatif, mais également d'améliorer l'efficacité des traitements loco-régionaux et de diminuer le taux de récurrence chez les malades opérés.

Références

1. Zhu AX. *Cancer* 2007 ; 112 : 250-9.
2. Abou-Alfa GK, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4293-300.
3. Llovet J, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (Suppl. 18S).
4. Faivre S, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (Suppl. 18S) : 3546.
5. Malka D, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (Suppl. 18S) : 4570.
6. Zhu AX, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1898-903.



Imagerie : particularité de l'angiogenèse hépatique

Clarisse Dromain

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

L'étude de l'angiogenèse hépatique par l'imagerie est réalisée depuis de nombreuses années en scanner et en IRM grâce à l'utilisation de produits de contraste. Elle est à la base de la détection et de la caractérisation de la plupart des atteintes hépatiques. Le développement des techniques d'imagerie et notamment le passage d'une imagerie monophasique à une imagerie multiphasique où l'acquisition des images est possible à différents temps de l'injection a permis une meilleure analyse de cette angiogenèse. Plus récemment encore, des techniques spécifiques dites de perfusion ont été développées avec pour objectif de permettre une analyse quantitative de cette angiogenèse en faisant une analyse détaillée du compartiment vasculaire et interstitiel des tissus et des tumeurs. Le but de cet article est de décrire l'intérêt et les particularités de l'étude de l'angiogenèse hépatique par l'imagerie pour la détection, la caractérisation et l'évaluation pronostique et thérapeutique des tumeurs hépatiques.

Rappel anatomo-physiologique

L'apport sanguin hépatique est double, à la fois veineux par la veine porte qui draine le territoire splanchnique (veine splénique, veine mésentérique supérieure et veine mésentérique inférieure) et qui

apporte les 2/3 du volume sanguin hépatique, et à la fois artériel par l'artère hépatique issue du tronc coélique qui apporte environ 1/3 du volume sanguin hépatique. Le sang quitte le foie par trois veines sus-hépatiques principales et des veines accessoires qui drainent le segment 1, ce qui explique l'hypertrophie de ce segment en cas d'obstruction des veines principales. Les espaces portes sont constitués d'une branche de l'artère hépatique, d'une branche de la veine porte et d'un ou deux canaux biliaires. Plusieurs espaces portes délimitent un lobule centré par une veine centrolobulaire. Le sang passe de l'espace porte à la veine centrolobulaire au sein du parenchyme hépatique constitué d'hépatocytes disposés en travées monocellulaires séparées les unes des autres par les capillaires sinusoides, vaisseaux dont la paroi est constituée uniquement par des cellules endothéliales. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides sont fenêtrées par des pores de 10 nm de diamètre autorisant les échanges entre le plasma et l'hépatocyte. Les cellules endothéliales et les hépatocytes sont séparés par l'espace de Disse qui renferme des cellules de Ito et de la matrice extracellulaire.

La néo-angiogenèse tumorale, terme désignant le développement de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux préexistants, est un processus indispensable lors

du développement des tumeurs en jouant un rôle majeur dans la croissance et la dissémination des tumeurs. Cette angiogenèse tumorale qui apparaît dès que la tumeur dépasse 2 mm est caractérisée par l'apparition de vaisseaux en grand nombre, répartis de façon anarchique, présentant des cellules endothéliales interrompues, des péricytes détachés et une membrane basale irrégulière. Ceci est responsable d'une modification de la perfusion et de la perméabilité tissulaire détectable par l'imagerie et même actuellement quantifiable par les méthodes d'imagerie modernes.

Intérêt de l'étude de l'angiogenèse hépatique en imagerie

Détection et caractérisation

Les produits de contraste iodés sont utilisés depuis de nombreuses années afin d'améliorer le contraste entre les différents organes et entre une tumeur et son parenchyme avoisinant. Les produits de contraste iodés utilisés en scanner sont des produits de bas poids moléculaires qui diffusent de façon importante et rapide dans le secteur interstitiel. Après injection intraveineuse, le produit de contraste est transporté dans le réseau artériel puis rejoint les capillaires, traverse leur paroi et diffuse dans le secteur interstitiel jusqu'à égalité de pression entre le secteur vasculaire et le secteur interstitiel. Puis la pression vasculaire diminuant du fait de l'élimination rénale du produit de contraste, le produit va repasser du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire jusqu'à élimination complète. Le rehaussement obtenu est donc un phénomène complexe dépendant à la fois de la perfusion tissulaire, de la cinétique de distribution du sang dans le réseau capillaire, de la perméabilité vasculaire et du volume des compartiments extravasculaire et extracellulaire. Le foie présente à cet égard deux parti-

cularités. Sa première particularité est qu'il est le seul organe à posséder une double fonction d'entrée, à la fois artérielle (artère hépatique) précoce, et veineuse (tronc porte) retardée 2 à 3 fois plus importante que la perfusion artérielle. Sa seconde particularité tient au volume de son compartiment interstitiel très important, beaucoup plus important que la plupart des autres organes. Ces deux particularités expliquent le faible rehaussement du parenchyme hépatique à la phase artérielle de l'injection et l'importance de rehaussement du parenchyme hépatique à la phase veineuse de l'injection.

