



HAL
open science

Critères d'évaluation tomодensitométriques et à l'échographie de contraste de la réponse tumorale aux traitements anti-angiogéniques des cancers du rein métastatiques

Marie-Rose El Bejjani

► **To cite this version:**

Marie-Rose El Bejjani. Critères d'évaluation tomодensitométriques et à l'échographie de contraste de la réponse tumorale aux traitements anti-angiogéniques des cancers du rein métastatiques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01429730

HAL Id: dumas-01429730

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01429730v1>

Submitted on 9 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N°40

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Critères d'évaluation tomodynamométriques et à l'échographie
de contraste de la réponse tumorale aux traitements
anti-angiogéniques des cancers du rein métastatiques

Présentée et soutenue publiquement
le 12 avril 2016

Par

Marie-Rose EL BEJANI
Née le 9 juillet 1985 au Liban

Dirigée par Mme Le Docteur Nathalie Lassau

Jury :

Mme Le Professeur Marie-France Bellin Président
M. Le Professeur Jacques Irani Membre
M. Le Docteur Olivier Naggara Membre
Mme Le Docteur Laurence Rocher Membre

Remerciements

A ma présidente de thèse, Madame le Professeur Marie-France Bellin, vous me faites le très grand honneur d'accepter la présidence du jury de thèse. Je vous remercie pour votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail dont vous êtes l'initiatrice. J'espère que le résultat se situe à la hauteur de vos attentes. Merci de m'avoir aidé à tenir les délais qui m'étaient impartis.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Nathalie Lassau, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Aux membres du jury :

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jacques Irani, je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail acceptant de juger ma thèse. Soyez assuré de ma profonde considération.

Monsieur le Docteur Olivier Naggara, votre sens clinique, humain et vos qualités pédagogiques m'impressionnent. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail acceptant de juger ma thèse. Soyez assuré de ma profonde considération.

Madame le Docteur Laurence Rocher, pour m'avoir soutenue, et appris que la vie avançait malgré tout, qu'être un excellent médecin et construire sa famille n'était pas contradictoire. Veuillez trouver ici le témoignage de mon admiration et de ma sincère reconnaissance.

A ma famille,

A mes parents, pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ces études pour qui mon avenir compte tant. Votre amour, votre éducation et votre soutien m'ont façonnée.

A ma sœur, pour ton éternel soutien. A la complicité que nous partageons.

A Camilo et Augustin, mes deux trésors. Merci pour l'amour que vous me donnez au quotidien. La perspective de la vie avec vous est douce.

A ma belle-famille, merci pour vos encouragements et votre confiance en moi.

A mes amis,

A Anaïs, Clémence B, Clémence S, Clothilde, Evine, Lise. Votre soutien est inestimable.

A Johanna, pour tes encouragements, pour me prouver tous les jours que tout est possible.

A Mehdi et Souhail, mes compagnons d'internat, les mousquetaires, grâce à vous l'internat était doux. A tous les souvenirs et les fous rires que nous partageons.

A Anne-Marie, ta confiance en moi et ta calme assurance me sont précieuses. Je me réjouis du futur proche où nous allons travailler ensemble.

A mes co-internes, mes séniors qui m'ont tant appris, et aux équipes paramédicales qui partagent mon quotidien et qui travaillent sans compter pour le soin des malades.

Table des matières

| | |
|--|----|
| I- INTRODUCTION | 11 |
| II-GENERALITES | 13 |
| II-1. Les cancers du rein | 13 |
| 1.1 Epidémiologie | 13 |
| 1.2 Facteurs de risque | 14 |
| 1.3 Clinique | 16 |
| 1.4 Classification histologique | 17 |
| 1.5 Facteurs pronostiques | 20 |
| 22. Arsenal thérapeutique | 22 |
| 2.1 Formes localisées | 22 |
| 25.2 Formes localement avancées et métastatiques | 25 |
| 3. Evaluation de la réponse tumorale aux traitements | 29 |
| 3.1 Critères tomодensitométriques | 29 |
| 3.1.1 Critères RECIST 1.1 | 29 |
| 3.1.2 Critères Choi | 30 |
| 3.1.3 Autres critères | 31 |
| 3.2 Critères en échographie de contraste | 34 |
| 3.3 Imagerie de perfusion | 38 |
| III- MATERIEL ET METHODES | 41 |
| III-1. Critères d'inclusion | 41 |
| 2. Choix et mesure des cibles | 42 |

| | |
|--|----|
| 3. Analyse statistique | 44 |
| IV- RESULTATS | 45 |
| IV-1. Données générales | 45 |
| IV-2. Réponse selon RECIST 1.1, Choi, échographie de contraste | 46 |
| 2.1 Réponse selon RECIST 1.1 et Choi pour l'ensemble des lésions cibles | 46 |
| 2.2 Réponse selon RECIST 1.1 Choi et ECUS pour la cible échographique | 48 |
| V- DISCUSSION | 55 |
| V-1. De la mesure de taille à celle du rehaussement | 55 |
| V-2. Comparaison des critères RECIST et Choi dans la littérature | 56 |
| V-3. Comparaison des critères RECIST, Choi et de DCE-US dans notre étude | 59 |
| V-4. Limites de l'étude | 60 |
| V-5. Perspectives | 62 |
| VI- CONCLUSION | 64 |
| VII- BIBLIOGRAPHIE | 65 |

Abréviations

RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours

DCE-US = dynamic contrast-enhanced ultrasound. *Echographie de contraste*

PFS = progression-free survival

CCR = carcinome à cellules rénales

CCRm = carcinome à cellules rénales métastatique

TDM = tomodensitométrie

IRM = imagerie par résonance magnétique

SLD = somme des plus longs diamètres

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

Tableau 1 – Classification de l'Organisation mondiale de la santé 2004 des tumeurs du rein

Tableau 2 – Classification TNM et pTNM des carcinomes à cellules rénales (2009)

Tableau 3 – Récapitulatif des critères de réponse selon RECIST 1.1, de Choi, SACT et MASS

Tableau 4 – Caractéristiques des patients

Tableau 5 – Lésions cibles en DCE-US

Tableau 6 – Moyenne de diminution des densités selon les critères de Choi et avec normalisation aux densités de l'aorte et des muscles chez les répondeurs et les non-répondeurs

Tableau 7 – Classification des patients après deux cycles de sunitinib

Tableau 8 - Variations des paramètres mesurés selon les 3 critères chez les patients dichotomisés en répondeurs et non-répondeurs

Tableau 9 – Médianes de PFS chez les patients classés en répondeurs et non-répondeurs selon les critères RECIST, de Choi et l'aire sous la courbe en DCE-US

Figures

Figure 1 - Algorithme décisionnel des indications chirurgicales

Figure 2 – Voies moléculaires de l'angiogénèse tumorale

Figure 3 – Mode d'action des anti-angiogénique

Figure 4 – Temps jusqu'à la progression selon le seuil de diminution de 90% de l'aire sous la courbe en DCE-US.

Figure 5 – Evaluation en DCE-US mode B et après injection de microbulles d'un patient porteur de CCRm traité par sunitinib.

Figure 6 – Critères d'inclusion et d'exclusion

Figure 7 – Courbes de survie de Kaplan-Meier

Figure 8 – Lésions cibles selon les critères de Choi.

I- Introduction

Le cancer du rein représente 3 % des cancers de l'adulte selon l'Institut National du Cancer en 2011. Son incidence est en augmentation. Le sex ratio est de deux hommes pour une femme (1). L'adénocarcinome rénal représente 97% des cancers du rein de l'adulte, dont une majorité de cancers à cellules claires (80%).

En cas de maladie cliniquement localisée, la survie à 5 ans varie de 91% pour les patients avec une maladie localisée au rein à 62% pour ceux avec atteinte ganglionnaire métastatique. En cas de maladie métastatique, le taux de survie à 5 ans est de 9,5%. De plus en cas de maladie localement avancée, environ 30% des patients évoluent vers un stade métastatique. Les patients ayant un cancer du rein métastatique ont une survie médiane de l'ordre de 20,6 mois et une survie à 5 ans inférieure à 10% (2) (3).

Les facteurs pronostiques les plus déterminants sont cliniques (symptômes et *performance status*), histologiques (la classification pTNM 2009, le sous-type histologique, le grade de Führman, le contingent sarcomatoïde et la nécrose tumorale). L'échographie abdominale en routine a permis d'augmenter le taux de découverte fortuite à 70 %. La tomodensitométrie demeure l'examen de référence pour le diagnostic positif, mais l'imagerie par résonance magnétique et l'échographie abdominale avec produit de contraste améliorent l'analyse des petites lésions et des kystes compliqués ou suspects.

Le seul traitement curatif du cancer du rein est chirurgical. La prise en charge des cancers localisés évolue vers la chirurgie conservatrice. En cas de contre-indications chirurgicales ou de récurrences itératives des cancers du rein héréditaires notamment, le recours aux traitements

ablatifs in situ (radiofréquence et cryoablation) est une option satisfaisante. Le traitement de référence des cancers du rein localement avancés reste la néphrectomie totale élargie par voie ouverte. L'immunothérapie comprenant l'interleukine 2 et l'interféron a été pendant longtemps considérée comme traitement de référence des patients ayant un cancer du rein métastatique. Cependant, seulement 20% des patients présentaient une réponse objective et ces cytokines ont un profil de tolérance difficilement acceptable pour les patients. En cas de traitement de deuxième ligne après échec d'une immunothérapie, un traitement par cytokines s'accompagne d'un taux de réponse très décevant (< 5%). Au stade métastatique, l'utilisation des anti-angiogéniques est devenue le traitement de première intention après la réalisation de la néphrectomie totale élargie.

L'évaluation de la réponse au traitement dans les cancers se fait sur la base de critères cliniques, radiologiques et biologiques. Classiquement, les paramètres d'efficacité de l'évaluation radiologique des tumeurs traitées par chimiothérapie se basent sur les critères de « Response Evaluation Criteria in Solid Tumors » (RECIST) (4). Ces critères sont reconnus et approuvés par la FDA comme critères de réponse dans les études cliniques. Ils ont été définis selon l'effet attendu des chimiothérapies classiques, soit une diminution de la taille des lésions tumorales (effet cytotoxique). Les limites des critères RECIST sont apparues depuis l'avènement des traitements anti-angiogéniques chargés de bloquer les voies de l'angiogénèse et dont l'effet cytotoxique est limité.

L'utilisation de l'imatinib dans les GIST (gastro-intestinal stromal tumors) a mis en évidence l'apparition de zones hypodenses au sein des tumeurs qui ne diminuaient pas de taille, voire augmentaient de taille, faisant conclure à tort à une progression selon les critères RECIST. Des critères ont été mis en place par Choi et coll. En 2007 prenant en compte la variation de la densité et de la taille des lésions traitées (5) (6).

L'imagerie fonctionnelle est un outil de choix pour l'étude des tumeurs sous traitement anti-angiogéniques. L'échographie de contraste permet, de ce fait, une analyse rapide, non irradiante, et peu coûteuse des variations des paramètres perfusionnels.

L'objectif de notre étude est la comparaison critères RECIST 1.1, les critères de Choi, et l'échographie de contraste dans l'évaluation tumorale de patients atteints de cancer du rein métastatique et traités par sunitinib.

II- GENERALITES

1. Les cancers du rein

1.1 Epidémiologie

Le cancer du rein est le 13^e cancer en fréquence avec 271 000 cas diagnostiqués en 2008. Les pays du nord de l'Europe sont plus touchés que ceux du sud. L'incidence en Europe, en Amérique du Nord et en Australie est élevée alors qu'elle est basse en Chine, Afrique, Inde et Japon (7).

Le ratio homme/femme est 2 pour 1, avec une prévalence plus élevée dans la population âgée de 60-70 ans (1). Le risque est supérieur dans la population caucasienne par rapport à la population asiatique. Cette différence est maintenue dans la population d'origine asiatique vivant aux Etats-Unis. A l'opposé, si la fréquence des cancers du rein est plus faible sur le continent africain, dans la population afro-américaine l'incidence est élevée. La fréquence des

découvertes fortuites à l'imagerie et la différence de l'espérance de vie entre les populations pourraient expliquer une telle disparité.

