

L'évaluation des traitements par l'imagerie : échographie

Nathalie Lassau, MD, PhD

IR4M. UMR8081. Université Paris SUD

114 avenue Edouard Vaillant

94805 Villejuif

France

Tel: +33 1 42 11 60 14

Email: lassau@igr.fr

Take home message

La DCE-US permet une analyse dynamique de la perfusion tumorale.

La DCE-US permet d'évaluer le flux et le volume vasculaire.

L'intérêt de la DCE-US pour l'évaluation des traitements anti-angiogéniques a été implémenté dans les guidelines européens et internationaux.

L'AUC (volume vasculaire) est le paramètre le plus pertinent pour l'évaluation des traitements.

Jusqu'à présent la réponse tumorale objective évaluée par l'imagerie sur 2 examens successifs est l'un des paramètres de décision de poursuite ou d'arrêt des thérapeutiques. Pour les essais de phase I et II, cette réponse tumorale est le paramètre majeur d'évaluation.

Les thérapeutiques ciblées ont mis en défaut le critère de diminution de taille comme seul paramètre à évaluer. En effet des patients considérés comme non répondeur aux thérapeutiques sur ce seul critère ont une survie équivalente aux patients évalués comme répondeurs. De nouvelles méthodes d'imagerie fonctionnelle basée sur l'évaluation initiale et les modifications de l'angiogénèse tumorale sous traitement sont maintenant indispensables pour estimer correctement la réponse tumorale. Ces techniques pourraient être un atout majeur pour le développement de la médecine personnalisée en sélectionnant très précocement les bons des mauvais répondeurs avant les critères morphologiques traditionnels.

Plusieurs techniques comme le scanner perfusion, la DCE-MRI ou l'échographie de contraste sont maintenant proposées. Caractériser la néovascularisation d'une tumeur peut se faire en étudiant différents paramètres dynamiques après injection d'un agent de contraste. L'évaluation du flux sanguin perfusant la tumeur, du volume sanguin tumoral correspondant au pourcentage de vaisseaux par rapport au volume tumoral ou de la diffusion de l'agent de contraste dans l'interstitium sont des indicateurs pertinents calculés à partir de l'acquisition de la courbe de prise de contraste au cours du temps sur plusieurs minutes avec une résolution temporelle très variable d'une technique à l'autre. L'échographie de contraste a initialement montré son potentiel pour prédire précocement la réponse dans les GIST et le cancer du

rein à partir d'évaluation qualitative. Puis plus récemment une quantification objective paramétrique a été mise au point pour que cette technique soit reconnue, validée et incluse de façon systématique dans les essais thérapeutiques faisant intervenir le terme de DCE-US (1) pour « dynamic contrast enhanced ultrasonography ». Le rehaussement obtenu à partir des données brutes après injection en bolus de microbulles, permet d'objectiver clairement la prise de contraste lors de l'enregistrement de la courbe de perfusion tumorale.

Après modélisation des courbes de perfusion, il est possible de calculer différents paramètres tels que l'intensité maximale du pic, le temps de transit moyen, le coefficient de la courbe du wash-in, l'aire sous la courbe. Quatre études chez les patients porteurs de cancer du rein métastatique, GIST métastatiques, CHC et dans une phase I (2,3,4,5) ont montré que l'aire sous la courbe (AUC : correspondant au volume vasculaire) est un paramètre significativement corrélé à la réponse RECIST. L'étude multicentrique soutenue par l'INCA (STIC 2006 DCE-US) a standardisé et diffusé cette technique (6) afin de déterminer le paramètre le plus robuste mais également le timing le plus adéquat pour confirmer ou infirmer l'efficacité des traitements anti-angiogéniques. 539 patients métastatiques (rein, colon, sein, GIST, mélanomes) ou porteurs de carcinomes hépatocellulaires (CHC) ont été inclus et traités majoritairement par Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib et imatinib et ont confirmé l'intérêt de l'AUC comme biomarqueur. Il a été démontré qu'une diminution de 40 % de l'AUC à 1 mois était significativement corrélée à la PFS mais également à la survie (7). Des guidelines (8) européens publiés récemment en 2012 ont proposé cette technique pour monitorer les

patients en particulier dans le cancer du rein (niveau 1b selon les guideline d'Oxford). Les guidelines internationaux ont également inclus cette indication (9).

Références

1. Dietrich CF, Averkiou MA, Correas JM, Lassau N, Leen E, Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med* 2012; **33**: 344–51
2. Lassau, N., et al., Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(4): p. 1216-25.
3. Lassau, N., et al., Quantitative functional imaging by Dynamic Contrast Enhanced Ultrasonography (DCE-US) in GIST patients treated with masatinib. *Invest New Drugs*, 2012. 30(2): p. 765-71.
4. Lassau, N., et al., Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification--preliminary results. *Radiology*, 2011. 258(1): p. 291-300.
5. Sorafenib plus dacarbazine in solid tumors: a phase I study with dynamic contrast-enhanced ultrasonography and genomic analysis of sequential tumor biopsy samples. Lazar V, Lassau N, Meurice G, Lorient Y, Peña C, Massard C, Robert C, Robert T, Le Berre MA, de Baere T, Dessen P, Soria JC, Armand JP. *Invest New Drugs*. 2013
6. Lassau N, Chapotot L, Benatsou B, et al. Standardization of dynamic contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of antiangiogenic therapies. The French Multicenter Support for Innovative and Expensive Techniques Study. *Invest Radiol* 2012; **47**: 711–6.
7. Lassau N, Bonastre J, Kind M, Vilgrain V, Lacroix J, Cuinet M, Taieb S, Aziza R, Sarran A, Labbe C, Gallix B, Lucidarme O, Ptak Y, Rocher L, Caquot LM, Chagnon S, Marion D, Luciani A, Feutray S, Uzan-Augui J, Coiffier B, Benatsou B, Koscielny S. Validation of dynamic contrast-enhanced ultrasound in predicting outcomes of antiangiogenic therapy for solid tumors : the French multicenter Support for Innovative and Expensive Techniques Study. *Invest Radiol*. 2014
8. Piscaglia, F., et al., The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med*, 2012. 33(1): p. 33-59.
9. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 187–210.