Grâce au développement des scanners multidétecteurs, il est maintenant possible d'imager le parenchyme hépatique à 5 phases d'injection : les phases artérielles précoce (20 s) et tardive (30 s), la phase veineuse portale (70 s), la phase d'équilibre (2 min) et la phase tardive (> 5 min). La sensibilité en contraste du scanner pour la molécule d'iode est cependant nettement inférieure à celle de l'IRM pour le gadolinium. A la phase artérielle, il est nécessaire que la tumeur possède un très grand nombre de vaisseaux artériels pour être détectable. C'est le cas des tumeurs hépatocytaires bénignes (type hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique), de la plupart des carcinomes hépatocellulaires et des métastases dites hypervasculaires d'origine endocrine, rénale, sarcome, mélanome. Les autres tumeurs dites hypovasculaires ne sont pas visibles car ne possèdent pas un nombre suffisant de vaisseaux pour être visibles en scanner à la phase artérielle. Elles ne deviennent visibles qu'à la phase veineuse par un effet de contraste négatif. En effet, à cette phase le parenchyme hépatique, irrigué de 70-80 % par le tronc porte, se rehausse de façon très importante alors que les tumeurs, qui ne possèdent pas de vaisseaux afférents d'origine veineuse portale, ne se rehausent pas de façon significative.

Pronostic

L'évaluation de l'angiogenèse peut être utilisée comme un facteur pronostique pour évaluer l'agressivité des tumeurs. L'angiogenèse tumorale est en particulier largement impliquée dans le processus métastatique d'une tumeur, le nombre de cellules tumorales entrant dans la circulation étant corrélé à la surface des nouveaux vaisseaux tumoraux. L'angiogenèse tumorale, classiquement étudiée par la mesure de la densité microvasculaire par immunohistochimie (anticorps anti-CD34, CD31, facteur VIII), est en effet reconnue comme étant un facteur pronostique indépendant de la survie globale. L'étude de la perfusion tumorale avant traitement serait également un facteur permettant de prédire l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie [1].

Evaluation des traitements

L'évaluation thérapeutique est basée depuis des années sur une évaluation morphologique de la taille des tumeurs (critères OMS et RECIST). Cette imagerie anatomique présente des limites, en particulier une évaluation difficile et subjective en l'absence de lésion cible (tumeur infracentimétrique, miliaire hépatique), et une lésion mesurée sur une image n'est pas constituée que de cellules tumorales. Par ailleurs, l'utilisation récente des thérapies ciblées a montré l'existence d'un nouveau type de réponse non corrélée à la diminution de taille, notamment au début du traitement. Ceci a été particulièrement illustré dans l'évaluation des métastases de GIST traitées par imatinib. Les lésions répondant au traitement sont caractérisées par l'apparition d'une nécrose, une diminution de leur vascularisation voire une transformation pseudokystique sans modification significative de taille. Choi *et al.* [2] ont montré qu'une diminution de taille (plus grand diamètre) > 10 % ou une diminution de la densité tumorale > 15 % (mesurée à la

phase veineuse de l'injection) ont une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % quand on les corrèle à l'évaluation métabolique par PET. Par ailleurs, l'échappement à ces traitements se manifeste non pas par une augmentation de taille des cibles tumorales mais par l'apparition d'un nodule ou d'un épaissement vascularisé au sein de la lésion nécrotique. Enfin, l'apparition des modifications de la vascularisation sous thérapie ciblée apparaît très précocement, beaucoup plus tôt que la diminution de taille de la tumeur. L'étude de l'angiogenèse tumorale permettrait donc d'évaluer de façon fonctionnelle et précoce ces nouvelles thérapies ciblées.

Imagerie « ciblée » de l'angiogenèse hépatique

Les caractéristiques hémodynamiques des néovaisseaux immatures des tumeurs peuvent être évaluées de façon non invasive par l'échographie, le scanner ou l'IRM dits de perfusion (DCE-US, DCE-CT, DCE-MRI des Anglo-Saxons). Le principe repose sur l'injection d'un produit de contraste intraveineux en bolus et la mesure des modifications du rehaussement des tissus au cours du temps. Cela nécessite d'utiliser des techniques d'imagerie séquentielle rapide ayant une résolution temporelle de l'ordre de la seconde.