En France, il se situe au 3^e rang en termes de fréquence avec 11 080 cas diagnostiqués en 2011. Jusqu'en 2000, l'incidence de la maladie a augmenté, actuellement il existe une stabilisation (8).

La mortalité par cancer du rein représente 3 600 décès par an en France (2 300 hommes et 1300 femmes) (9).

1.2 Facteurs de risque

Les formes héréditaires de cancer du rein sont rares (2 % des cancers du rein). Dans les formes héréditaires de cancers du rein, les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux formes sporadiques.

Syndromes héréditaires. De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence des cancers du rein. Les principales sont les suivantes.

Maladie de von Hippel-Lindau (VHL). C'est la cause la plus fréquente des formes familiales de cancer du rein. La maladie de von Hippel-Lindau est une phacomatose héréditaire rare (1/36 000 naissances) à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3 (3p25-p26). Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des kystes et tumeurs endocrines pancréatiques, des kystes et CCR (plus de 70 % à 60 ans), des tumeurs du sac endolymphatique, des cystadénomes de l'épididyme ou du ligament large.

Les CCR représentent la cause de décès la plus fréquente de la maladie de von Hippel-Lindau. L'âge moyen de survenue est de 39 ans. Le cancer du rein dans la maladie de VHL se caractérise par l'âge précoce de survenue, la fréquence de la multifocalité, de la bilatéralité et le taux élevé de récurrence locale. Il s'agit le plus souvent de tumeurs d'évolution lente et de grade faible, mais leur potentiel de croissance est extrêmement variable. Ces lésions sont en général indolentes et il apparaît indispensable de surveiller les patients pour les détecter au plus tôt, leur pronostic étant amélioré en cas de prise en charge précoce.

CCR conventionnelles, familial et non lié à VHL . C'est une maladie autosomique dominante à pénétrance variable qui se traduit par une survenue de CCR avant 45 ans. La plupart des patients ont une translocation équilibrée impliquant le bras court du chromosome 3 en position 3p14 (gène FHIT).

CCR papillaire héréditaire. Il est caractérisé par le développement de CCR papillaire de type 1 lié à la mutation du proto-oncogène MET.

Syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés sur kystes pulmonaires et des kystes rénaux sont associés. Le syndrome est lié à la mutation du gène BHD.

Sclérose tubéreuse de Bourneville. Elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57 % des cas et à des CCR dans 4 %. Les gènes suppresseurs impliqués sont les gènes TSC1 et TSC2 . Des hamartomes multiples sont associés.

Léiomyomatose héréditaire. Syndrome autosomique dominant lié une mutation du gène de la fumarate hydratase, cette maladie associe des léiomyomes cutanés et utérins ainsi que des CCR papillaires de type 2 agressifs.

Patients dialysés et transplantés

Le risque de cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale. Le type anatomopathologique de cancer du rein le plus fréquemment retrouvé dans cette population est le carcinome tubulopapillaire.

L'hypertension artérielle est également incriminée, bien que les traitements anti-hypertenseurs et l'HTA paranéoplasique puissent être des facteurs de confusion (10).

Le tabagisme est associé à un risque relatif de 1,4 à 2,5. Le risque augmente avec la durée de l'intoxication, et semble diminuer à l'arrêt (11). L'obésité est également un facteur de risque avec une majoration du risque relatif de 1,07 par unité d'IMC (7).

1.3 Clinique

La situation profonde et rétro-péritonéale du rein rend difficile le diagnostic clinique, ainsi plus de 50% des tumeurs sont découvertes fortuitement (12). La taille moyenne des CCR est de 6 cm avec un tiers de lésion de moins de 4 cm.

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) n'est que rarement présente et est généralement associée à un stade avancé. Le plus souvent, un ou deux de ces symptômes sont présents, dont les plus fréquents sont l'hématurie et la douleur. L'hématurie, classiquement macroscopique, totale, spontanée et capricieuse, peut être isolée dans 20 % des cas. La douleur lombaire peut être liée à des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux. La présence d'un de ces

symptômes est un facteur pronostique péjoratif (1). L'hématome spontané rétro-péritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein.

Les sites métastatiques sont, par ordre de fréquence : les poumons, les ganglions, le foie, l'os, le cerveau, la surrenale, le rein controlatéral. Les métastases synchrones représentent 15 % à 25 % des cas. Elles sont présentes dans 28 % des formes symptomatiques et 9 % des découvertes fortuites (13).

1.4 Classification histologique

Les tumeurs rénales chez l'adulte sont représentées pour près de 90 % par le CCR et par quelques tumeurs bénignes telles que l'oncocytome et l'angiomyolipome.

Les tumeurs rénales primitives sont classées selon leur origine tissulaire. Cette classification par origine initialement proposée en 1997 à Heidelberg par les experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee (AJC) a été détaillée dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004. (Tableau 1)

Carcinome à cellules rénales

Définition

C'est la tumeur rénale de l'adulte la plus fréquente, représentant environ 80 % à 85 % de toutes les tumeurs rénales. Dans ce groupe, on rassemble les tumeurs malignes développées à partir de structures épithéliales tubulaires rénales matures. Ces tumeurs sont appelées CCR dans la nomenclature actuelle, historiquement appelées hypernéphrome, tumeur de Grawitz, ou adénocarcinome rénal.

Dans la classification OMS 2004, les CCR sont subdivisés selon leurs caractéristiques histologiques, cytogénétiques et évolutives.

Quatre principaux types (14) :

- Carcinome à cellules rénales claires (et/ou acidophiles) ou conventionnelles

C'est le type histologique le plus fréquent, représentant près de 70 % des CCR, prenant son origine à partir du tube contourné proximal.

- Carcinome à cellules rénales papillaire (tubulo-papillaire)

Il représente 10 % à 15 % des CCR et son diagnostic repose sur des critères macroscopiques et histologiques précis. Il se distingue par des anomalies génétiques différentes des autres CCR.

- Carcinome à cellules rénales chromophobe

Il représente environ 5 % des CCR dans les séries. Il serait développé à partir des cellules intercalaires des tubes collecteurs. Ce type histologique peut être confondu avec les oncocytomes, tumeurs rénales bénignes. Il a un meilleur pronostic que les autres types histologiques de CCR, de stade souvent peu avancé au moment du diagnostic, mais il peut cependant évoluer de façon péjorative avec survenue de métastases et décès rapide.

- Carcinome des tubes collecteurs de Bellini

Ce carcinome est rare (moins de 1 %) ; il dérive de la partie distale du tube collecteur. Ses aspects morphologiques sont extrêmement variables, rendant son diagnostic difficile. Il se présente comme une tumeur agressive, souvent métastatique au moment de sa découverte et

d'évolution rapide, avec une nette prédominance masculine, survenant en général plus tôt que les autres types de CCR, entre 45 et 55 ans.

Autres types histologiques :

Carcinome avec translocation Xp11

Translocation impliquant les facteurs de transcription de la famille MiTF (TFE3, TFEB), elle survient chez l'enfant et le jeune adulte de 20-30 ans. Le sex ratio est proche de 1.

Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires

Ces tumeurs surviennent majoritairement chez l'homme (sex ratio = 3/1) avec un âge de survenue variable. La présentation est celle de kystes atypiques à l'imagerie.

Différenciation sarcomatoïde

La présence d'une différenciation sarcomatoïde est retrouvée dans 1 à 5% des cas, préférentiellement en association avec les CCC et les carcinomes à cellules chromophobes.

Tableau 1 - Classification de l'Organisation mondiale de la santé 2004 des tumeurs du rein ⁽¹⁾

| | |
|-----------------------------------|--|
| Tumeurs à cellules rénales | Carcinome à cellules rénales claires (ou conventionnelles) |
| | Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires |
| | Carcinome à cellules rénales papillaires |
| | Carcinome à cellules rénales chromophobe |
| | Carcinome des tubes collecteurs de Bellini |
| | Carcinome rénal médullaire |
| | Carcinome avec translocation Xp11.2 avec expression de <i>TFE3</i> |
| | Carcinome associé au neuroblastome |
| | Carcinome fusiforme et tubuleux à stroma mucineux |
| | Carcinome à cellules rénales non classé |
| | Adénome papillaire cortical |
| | Oncocytome rénal |
| | Tumeurs métanéphriques |
| Tumeur stromale métanéphrique | |

| | | |
|--|---|---|
| Tumeurs néphroblastiques | Restes néphrogéniques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié | |
| Tumeurs neuroendocrines | Carcinoïde Carcinome endocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Phéochromocytome | |
| Tumeurs germinales | Tératome Choriocarcinome | |
| Tumeurs mésenchymateuses | <i>Survenant principalement chez les</i> <i>enfants</i> Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante des enfants | <i>Survenant principalement chez les</i> <i>adultes</i> Léiomyosarcome Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytome fibreux malin Hémangiopéricytome Ostéosarcome Angiomyolipome dont la variété épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeur à cellules juxtaglomérulaires Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire Schwanome Tumeur fibreuse solitaire |
| Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses | Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial | |
| Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes | Lymphome Leucémie Plasmocytome | |
| Tumeurs métastatiques | | |

1.5 Facteurs pronostiques histologiques

Le stade TNM est établi par l'examen anatomopathologique (Tableau 2)

Le grade histologique de Führman allant de 1 à 4 est fonction de l'aspect du noyau et du nucléole, du siège nucléaire de la transcription. Il constitue un élément capital dans l'évaluation du profil tumoral.

Tableau 2 - Classification TNM et pTNM des carcinomes à cellules rénales (2009) ⁽¹⁵⁾

| Stade | Signification |
|-------------------|--|
| T | Tumeur primitive |
| Tx / pTx | Tumeur primitive ne peut être évaluée |
| T0 / pT0 | Absence de tumeur primitive décelable |
| T1 / pT1 | Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension |
| <i>T1a / pT1a</i> | <i>Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension</i> |
| <i>T1b / pT1b</i> | <i>Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension</i> |
| T2 / pT2 | Tumeur limitée au rein > 7 cm dans sa plus grande dimension |
| <i>T2a / pT2a</i> | <i>Tumeur limitée au rein > 7 et ≤ 10 cm dans sa plus grande dimension</i> |
| <i>T2b/pT2b</i> | <i>Tumeur limitée au rein > 10 cm dans sa plus grande dimension</i> |
| T3 / pT3 | Tumeur étendue aux vaisseaux et aux tissus périrénaux mais pas à la surrénale et sans dépassement du fascia de Gérota |
| <i>T3a / pT3a</i> | <i>Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la (les) veine(s) rénale(s) ou ses branches segmentaires (avec tunique musculaire) ou envahissant les tissus périrénaux et/ou la graisse du sinus hilair (péripyélique) mais sans dépasser le fascia de Gérota</i> |
| <i>T3b / pT3b</i> | <i>Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique</i> |
| <i>T3c / pT3c</i> | <i>Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine cave sus-diaphragmatique ou envahissant la paroi de la veine cave</i> |
| T4 / pT4 | Tumeur dépassant le fascia de Gérota (incluant l'extension directe à la surrénale homolatérale) |
| N | Ganglions locorégionaux (hilaires, para-aortiques abdominaux et paracaves) |
| Nx | L'envahissement ganglionnaire ne peut être évalué |
| N0 | Absence de métastase(s) ganglionnaire(s) |
| N1 | Présence de métastase(s) ganglionnaire(s) |
| M | Métastase(s) à distance |
| Mx | Métastase à distance non évaluée |
| M0 | Absence de métastase à distance |
| M1 | Métastase(s) à distance |

2. Arsenal thérapeutique

2.1 Formes localisées

Chirurgie du rein

Le traitement chirurgical est le seul traitement efficace du cancer du rein au stade localisé.

- Néphrectomie totale élargie versus néphrectomie partielle

En tenant des données oncologiques disponibles, il est actuellement admis que la néphrectomie partielle est supérieure à la néphrectomie radicale dans la prise en charge des cancers du rein localisés. Elle est le traitement à privilégier pour les tumeurs de moins de 4 cm chez des patients à faibles comorbidités, sauf en situation sinusale où elle est optionnelle en fonction de l'expérience de chacun.

Plusieurs études ont comparé la néphrectomie partielle versus la néphrectomie élargie dans les tumeurs <4cm (16, 17). Les résultats ont montré que la néphrectomie totale était associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues. Ceci a été confirmé par une étude prospective comparant les deux options dans le traitement des cancers T1-2 N0M0 <5cm en présence d'un rein controlatéral normal. Dans le groupe néphrectomie totale 198 patients (72,5%) étaient vivants à 9,3 années versus 173 patients (64,4%) dans le groupe néphrectomie partielle. La rechute locale a concerné un patient dans le groupe néphrectomie totale versus 6 patients dans le groupe néphrectomie partielle (18).

- Voie ouverte versus voie laparoscopique

Aucun essai randomisé n'a comparé les résultats carcinologiques la voie ouverte versus la voie laparoscopique dans la néphrectomie totale.

Une étude multicentrique incluant des patients porteurs de tumeurs pT3, opérés par voie cœlioscopique (néphrectomie partielle ou radicale) montrait que pour des patients bien sélectionnés, l'alternative à la laparotomie était possible (19, 20) avec une diminution de la durée d'hospitalisation, de l'analgésie nécessaire et du nombre de culots sanguins transfusés dans le groupe traité par laparoscopie.

L'assistance robotique permet une diminution de la courbe d'apprentissage et des durées d'ischémie chaude. Des données comparatives oncologiques à long terme ne sont pas pour l'instant disponibles. Dans les centres équipés, à haut débit de néphrectomie partielle, avec des opérateurs expérimentés, l'abord cœlioscopique robot assisté est devenu le standard (recommandations de l'Association française d'urologie 2013).

Méthodes destructives

Les traitements ablatifs par radiofréquence ou cryoablation permettent le contrôle local des petites tumeurs du rein inférieures à 4 cm chez des patients à haut risque chirurgical, anesthésique ou néphronique, ou en cas de récurrence (von Hippel-Lindau).

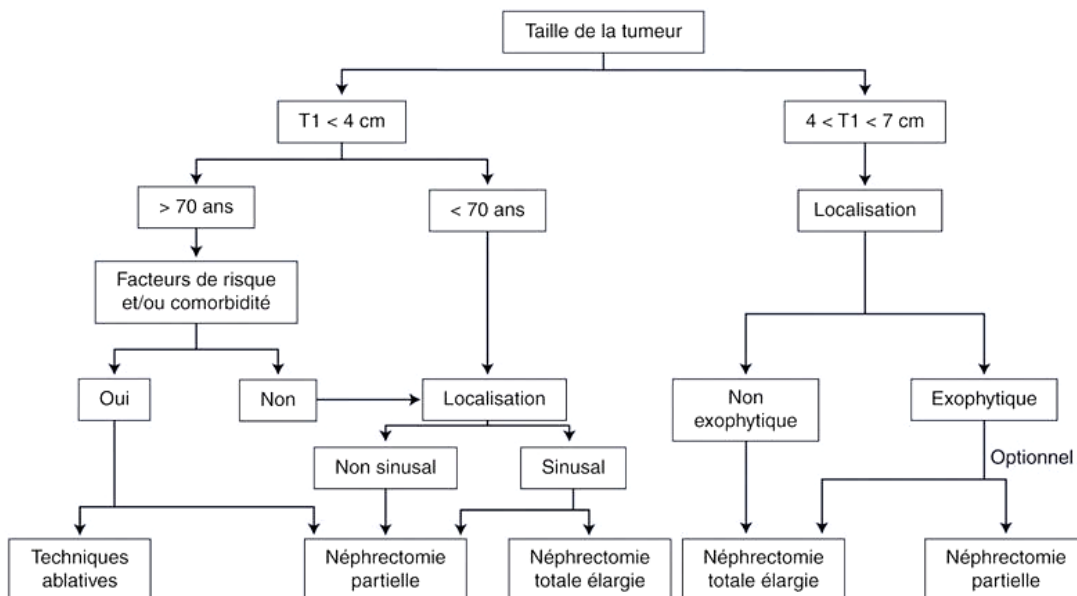
Les limites de la radiofréquence sont principalement l'absence de critères d'efficacité immédiate en imagerie (21) contrairement à la cryothérapie où les critères d'efficacité per- et postprocédure sont bien codifiés.

Surveillance active

La question de la surveillance active se pose lors de la découverte de lésions asymptomatiques, de petite taille, chez des personnes âgées ou fragiles en raison d'une évolution le plus souvent indolente de ces lésions et d'un faible risque métastatique (22).

La figure 1 récapitule les indications chirurgicales en fonction des caractéristiques intrinsèques de la tumeur et celles du patient selon les recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie 2013.

Figure 1 - Algorithme décisionnel des indications chirurgicales (1).



2.2 Formes localement avancées et métastatiques

Le cancer localement avancé

Le cancer du rein localement avancé inclut les cancers qui ne sont ni localisés intracapsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M+). Le traitement de référence du cancer du rein localement avancé est la chirurgie.

La chirurgie est réalisée de façon curative pour les cancers classés T3a, b, c N0M0 et dans un but de « propreté » dans les cancers classés T4, N+.

Le cancer du rein métastatique

Les métastases du cancer du rein surviennent de façon synchrone ou au décours du suivi dans un tiers des cas. Les sites métastatiques les plus souvent atteints sont le poumon, les ganglions, le foie, le squelette, le cerveau, la surrenale, le pancréas, le rein controlatéral, la thyroïde.

La néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général avant traitement par interféron ou par anti-angiogéniques.

Le CCR est hautement radiorésistant, mais le traitement des métastases cérébrales et osseuses à visée palliative peut faire appel à la radiothérapie

Le CCR est réfractaire aux chimiothérapies classiques, à l'exception de quelques cas de CCR de type sarcomatoïde et du carcinome des tubes collecteurs de Bellini qui est partiellement

sensible à l'association de gemcitabine/sels de platine. Les traitements par cytokines et anti-angiogéniques ne peuvent être administrés qu'aux patients ayant des métastases d'un CCR prouvé histologiquement.

Les anti-angiogéniques ont révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients métastatiques. Le développement des traitements inhibiteurs de l'angiogenèse est la conséquence directe du caractère hypervascularisé du cancer du rein à cellules claires et de la nécessité de comprendre les bases moléculaires de la maladie de Von-Hippel Lindau (23).

La protéine codée par le gène VHL normal joue un rôle fondamental dans la régulation de l'activité d'un facteur de transcription appelé HIF (hypoxia-inducible factor).

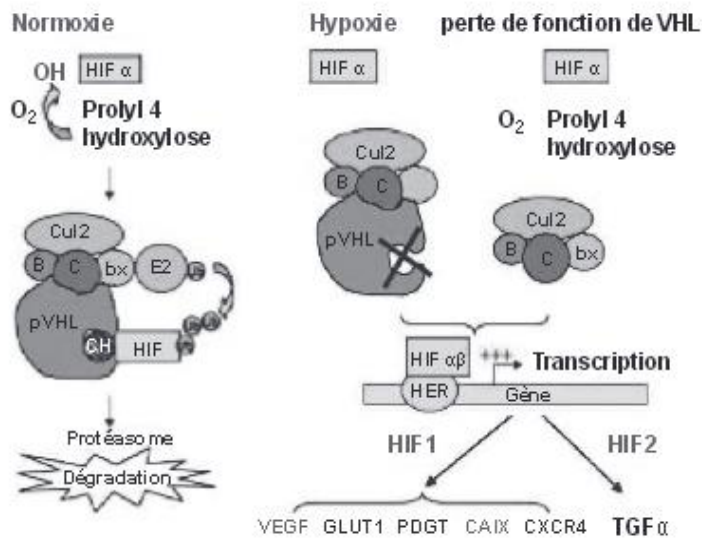
Ce facteur permet à la cellule de réagir à des conditions d'hypoxie, principalement en favorisant la transcription de molécules telles que le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le PDGF (platelet derived growth factor) tous deux impliqués dans le phénomène d'angiogenèse,

En conditions normales (normoxie, protéine VHL fonctionnelle) l'HIF est détruit dans le protéasome, limitant la production de VEGF et PDGF.

L'absence d'une protéine VHL fonctionnelle a les mêmes conséquences que l'hypoxie: l'HIF n'est plus détruit dans le protéasome, il migre dans le noyau, aboutissant à la production non contrôlée des facteurs proangiogéniques.

La figure 2 illustre les voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale (24).

Figure 2 – Voies moléculaires de l’angiogénèse tumorale



Sunitinib

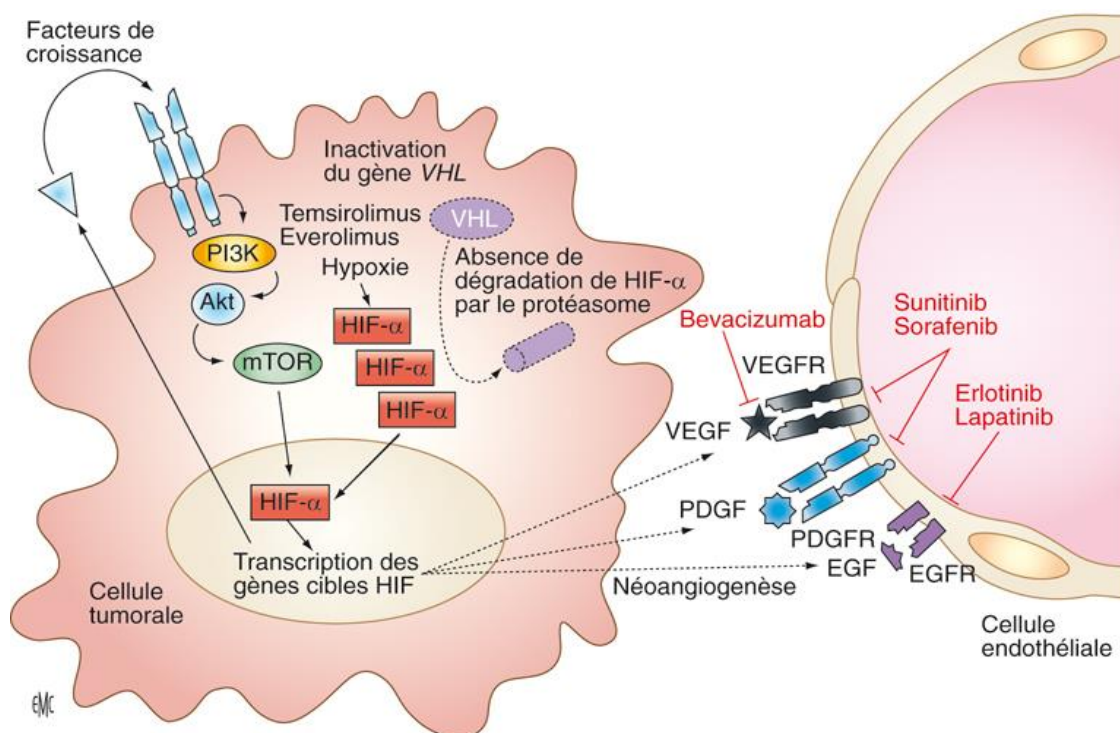
Le SU11248 (sunitinib, Sutent®) est un inhibiteur multicible de tyrosine kinase anti-VEGFR-1, -2 et -3, anti-PDGFR- α et β , c-KIT (stem cell receptor) et Flt-3 (fetal liver tyrosine kinase receptor-3) (25) ayant une activité anti-angiogénique et antitumorale. Le sunitinib a été accepté en 2006 par l’Agence européenne pour le Traitement du Cancer du Rein avancé et/ou métastatique et par l’agence américaine (FDA) pour le cancer du rein avancé. L’efficacité de cette molécule a été démontrée à partir de deux essais de phase II évaluant le sunitinib en 2e ligne, chez des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires, en échappement après l’immunothérapie (26).

Le critère principal d’évaluation était la réponse objective mesurée d’après les critères RECIST. Le taux de réponse objective a été de 45% (95% IC, 39-50%) à partir de la population étudiée, avec une majorité de réponses partielles et 25% de patients avec une

maladie stable (> 3 mois). Cependant ce critère de réponse ne semble pas approprié pour évaluer les anti-angiogéniques.

La figure 3 illustre le mode d'action des différents anti-angiogéniques (1).

Figure 3 – Mode d'action des anti-angiogéniques (1).