L'échographie

Le Doppler a été la première méthode échographique permettant de visualiser un flux vasculaire. Il ne permet cependant de détecter que des vaisseaux de grande taille. Le développement récent des produits de contraste ultrasonores associé aux développements techniques en ultrasons combinant l'imagerie harmonique avec des logiciels de traitement du signal a permis la visualisation de vaisseaux de l'ordre de 40 microns de diamè-

tre en augmentant le rapport signal sur bruit. L'analyse de ce signal permet de plus, grâce à des logiciels adaptés, une analyse qualitative et quantitative de la perfusion. Le produit de contraste actuellement le plus utilisé en pratique clinique est le Sonovue® (Bracco, Milan). Il s'agit de microbulles de gaz entourées d'une coque suffisamment petites pour passer le lit capillaire pulmonaire. Leur particularité, contrairement aux produits de contraste utilisés en scanner et en IRM, est qu'il s'agit de produits purement intravasculaires sans passage dans le système interstitiel. L'échographie avec injection se positionne actuellement comme un nouvel outil permettant de prédire précocement la réponse de certaines tumeurs traitées par des thérapies ciblées. Une étude réalisée sur 30 patients porteurs de GIST métastatiques a montré, de façon significative, qu'une chute de la prise de contraste à J7 était capable de différencier les bons des mauvais répondeurs [3]. Il a également été montré chez des patients porteurs de cancer du rein métastatique traités par sorafenib qu'une diminution de la perfusion confirmée à 6 semaines était significativement corrélée à la survie sans progression et à la survie globale. Les avantages de cette méthode d'imagerie sont son caractère non invasif, son faible coût et la disponibilité des appareils d'échographie. Ses inconvénients restent sa dépendance à l'opérateur pratiquant l'examen, l'impossibilité d'étudier certaines tumeurs profondes et son absence de standardisation actuelle.

Le scanner de perfusion

Après injection de produit de contraste, la prise de contraste observée sur une image de scanner dépend de multiples paramètres dont le débit circulatoire du patient, le type de voie veineuse utilisée (siège, calibre), la concentration de l'agent de contraste, le débit d'injection,

le délai entre l'injection et l'acquisition des images, la durée de l'injection et de l'acquisition. La technique du scanner de perfusion a pour but de s'affranchir de ces nombreux paramètres pour fournir une méthode reproductible et quantifiable. Son principe repose sur la relation de linéarité qui existe entre le coefficient d'atténuation des tissus exprimé en unité Hounsfield (densité des tissus) et la concentration en produit de contraste dans ces tissus. L'analyse des courbes de rehaussement avant puis après injection permet donc l'analyse des courbes de concentration en produit de contraste. Une modélisation pharmacocinétique par un modèle compartimental, ou un modèle mathématique de déconvolution, permet d'en extraire des paramètres physiologiques de perfusion tels que le volume sanguin (mL/100 g de tissu), le flux sanguin (mL/min/100 g de tissu), le temps de transit moyen (s), l'index de perfusion hépatique (%) et le coefficient de perméabilité surface (mL/min/100 g de tissu). La technique d'acquisition repose sur une acquisition d'images répétées au même niveau toutes les 1 à 3 secondes (figure 1). L'étude du foie nécessite une modélisation spécifique à double fonction d'entrée, prenant en compte la courbe de rehaussement de l'artère hépatique et celle du tronc porte ou d'une de ses branches. Si la technique est actuellement bien standardisée, l'analyse des données l'est moins et reste variable d'un constructeur à l'autre. Les premières expériences cliniques sont encourageantes. Des études sur des modèles expérimentaux ont montré qu'il existait des modifications des paramètres de perfusion avant que les métastases soient décelables radiologiquement. Une étude réalisée chez des patients ayant un cancer du rein métastatique a montré que les valeurs des paramètres de perfusion avant traitement étaient plus élevées chez les

patients répondeurs que chez les non répondeurs, suggérant qu'une tumeur initialement richement vascularisée est plus sensible au traitement. Les paramètres de perfusion peuvent donc être prédictifs de la réponse thérapeutique.

L'IRM dynamique

Le principe de l'IRM dynamique de perfusion repose sur un principe similaire au scanner, à savoir l'étude des courbes de rehaussement après injection d'un produit de contraste. Cependant, cette approche est beaucoup plus complexe en raison de l'absence de linéarité entre le signal IRM obtenu et la concentration de l'agent de contraste. Ceci nécessite la réalisation de séquences spécifiques à forte pondération T1, à très bonne résolution temporelle, et une normalisation du signal permettant à partir du signal la mesure du temps de relaxation T1 des tissus. La qualité des séquences et leur homogénéité sont primordiales si l'on veut extraire des paramètres de perfusion pertinents. Actuellement, il n'y a aucune standardisation ni des séquences ni des logiciels de traitement d'images, ce qui limite l'application en routine clinique de cette technique pourtant prometteuse. Des études de reproductibilité ont montré notamment un coefficient de variation de l'ordre de 20 % pour la mesure du ktrans (coefficient de transfert entre le compartiment vasculaire et le compartiment interstitiel) et de 15 % pour les mesures d'aire sous la courbe. Les avantages de l'IRM sont l'absence d'irradiation, la couverture plus large par des