VEGF : vascular endothelial growth factor ; PDGF : platelet-derived growth factor ; PI3K : phospho-
inositide 3-kinase ; Akt : protéine kinase B ; mTOR : mammalian target of rapamycin ; HIF- α :
hypoxia-inductible factor ; VHL : maladie de von Hippel-Lindau ; EGFR : epidermal growth factor
receptor ; PDGFR : platelet-derived growth factor receptor ; VEGFR : vascular endothelial growth
factor receptor ; EGF : endothelial growth factor .

3. Evaluation de la réponse tumorale aux traitements

3.1 Critères tomodensitométriques

3.1.1 Critères RECIST

Les recommandations intitulées RECIST et publiées en 2000 ont été proposées par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), en collaboration avec le NCI. Ce travail résulte de la mise en commun d'études incluant plus de 4000 patients atteints de tumeurs solides. Il simplifie l'étude de la réponse thérapeutique en proposant une mesure unidimensionnelle ne mesurant que le plus grand diamètre des cibles et en faisant le calcul de la somme de ces plus longs diamètres (SLD). La taille de la tumeur est toujours comparée à l'examen avant traitement « de référence ». En présence de réponse partielle, l'examen est comparé au « nadir » -la meilleure réponse obtenue. La classification finale est aussi rendue en 4 catégories (réponse complète, réponse partielle, maladie stable, progression). Une lésion est considérée comme cible mesurable si son plus grand diamètre est ≥ 10 mm. Les lésions situées en-dessous du seuil ou réellement non mesurables (exemple : épanchement pleural, ascite, lymphangite pulmonaire, lésions osseuses, lésions kystiques) sont enregistrées comme « non cibles » mais prises en compte pour établir la réponse. Les critères RECIST précisent que l'on peut mesurer jusqu'à dix cibles au total mais pas plus de cinq cibles par organe.

Les critères RECIST ont été revus en 2009 et publiés avec quelques évolutions : le nombre de lésions mesurables est réduit à cinq au total avec deux au maximum par organe. Les ganglions

sont mesurés dans leur plus court diamètre dont on calcule la somme (SCD). Les ganglions de plus de 15mm de petit axe sont considérés comme des lésions cibles et cette mesure est incluse dans la somme des diamètres évaluant la réponse tumorale. Les autres ganglions (≥ 10 et < 15 mm) sont considérés comme des lésions « non cibles », les ganglions < 10 mm sont considérés comme non pathologiques.

Cependant, la mesure du plus grand diamètre n'est pas toujours aisée en cas de lésion à contour irrégulier, la diminution de taille des lésions peut être asymétrique dans les trois plans de l'espace ce qui rend imprécis la mesure du plus grand diamètre. La nécrose tumorale complique également l'évaluation par les critères RECIST. De plus, les seuils choisis de -30% et +20% n'ont pas fait l'objet d'une validation montrant qu'ils sont prédictifs du devenir du patient.

3.1.2 Critères de Choi

Afin de mieux évaluer la réponse tumorale en prenant en compte la densité et la vascularisation tumorale, Choi et coll. ont défini pour les GIST traitées par imatinib, une réponse objective comme une diminution de plus de 15% de la densité tumorale mesurée en UH ou une diminution de plus de 10% du plus grand diamètre de la tumeur (4). Les taux de réponse par les critères de Choi étaient de 80% versus 43% par les critères RECIST. Les réponses étaient plus prédictives du temps à progression et de la survie globale que celles établies selon les critères RECIST.

3.1.3 Autres critères

De taille

Thiam et al (27) ont montré qu'une diminution de plus 10% permettait de distinguer les répondeurs de non répondeurs chez des patients traités par traitement anti-angiogénique pour un cancer du rein métastatique. Deux études ont confirmé la pertinence de ce seuil (28, 29).

De densité

Des variantes aux critères de Choi ont été proposées : Les critères de Choi modifiés proposent de définir la réponse par la diminution de taille ET de densité (au lieu de OU) (30).

Les critères SACT proposent des mesures des densités moyennes sur tout le volume tumoral (31). Une réponse favorable est définie comme :

- une diminution de la taille supérieure ou égale à 20 %
- OU une diminution de la densité moyenne supérieure ou égale à 40 UH sur au moins une lésion cible (poumon exclu)
- OU une diminution de la taille de la tumeur supérieure ou égale à 10 % ET une diminution de la densité moyenne de 20 UH ou plus dans la moitié des lésions cibles (poumon exclu).

Les critères MASS (32) intègrent la notion de structure et des appréciations morphologiques des modifications tumorales sous traitement, telles que l'apparition d'une nécrose centrale ou

un remplissage central Toutefois, ces critères sont difficilement applicables en routine clinique du fait de leur complexité.

Le tableau 3 résume les types de réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1, de Choi, les critères SACT et MASS

Tableau 3 – Réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1, de Choi, SACT et MASS

| Critères | Choix des lésions | Type de réponse | | | |
|------------|--|---|---|---|--|
| | | REPONSE COMPLETE | REPONSE PARTIELLE | MALADIE STABLE | MALADIE PROGRESSIVE |
| RECIST 1.1 | Lésions ≥ 10 mm Ganglions ≥ 15 mm 2 lésions/ organe ≤ 5 lésions | Régression complète de toutes les lésions | Régression ≥ 30 % en taille des lésions cibles | Ni réponse partielle ni maladie progressive | Augmentation de taille ≥ 20 % Apparition de nouvelle lésion |
| De Choi | Taille des lésions ≥ 15 mm ≤ 10 lésions. ROI | Régression complète de toutes les lésions | Régression ≥ 10 % en taille OU Régression ≥ 15 % en densité | Ni réponse partielle ni maladie progressive | Augmentation ≥ 10 % en taille et diminution ≤ 15 % en densité des lésions cibles Apparition de nouvelle lésion |
| SACT | Taille des lésions ≥ 10 mm ≤ 10 lésions. Volume d'intérêt. Phase portale. Lésions pulmonaires exclues | REPONSE FAVORABLE | | REPONSE INDETERMINEE | |
| | | Régression ≥ 20 % en taille OU régression ≥ 40 UH de la densité moyenne sur ≥ 1 lésion cible OU régression ≥ 10 % en taille ET une régression de ≥ 20 UH densité sur la moitié des lésions cibles ou de ≥ 40 UH sur ≥ 1 lésion cible | Ni réponse favorable ni mauvaise réponse | | MAUVAISE REPONSE |
| MASS | Taille des lésions ≥ 10 mm. ≤ 10 lésions. ROI. Phase portale. Lésions encéphaliques et pulmonaires exclues | Régression ≥ 20 % en taille OU régression ≥ 40 UH de la densité moyenne sur ≥ 1 lésion cible | Ni réponse favorable ni mauvaise réponse | | Augmentation ≥ 20 % en taille OU rehaussement central OU apparition d'un rehaussement dans une masse préalablement hypodense homogène Apparition de nouvelle lésion |

3.2 Critères en échographie de contraste

Principes

La réalisation d'une DCE-US nécessite l'injection d'un produit de contraste ultrasonore et d'un logiciel adapté sur l'appareil d'échographie.

Le produit de contraste (SonoVue[®]) injecté par voie veineuse forme des microbulles dont le diamètre moyen de 2,5 μm permet leur passage à travers les capillaires pulmonaires. Ces microbulles se retrouvent donc dans la circulation générale et restent dans les vaisseaux. L'imagerie avec produit de contraste est donc une imagerie purement et uniquement de la vascularisation et de la microvascularisation tissulaire, ce qui simplifie la modélisation des courbes comparativement à l'IRM dynamique de contraste avec de plus une relation linéaire aux concentrations utilisées.

Sous l'effet du faisceau ultrasonore à faible index mécanique, les microbulles entrent en résonance asymétrique et donnent naissance à un signal donc non linéaire à l'origine de l'image obtenue.

Différents logiciels existent permettant l'étude en DCE-US. La technique dite « d'inversion de pulse » est proposée sur tous les appareils d'échographie. Son principe est d'annuler le signal linéaire des tissus. Ainsi, seul le signal lié aux microbulles persiste (33).

Après modélisation des courbes de perfusion (modélisation développée dans le laboratoire et pour laquelle un brevet a été déposé : PCT/IB2006/003742), on calcule différents paramètres

tels que l'intensité maximale du pic de rehaussement, le temps de transit moyen, la pente de la courbe de la prise de contraste, l'aire sous la courbe (34).

Applications cliniques

Les premières études réalisées vers la fin des années 1990 chez l'animal (35) puis, au début des années 2000 chez l'homme dans des études de phase I et II (36) ont montré qu'une diminution précoce de la vascularisation tumorale évaluée par échographie-Doppler reflétait l'efficacité des traitements ciblés avant que l'on puisse observer une diminution du volume tumoral, avec également apparition de nécrose.

Cette technique est adaptée pour tout type de tumeur hypervascularisée, accessible aux ultrasons. En effet, il a également été montré chez les patients porteurs de cancer du rein métastatique traités par traitement anti-angiogénique (Sorafenib, BAYER), qu'une diminution de la perfusion objectivée qualitativement à 3 semaines et confirmée à 6 semaines était significativement corrélée à la survie sans progression et à la survie globale (37).

La première étude ayant évalué l'échographie de contraste dans le cancer du rein métastatique était en 2000 (38). En 2005, une étude analysant la diminution de la vascularisation des GIST après traitement par imatinib mettait en évidence une réponse précoce en DCE-US comparativement aux critères RECIST scannographiques (2 semaines versus 9 mois) (39).

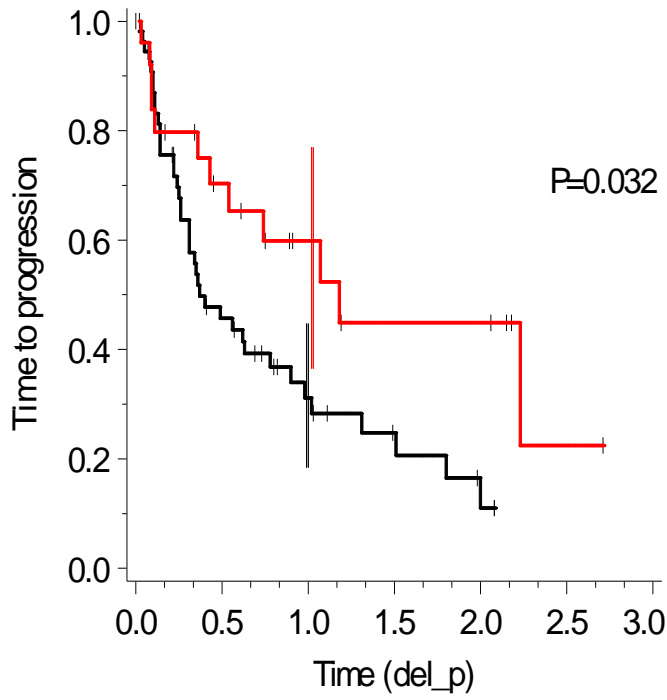
L'étude de Lassau *et al.* en 2010 a évalué l'échographie de contraste comme outil pronostic dans le suivi des patients porteurs d'un CCRm traités par sunitinib et a déterminé les paramètres corrélés à la réponse précoce (40). L'analyse a porté sur 38 patients, les variations

des paramètres en DCE-US entre J0 et J15 ont été calculées et ont été comparées chez les répondeurs versus les non-répondeurs. Les ratio de variations des paramètres ont été corrélés à la survie sans progression et la survie globale. Les ratio entre les DCE-US à J15 et J0 étaient significativement différents pour 5 paramètres : pic d'intensité, aire sous la courbe, aire sous le wash-in, aire sous le wash-out, la pente de wash-in et le time to peak intensity (TTP). La pente de wash-in et le TTP étaient corrélés à la PFS ($p=0,0002$ et $p=0,02$ respectivement). Le TTP était aussi corrélé à la survie globale ($p=0,007$).

Entre 2007 et 2010, un programme national français « STIC DCE-US » a été mené pour l'évaluation de l'échographie de contraste et donc les objectifs étaient de :

- standardiser
- diffuser
- sélectionner les paramètres pertinents
- homogénéiser les modalités d'injection
- déterminer le *cut-off*
- corréler les données à la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS)
- déterminer le coût de l'examen (41).

539 patients ont été inclus dont 141 CCRm. Cinq paramètres montraient des variations significatives ($p<0,05$) entre J0 et 1 mois, l'aire sous la courbe (AUC) étant la plus représentative du délai sans progression (*freedom from progression FFP*) : les patients présentant une diminution de plus de 40% de l'AUC à 1 mois avait un meilleur délai sans progression (FFP) ($p=0,005$) et une meilleure survie globale ($p=0,05$) (42). Dans le groupe CCR, une diminution de 90% de l'AUC était le meilleur *cut-off* associé à la FFP.



| AUC day30/AUC day0 | Patients at risk | | | | | |
|--------------------|------------------|----|----|---|---|---|
| >0.1 | 54 | 22 | 11 | 6 | 3 | 0 |
| <0.1 | 27 | 14 | 8 | 5 | 5 | 1 |

Figure 4 – Temps jusqu’à la progression selon le seuil de diminution de 90% de l’aire sous la courbe en DCE-US. Les patients ayant une diminution de plus de 90% de l’AUC avaient une meilleure survie sans progression.

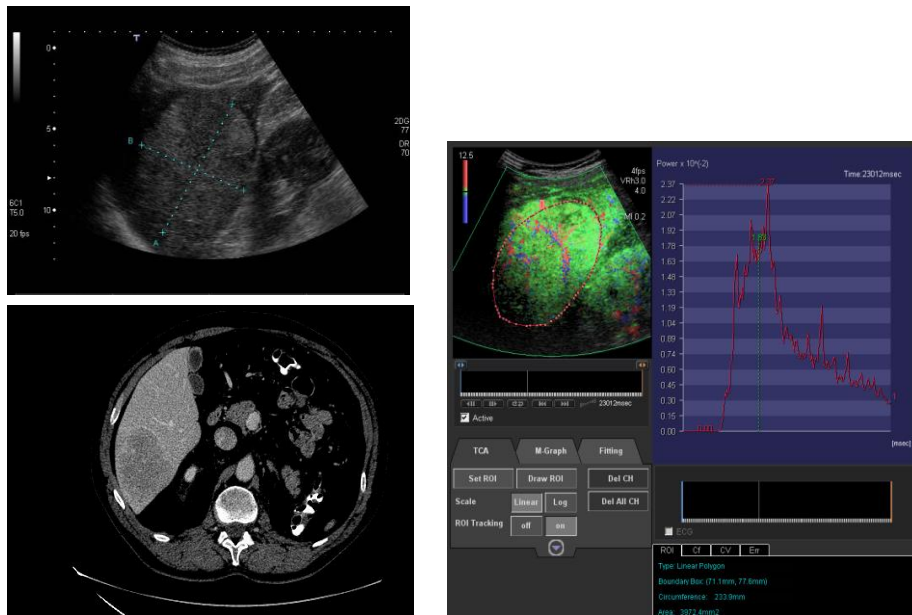
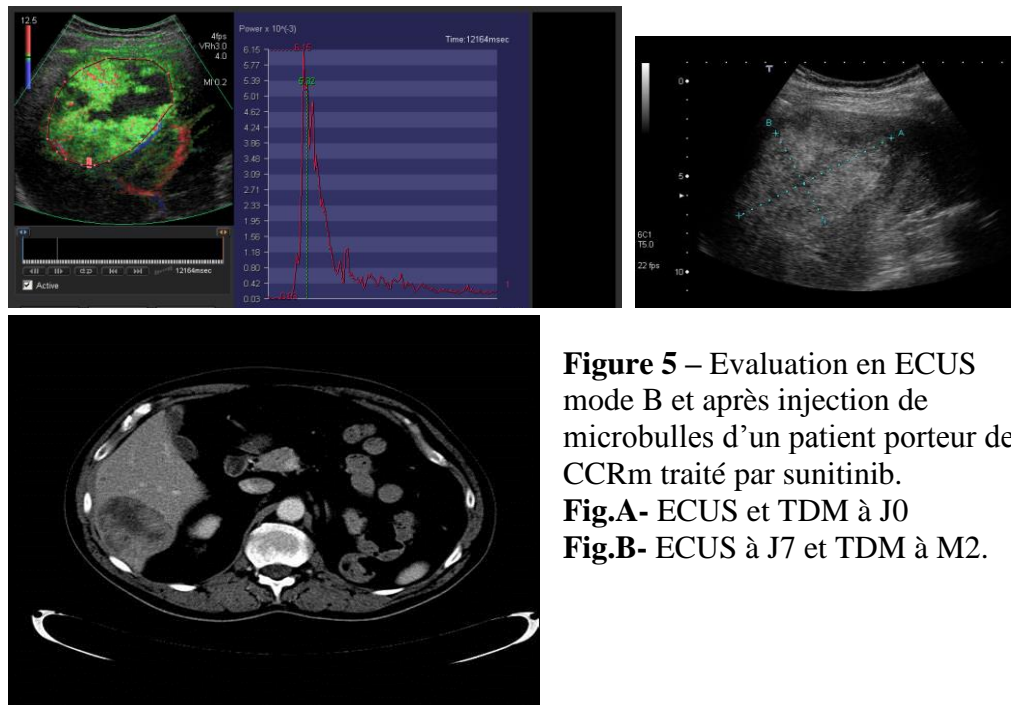


Fig.A

Fig.B



3.3 Imagerie de perfusion

Tomodensitométrie de perfusion

Le principe de la TDM de perfusion est fondé sur l’analyse de l’évolution du produit de contraste lors du premier passage d’un bolus intravasculaire d’un agent exogène non diffusible : l’iode.

L’acquisition se fait grâce à un scanner en mode dynamique, localisée sur une zone, ce qui implique le choix d’une lésion cible, pendant l’injection périphérique intraveineuse d’un agent de contraste iodé. À partir des images obtenues lors de l’acquisition dynamique, un logiciel d’analyse d’images permet d’obtenir des informations fonctionnelles quantitatives

des paramètres relatifs à la perfusion. Il calcule automatiquement les paramètres caractéristiques de la perfusion selon un modèle mathématique.

Les paramètres caractéristiques de la perfusion calculés sont représentés sur une courbe :

- Le TBF (Tumor Blood Flow) en ml/min/100ml représente le flux sanguin tumoral par unité de volume du tissu
- Le TBV (Tumor Blood Volume) en ml/100ml désigne la fraction de tissu occupée par les vaisseaux sanguins
- le TTM (Mean Transit Time, MTT), en secondes, représente l'intervalle de temps moyen nécessaire à un bolus de produit de contraste iodé pour traverser le réseau capillaire
- Le TTP (Time to Peak) en seconde désigne le temps entre l'arrivée du contraste en intra-artériel et le pic de rehaussement
- Le pic d'intensité maximale en UH représente l'augmentation maximale de la densité tissulaire
- Perméabilité (Ktrans) en ml/100g/min représente le transfert du contraste du secteur vasculaire au secteur extra-vasculaire

Les limites de la technique sont la nécessité d'une résolution temporelle élevée et donc d'une irradiation majorée (environ 20% de dose supplémentaire comparativement à un scanner standard d'évaluation oncologique), l'étude d'une seule cible (couverture de 40cm pour les nouveaux scanners)

Certaines équipes se sont intéressées à l'étude des paramètres de perfusion en tomodensitométrie des CCR métastatiques sous anti-angiogéniques.

Une étude de 2010 retrouvait des paramètres tumoraux à l'évaluation initiale plus élevés chez les répondeurs que chez les non répondeurs, et une baisse du TBF (162,5 versus 76,7 mL/min/100 mL, $p = 0,0002$) et du TBV (9,1 versus 3,9 mL/100 mL, $p < 0,0001$) de 50% après un cycle de traitement (43).

IRM de perfusion

Des études ont été menées en IRM avec injection d'agent de contraste ou en marquage de spin [*spin labelling* ou ASL] (44, 45) étudiant la variation du Ktrans.

Ce paramètre reflète simultanément les flux de l'agent de contraste assurés par le flux sanguin (perfusion) et son passage dans l'espace extracellulaire au travers de l'endothélium vasculaire (perméabilité). Ktrans est donc un paramètre qui dépend du flux capillaire, de la surface endothéliale et de la perméabilité capillaire. Il représente un bon biomarqueur de l'activité des traitements, mais nécessite des précautions d'utilisation, en particulier de se trouver toujours dans les mêmes conditions d'acquisition. Dans des conditions où les échanges sont limités par le flux sanguin (perfusion > perméabilité), Ktrans se rapproche de la perméabilité ; dans des conditions où les échanges sont limités par la perméabilité (perméabilité > perfusion), Ktrans se rapproche du flux sanguin (46).

Ainsi, une étude de phase II chez 17 patients porteurs de CCRm sous sorafenib retrouvait une baisse de 60 % de Ktrans (47). Le pourcentage de baisse du Ktrans et le changement de taille de la tumeur en TDM étaient significativement corrélés à la PFS. En outre, les tumeurs avec un Ktrans élevé avant traitement étaient également significativement associées à une meilleure survie sans progression.

III- MATERIEL ET METHODES

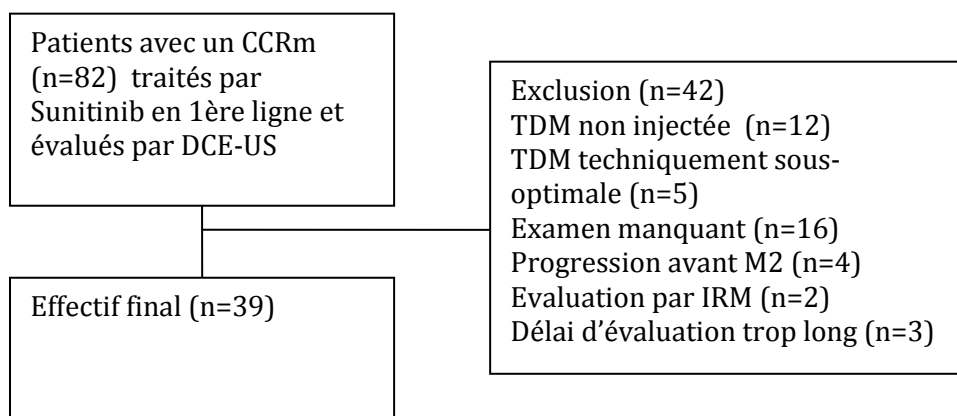
1. Critères d'inclusion

Cette étude a été menée de façon rétrospective incluant tous les patients d'octobre 2007 à mars 2010 atteints de CCR métastatique issus de l'étude prospective multicentrique ayant évalué l'ECUS chez les patients sous anti-angiogéniques. Cette dernière a été conduite dans 19 centres (8 CHU et 11 centres de lutte contre le cancer), l'analyse finale des données a été réalisée à Gustave Roussy.

Au total, 81 patients atteints de CCRm, naïfs de tout traitement par anti-angiogéniques, traités par sunitinib, ont été retenus. Pour chaque dossier, les caractéristiques démographiques (âge, sexe) et cliniques (date de progression, date du décès) ont été recueillies.

Le traitement par sunitinib a été administré à la dose de 50mg/ jour selon un schéma comprenant 4 semaines consécutives de traitement suivies de 2 semaines de pause (correspondant à un cycle) ; ou à la dose de 37,5mg/ jour en continu (pendant la durée d'inclusion, aucune étude n'avait démontré la supériorité d'un des schémas (48)).

Figure 6 – Critères d’inclusion et d’exclusion



2. Choix et mesure des cibles

DCE-US

Les patients ont eu une première échographie morphologique à la recherche d'une lésion cible pour le suivi, puis l'échographie de contraste initiale (J0) avant traitement et à J7, J15, J30 et J60. Seules les échographies réalisées à J0 et à J30 étaient analysées dans notre étude. La DCE-US comportait une injection intraveineuse en bolus de 4,8ml de SonoVue (Bracco S.P.A., Milan, Italy) immédiatement suivie d'une injection de 5ml de sérum physiologique. L'enregistrement de la courbe de perfusion durait 3 minutes, les critères d'ECUS étaient quantifiés à l'aide du logiciel CHI-Q (Toshiba, Puteaux, France) : 7 critères étaient étudiés, 4 liés au volume sanguin (le pic d'intensité, l'aire sous la courbe, l'aire sous la courbe durant la prise de contraste, l'aire sous la courbe durant le lavage), 2 liés au flux sanguin (la courbe de rehaussement et le temps jusqu'au pic de rehaussement) et le temps de transit moyen. La qualité technique de la DCE-US était appréciée à l'aide de 6 critères et était cotée de 0 à 5, les DCE-US avec un score à 0 étaient exclues (41). Pour chaque patient, les variations des paramètres en J0 et J30 étaient calculées et exprimées en ratio.