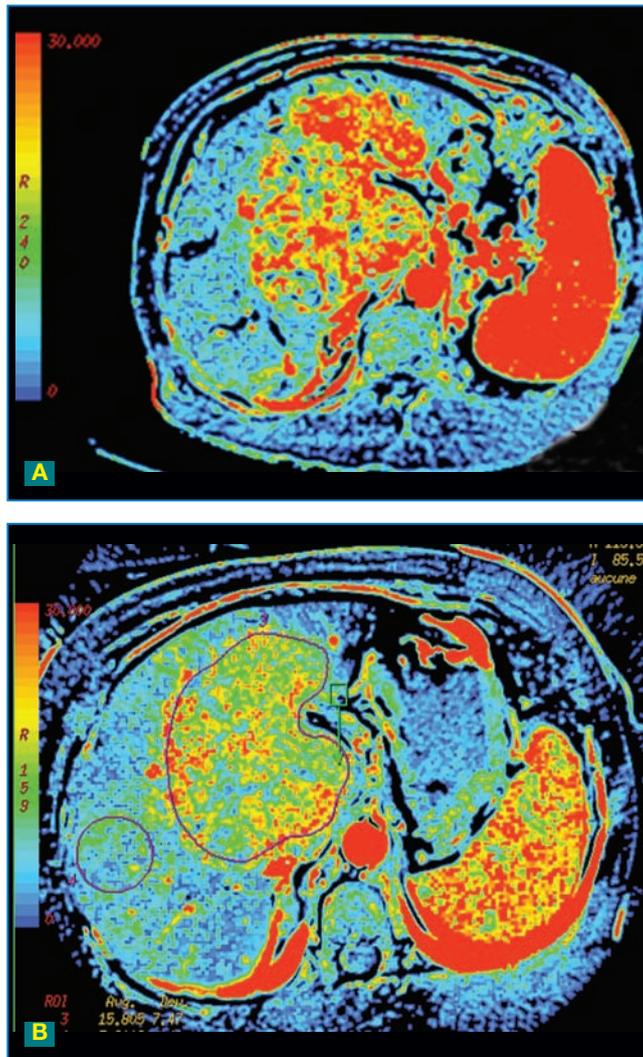


Figure 1. Scanner de perfusion dans l'évaluation de la réponse d'un carcinome hépatocellulaire traité par bevacizumab. L'image paramétrique du volume sanguin avant traitement (A) montre une tumeur richement vascularisée avec un volume sanguin quantifié à 21,7 mL/100 g de tissu. Après 2 cycles de bevacizumab, l'image paramétrique du scanner de perfusion (B) montre une nette diminution du volume sanguin intratumoral mesuré à 15,8 mL/100 g de tissu.

acquisitions coronales natives, le couplage plus facile avec l'imagerie anatomique et l'évaluation d'autres paramètres fonctionnels tels que la diffusion par exemple. Des études préliminaires montrent que l'IRM de perfusion est capable de prédire de façon précoce une efficacité thérapeutique chez des patients avec des métastases hépatiques

de cancer colorectal traités par un anti-angiogénique. Morgan *et al.* [4], dans une étude réalisée chez des patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer colorectal traitées par un anti-angiogénique, ont montré qu'il existait une corrélation négative significative entre le pourcentage de variation du coefficient de transfert à J2 du début du traitement par rapport au bilan avant traitement et l'augmentation de la dose orale et du taux plasmatique de l'anti-angiogénique. Ce pourcentage de variation permettait par ailleurs d'identifier le groupe des répondeurs dès le 2^e jour du traitement.

Conclusion

L'évaluation de l'angiogenèse hépatique par l'imagerie est un processus complexe nécessitant la prise en compte de la double perfusion de cet organe et l'analyse des transferts de produits de contraste entre les compartiments vasculaire et interstitiel. Des techniques d'imagerie récentes par échographie, scanner et IRM « ciblées » sur l'étude de la perfusion permettent maintenant une approche fonctionnelle quantitative qui semble particulièrement intéressante dans l'évaluation des nouvelles thérapies ciblées.

Références

1. Zima A, *et al.* *Am J Neuroradiol* 2007 ; 28 : 328-34.
2. Choi H, *et al.* *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1753-9.
3. Lassau N, Roche A. *Bull Cancer* 2007 ; 94 : S247-53.
4. Morgan B, *et al.* *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3955-64.