TDM

Tous les patients étaient surveillés à l'aide d'une TDM avant traitement (J0) et tous les 2 mois pendant un mois ou jusqu'au décès. Seules les TDM réalisées à J0 et à 2 mois (M2) étaient retenues pour notre étude.

Pour chaque patient, une première lecture rétrospective des TDM devait retrouver la lésion cible échographique. Puis, l'évaluation se faisait selon les critères RECIST 1.1 et les critères de Choi pour la cible échographique et l'ensemble des lésions.

Pour les critères de Choi, la densité des lésions tumorales était mesurée à l'aide d'une région d'intérêt (ROI) englobant la totalité de la lésion sur une coupe la plus représentative à l'aide d'un logiciel d'aide au suivi oncologique (Oncotrack; Global Imaging Viewer®) et exprimée en unité Hounsfield (UH). Les valeurs de densité pour les critères de Choi ont été analysées de façon brute et rapportées d'une part à la densité mesurée de l'aorte sur la même TDM et d'autre part à celle des muscles paravertébraux.

Pour les critères RECIST 1.1, le plus grand diamètre était mesuré de façon automatique par le logiciel Oncotrack; Global Imaging Viewer® sur la même coupe axiale où était placée la ROI mesurant la densité.

42 patients ont été exclus, l'étude finale a porté donc sur 39 patients. Au total 86 cibles ont été mesurées parmi les plus volumineuses et les plus reproductibles, et en prenant toujours comme lésion cible principale la lésion échographique, avec un maximum de cinq par patients (critères RECIST 1.1) et en excluant :

- les lésions pulmonaires en raison du risque de cavitation lors du suivi et donc de l'impossibilité de mesurer une densité ;
- les lésions osseuses pures sans lésion des parties molles (critères RECIST 1.1).

Tous les patients avaient une maladie évaluable sur les imageries initiale et de fin de traitement selon la définition des deux classifications étudiées.

Les patients ont été séparés par les trois critères d'évaluation en 2 groupes : répondeurs pour ceux qui avaient une réponse partielle ; non-répondeurs quand la maladie était stable ou en progression.

La saisie des données est réalisée sous Microsoft® Excel 2003.

3. Analyse statistique

Le paramètre principal étudié était la survie sans progression (PFS) défini comme étant le temps entre l'initiation du traitement et la survenue de la progression en imagerie (TDM) ou selon la clinique.

La médiane de suivi était de 18 mois.

L'analyse statistique a été réalisée avec le soutien du Service Biostatistique et Épidémiologie, Gustave Roussy, Villejuif.

Pour les variables quantitatives, les caractéristiques sociodémographiques des patients (âge) sont décrites par les moyennes et les valeurs médianes. La variation en taille des lésions cibles est exprimée en pourcentage. L'effectif et le pourcentage décrivent les variables qualitatives. Les variables qualitatives ont été comparées avec un test de Chi-2 (Pearson) et

les variables quantitatives par un test t de Student. Les résultats ont été considérés statistiquement significatifs pour un $p \leq 0,05$. La survie sans progression a été réalisée selon le modèle de Kaplan-Meier. Les données ont été analysées comme facteur prédictif de survie et comparées statistiquement selon le modèle de Log-Rank.

IV- RESULTATS

1. Données générales

Nous avons revu 39 dossiers sur une période de 3 ans (d'octobre 2007 à mars 2010). La population se composait de 30 hommes (77%) et 9 femmes (23%) dont l'âge médian était de 56 ans. 86 lésions cibles étaient retenues dont 39 cibles correspondant aux cibles échographiques. Le tableau 4 résume les caractéristiques des patients. Le tableau 5 résume les différentes cibles échographiques.

Tableau 4 – Caractéristiques des patients

| | |
|--|-------|
| Age médian lors du début du traitement (années) | 56,6 |
| Délai moyen entre la TDM initiale et le début du traitement (jours) | 21,35 |
| Délai moyen entre la TDM du suivi à M2 et le début du traitement (jours) | 65,25 |
| Délai moyen entre la DCE-US à J30 et le début du traitement (jours) | 31,8 |
| Médiane de PFS, mois | 7,0 |

Tableau 5 – Lésions cibles en DCE-US

| Type de cible | Nombre |
|---------------------------|--------|
| Nodules rétropéritonéaux | 16 |
| Nodules hépatiques | 8 |
| Nodules péritonéaux | 5 |
| Adénomégalies abdominales | 3 |
| Adénomégalies cervicales | 3 |
| Adénomégalies thoraciques | 2 |
| <i>Total</i> | 39 |

2. Réponse selon RECIST 1.1, Choi, échographie de contraste

2.1 Réponse selon RECIST 1.1 et Choi pour l'ensemble des lésions cibles

Réponse selon les critères RECIST 1.1

En se basant sur les critères RECIST, 26 patients (66,6%) avaient une maladie stable, 8 patients (20,5%) présentaient une réponse partielle et 5 patients (12,8%) une progression aboutissant donc à 10 répondeurs (25,6%) et 29 non-répondeurs (74,3%).

Réponse selon les critères de Choi

Selon les critères de Choi, 8 patients (20,5%) avaient une maladie stable, 30 patients (76,9%) une réponse partielle et 1 patient présentait une progression (2,5%) aboutissant donc à 30 répondeurs (76,9%) et 9 non-répondeurs (23%).

Réponse selon les critères Choi avec normalisation à la densité aortique

En normalisant les valeurs de densité obtenues à celle de l'aorte sur la même TDM d'évaluation, 4 patients (10%) avaient une maladie stable, 33 patients (85%) une réponse partielle et 2 patients (5%) progressaient aboutissant à un total de 33 répondeurs (85%) et 6 non-répondeurs (15%).

Réponse selon les critères Choi avec normalisation à la densité musculaire

En normalisant les valeurs de densité obtenues à celle des muscles paravertébraux dorsaux sur la même TDM d'évaluation, 4 patients (10%) avaient une maladie stable, 30 patients (77%) une réponse partielle et 5 patients (13%) progressaient aboutissant à un total de 30 répondeurs (77%) et 9 non-répondeurs (23%).

Le tableau 6 résume la moyenne de variation des densités (en UH) selon les critères de Choi, avec normalisation à la densité de l'aorte et à la densité musculaire.

Tableau 6 – Moyenne de diminution des densités selon les critères de Choi et avec normalisation aux densités de l’aorte et des muscles chez les répondeurs et les non-répondeurs

| <i>Critère de réponse</i> | Moyenne de variation des densités (UH) |
|-------------------------------------|---|
| Choi | |
| Répondeurs | -41,6% (95% CI: -48%, -35%) |
| Non-répondeurs | 3% (95% CI: 8%, 14%) |
| Choi avec normalisation à l’aorte | |
| Répondeurs | -59% (95% CI: -65, -53%) |
| Non-répondeurs | 30% (95% CI: -11%, 71%) |
| Choi avec normalisation aux muscles | |
| Répondeurs | -43% (95% CI: -49, -37%) |
| Non-répondeurs | 20% (95% CI : -1%, 41%). |

2.2 Réponse selon RECIST 1.1, Choi et ECUS pour la cible échographique

Réponse selon les critères RECIST 1.1

En se basant sur les critères RECIST, 20 patients (51,2%) avaient une maladie stable, 10 patients (25,6%) présentaient une réponse partielle et 9 patients (23%) une progression aboutissant donc à 10 répondeurs (25,6%) et 29 non-répondeurs (74,3%).

Parmi les répondeurs, la moyenne de la SLD était de -46% (95% CI: -46% , -36%). Parmi les non-répondeurs, la moyenne de la SLD était de 14% (95% CI: -4% , 31%).

Réponse selon les critères de Choi

Selon les critères de Choi, 9 patients (23%) avaient une maladie stable, 29 patients (74,3%) une réponse partielle et 1 patient présentait une progression (2,5%) aboutissant donc à 29 répondeurs (74,3%) et 10 non-répondeurs (25,6%).

Parmi les répondeurs, la moyenne de variation de la densité était de $-46,5\%$ (95% CI: -39 , -52%). Parmi les non-répondeurs, la moyenne de variation de densité était de $4,4\%$ (95% CI: $-9,5\%$, $18,3\%$).

Réponse selon l'aire sous la courbe mesurée en échographie de contraste

En prenant comme critère la diminution de plus de 90% de l'aire sous la courbe (AUC) en DCE-US, 12 patients (31%) étaient classés comme répondeurs et 27 (69%) comme non-répondeurs.

Le tableau 7 résume la classification des patients après deux cycles de traitement.

Le tableau 8 résume les variations des paramètres mesurés selon les 3 critères chez les patients dichotomisés en répondeurs et non-répondeurs.

Les données de survie sans progression

En dichotomisant la population de l'étude en répondeurs et non-répondeurs, seuls les critères de Choi étaient corrélés à la survie sans progression ($p=0,0043$) en comparaison avec les critères RECIST 1.1 ($p=0,1042$) et l'AUC en DCE-US ($p=0,1451$) (Figure 7).

La médiane de PFS chez les répondeurs et les non-répondeurs selon les critères de Choi était de 8,6 mois et 4,6 mois respectivement.

Le tableau 9 résume la médiane de survie sans progression selon les 3 critères étudiés chez les répondeurs et les non-répondeurs.

Tableau 7 - Classification des patients après deux cycles de sunitinib

| Critère de réponse | Réponse partielle | Maladie stable | Maladie en progression |
|--------------------|-------------------|----------------|------------------------|
| RECIST | 8 | 26 | 5 |
| CHOI | 30 | 8 | 1 |

Tableau 8 - Variations des paramètres mesurés selon les 3 critères chez les patients dichotomisés en répondeurs et non-répondeurs

| Critère de réponse | Répondeurs | Non-répondeurs |
|---|-----------------------------|--------------------------|
| Moyenne de SLD (RECIST) | -96% (95% CI: -139%, -53%) | 3,4% (95% CI: -5%, 12%) |
| Moyenne de diminution de densité (Choi) | -41,6% (95% CI: -48%, -35%) | 3% (95% CI: 8%, 14%) |
| Moyenne de diminution de l'AUC (DCE-US) | -96% (95% CI: -98%, -94%) | 220 (95% CI: -185, 625%) |

Tableau 9 – Médianes de PFS chez les patients classés en répondeurs et non-répondeurs selon les critères RECIST, de Choi et l'aire sous la courbe en DCE-US

| Critère de réponse | Médiane de PFS (mois) |
|--------------------|-----------------------|
| RECIST | |
| Répondeurs | 10.8 (6.5, 15) |
| Non-répondeurs | 5.4 (2.8, 8.0) |
| Choi | |
| Répondeurs | 8.6 (6.2, 10.9) |
| Non-répondeurs | 4.6 (1.1, 8.0) |
| AUC en DCE-US | |
| Répondeurs | 9.6 (5.5, 13.6) |
| Non-répondeurs | 5.5 (3.2, 7.8) |
| Total | 7.0 (5.0, 9.0) |

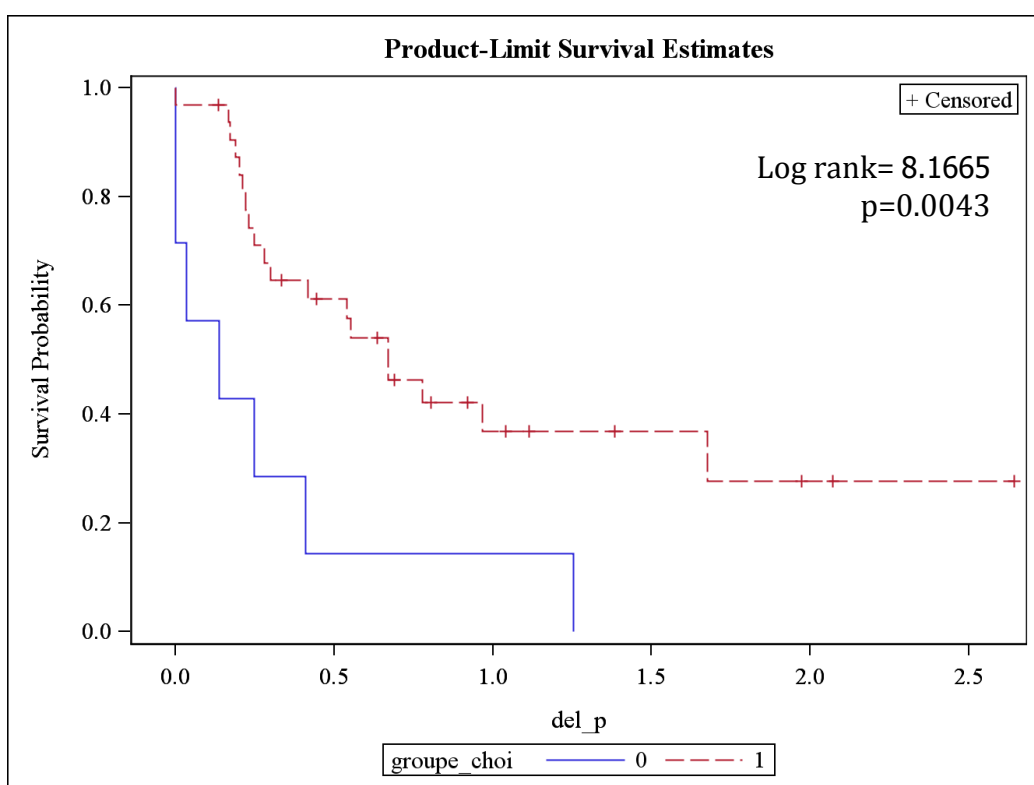


Fig.a

Temps à la progression (années)

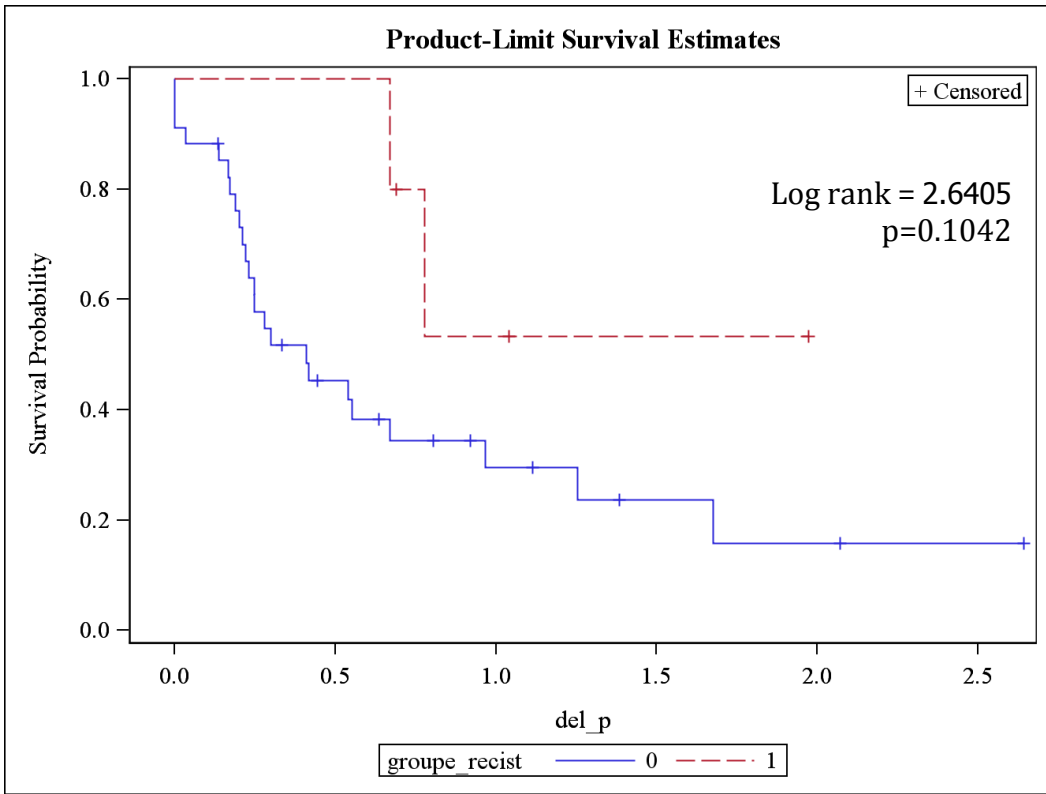


Fig.b

Temps à la progression (années)

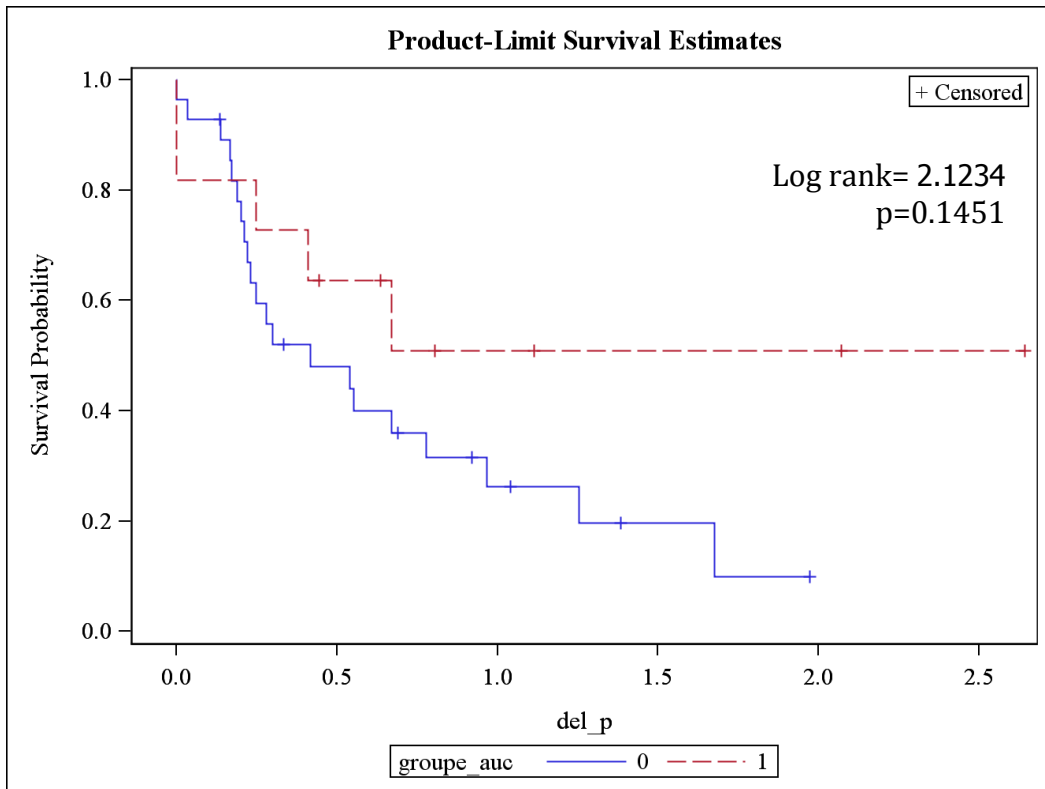


Fig.c

Temps à la progression (années)

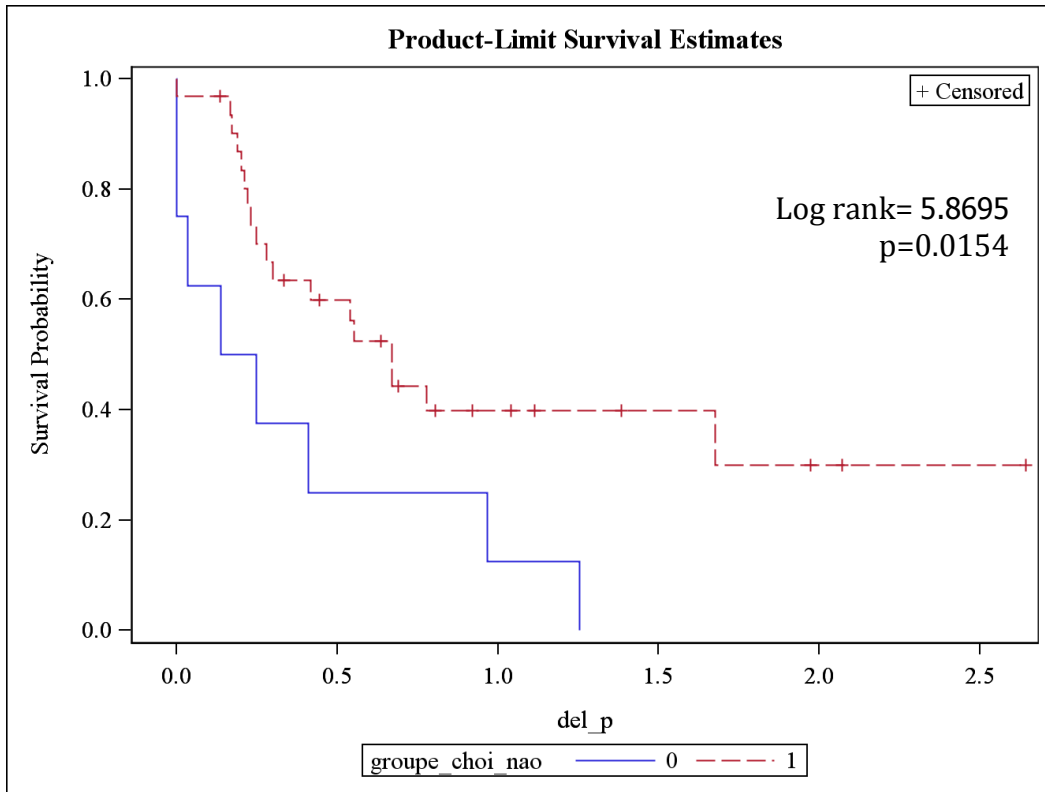


Fig.d

Temps à la progression (années)

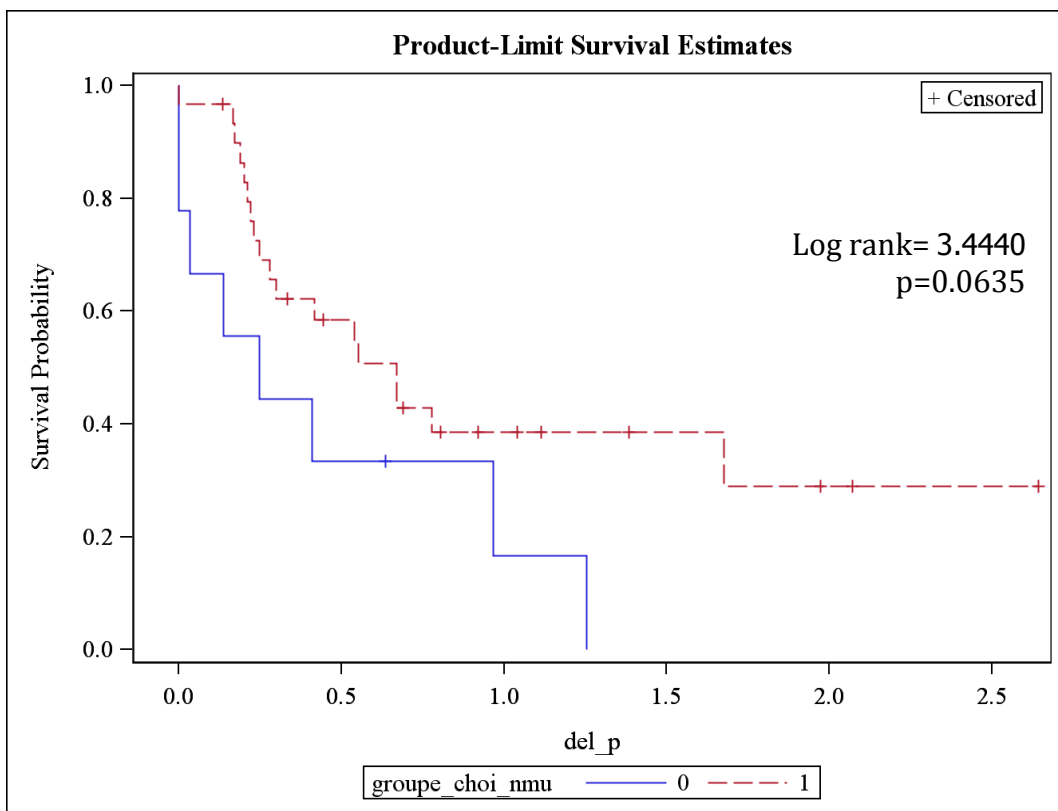


Fig.e

Temps à la progression (années)

Figure 7 - Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients atteints de CCRm traités par inhibiteurs de la tyrosine kinase en première ligne. Survie sans progression chez les répondeurs (ligne en pointillé) versus chez les non-répondeurs (ligne continue) selon les critères de Choi (fig.a), RECIST (fig.b) et l'aire sous la courbe en DCE-US (fig.c) et avec normalisation de la densité à celle de l'aorte (fig.d) et des muscles (fig.e).

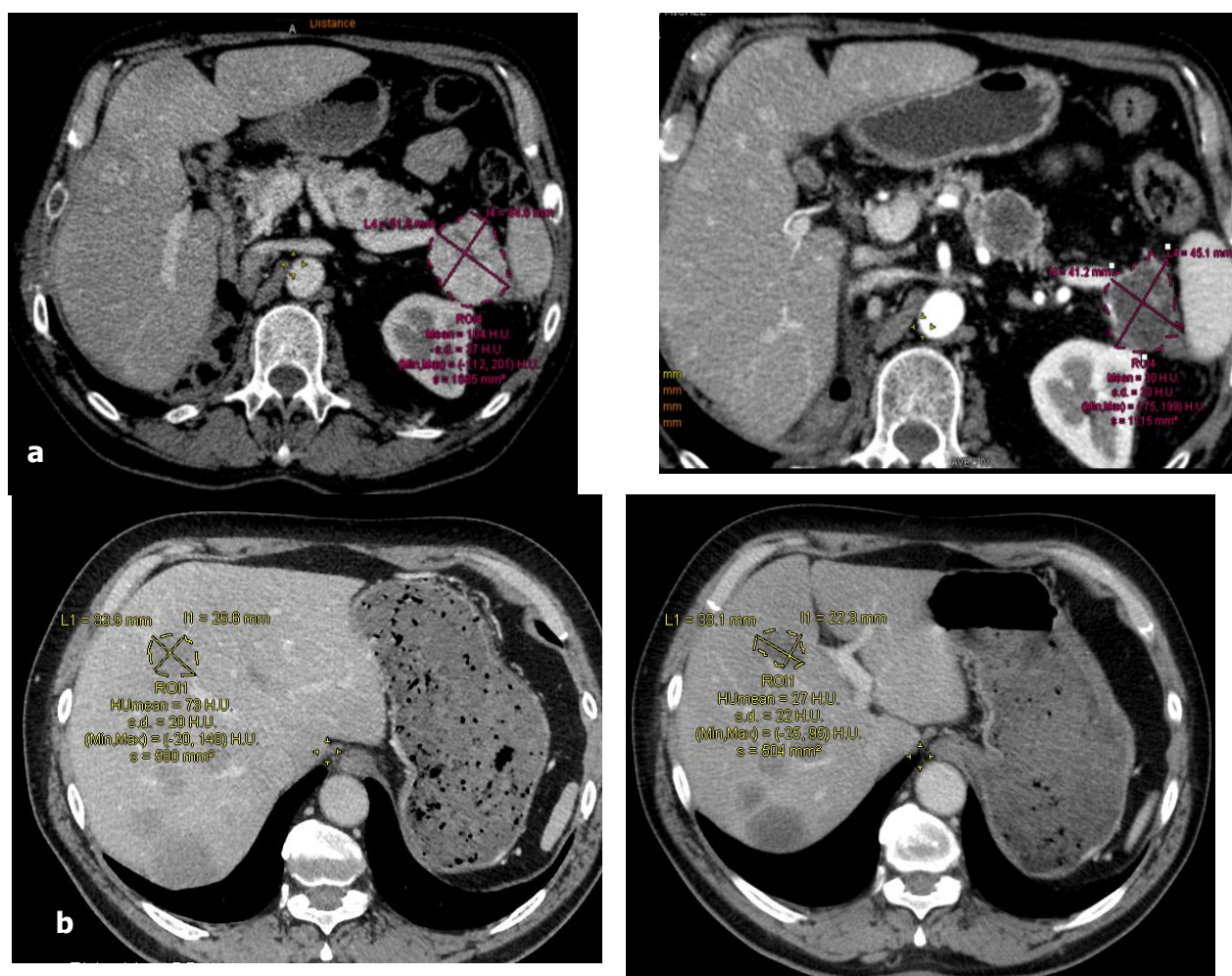


Figure 8 – Lésions cibles selon les critères de Choi. La SLD a été mesurée sur la TDM initiale (gauche) et à 2 mois (droite). La mesure de l'atténuation a englobé toutes les limites des lésions cibles.

a – adénopathie chez un patient suivi pour un CCRm traité par sunitinib. Une importante diminution de la densité était observée à 2 mois sans modification notable de la taille. Le patient était classé non-répondeur selon les critères RECIST, répondeur selon les critères de Choi. Le délai avant la progression était de 10 mois.

b – nodule hépatique chez un patient suivi pour un CCRm traité par sunitinib. Diminution non significative de la taille mais importante diminution de la densité. PFS = 14 mois.

V- DISCUSSION

1. De la mesure de taille à celle du rehaussement

L'évaluation de la réponse thérapeutique est une préoccupation constante en oncologie. Si le taux de survie globale est le meilleur paramètre objectif de l'efficacité des traitements testés, il est trop tardif pour évaluer la réponse tumorale en vue d'effectuer un changement de thérapeutique en cours de traitement. La réponse tumorale « objective » est fondée sur les modifications du nombre et de la taille de cibles tumorales mesurables. Ces paramètres sont obtenus plus précocement que les données sur la survie, mais leur fiabilité est très dépendante de la qualité des mesures comparatives, cliniques et surtout radiologiques, de ces cibles. L'imagerie morphologique tient donc une place prépondérante dans l'évaluation de la réponse tumorale.

Les critères RECIST 1.1 ont pour but principal d'uniformiser l'évaluation des essais cliniques en cancérologie. Ils présentent plusieurs avantages théoriques : un gain de temps, la possibilité d'évaluer plusieurs cibles, et une limitation du risque d'erreur.

L'avènement des thérapies ciblées a bouleversé les pratiques radiologiques d'évaluation de la réponse thérapeutique puisqu'elles provoquent en général dans 60% des cas une stabilisation de la maladie plutôt qu'une régression des lésions (20% des cas) et entraînent une nécrose tumorale (49).

Une étude rétrospective portant sur 1059 patients atteints d'un CCRm, traités par sunitinib montrait que la « réponse objective » était obtenue dans 38% des cas, que le délai médian de

réponse était de 10,6 semaines, mais seules 61% de ces réponses survenaient avant 12 semaines selon les critères RECIST (50).

Il existe donc une nécessité de « dépister », de façon plus pertinente qu'avec les critères RECIST, les patients qui vont présenter un bénéfice thérapeutique.

Plusieurs équipes se sont intéressées à l'analyse de la réponse tumorale sous un autre angle : variation de l'atténuation tomодensitométrique, de la perfusion en TDM, IRM ou échographie. Ces critères permettraient d'identifier précocement les non-répondeurs, afin de ne pas prolonger un traitement inefficace, source d'effets secondaires et coûteux (coût d'un mois de traitement par sunitinib Sutent® : 5 140,01 €).

Les critères de Choi représentent un outil facilement applicable en routine ne nécessitant pas l'implémentation d'un logiciel particulier ou un post-traitement de l'image.

2. Comparaison des critères RECIST et Choi dans la littérature

Le rehaussement en tomодensitométrie est le reflet de l'angiogénèse tumorale puisqu'il est lié au volume sanguin de la tumeur.

Plusieurs études se sont intéressées au rehaussement des métastases de cancer du rein sous traitement. Une étude a évalué les critères de Choi chez 55 patients atteints d'un CCRm traités par sunitinib (51). La médiane de diminution du rehaussement sous traitement était de -19 UH ($p \leq 0,001$). A la première évaluation tomодensitométrique, 7 patients avaient une réponse partielle, 38 une maladie stable et 10 une progression selon les critères RECIST. En revanche, 36 patients avaient une réponse partielle, 6 une maladie stable et 13 une progression selon les critères de Choi. Chez les patients ayant une réponse partielle, les

critères de Choi avaient une meilleure valeur prédictive pour la survie sans progression et la survie globale ($p < 0,001$ pour les 2 critères de jugement). En revanche des patients considérés comme progressifs avaient des survies sans progression prolongées. Par conséquent, van der Veldt et al. concluent que les critères Choi ne changent pas la prise en charge clinique des patients.

L'étude de Nathan et al. (30) menée sur 20 patients atteints de CCRm traités par sunitinib ou cediranib a comparé les critères RECIST aux critères de Choi modifiés : la réponse partielle se définit comme une diminution supérieure ou égale à 10 % de la taille de tumeurs et une diminution supérieure ou égale à 15 % de la densité des lésions cibles, sur des TDM au temps artériel. Les critères de Choi modifiés ont identifiés 13 patients en réponse partielle (contre 19 et 5 patients avec les critères de Choi et les critères RECIST respectivement). Ces 13 patients avaient la meilleure survie sans progression (448 jours versus 399 et 168 avec les critères de Choi et les critères RECIST respectivement). Cette étude a cependant un faible effectif ne permettant pas de tirer des conclusions formelles. De plus, l'étude des TDM au temps artériel représente à notre sens une limite. Habituellement, une TDM de suivi de CCR comporte une acquisition thoraco-abdominale au temps artériel et abdomino-pelvienne au temps portal. L'évaluation limitée au temps artériel exclut donc les lésions pelviennes.

Outre la mesure de densité, les critères de Choi s'intéressent aussi à la diminution de taille avec un seuil à 10%. Ce seuil a été validé par une étude de phase III où la diminution de taille de plus de 10% était le meilleur facteur prédictif de survie chez 334 patients traités par sunitinib (27).

Smith et al. ont défini les critères SACT comme :

- une diminution de la taille supérieure ou égale à 20 % ;
- OU une diminution de la densité moyenne supérieure ou égale à 40 UH sur au moins une lésion cible (poumon exclu) ;
- OU une diminution de la taille de la tumeur supérieure ou égale à 10 % ET une diminution de la densité moyenne de 20 UH ou plus dans la moitié des lésions cibles (poumon exclu).

Les mesures étaient réalisées à l'aide d'un logiciel volumétrique (Oncocare, Siemens Healthcare). Les lésions pulmonaires étaient exclues en raison d'un moyennage erroné des densités par le contourage automatique.

Les patients sont classés non répondeurs en cas d'une augmentation de la taille de la tumeur supérieure ou égale à 20 % ou le développement de nouvelles lésions. Dans tous les autres cas, ils sont stables.

L'étude de Smith et al. en 2010 sur 53 patients a comparé les critères SACT aux critères RECIST et aux critères de Choi appliqués à la densité volumétrique moyenne et non à la densité mesurée sur une coupe axiale la plus représentative (27) chez des patients porteurs de CCRm traités par sorafenib ou sunitinib. Le critère de jugement était la survie sans progression. Les critères SACT avaient la meilleure sensibilité et spécificité (75% et 100% respectivement) pour la prédiction de la réponse thérapeutique, les critères de Choi une mauvaise spécificité (44%) et les critères RECIST une mauvaise sensibilité (16%). La sensibilité des critères de Choi étaient cependant supérieure à celle des critères SACT (93%). Ces critères présentent comme inconvénient majeur la nécessité d'un logiciel d'analyse

d'images qui n'est pas universellement disponible sur tous les postes de travail pour la mesure des densités sur un volume préalablement contouré.

DCE-US est une technique validée dans une étude multicentrique dans l'évaluation de la réponse tumorale aux thérapies ciblées (36). Elle constitue un atout majeur notamment dans le suivi de patients avec une fonction rénale altérée. L'étude de Frampas et al. a comparé l'ECUS à la TDM de perfusion dans l'évaluation précoce des carcinomes hépatocellulaires traités par anti-angiogéniques (47). Malgré les modifications des paramètres perfusionnels en TDM de perfusion et en échographie de contraste, seule la baisse de 40% de l'aire sous la courbe évaluée par DCE-US à un mois était prédictive d'une non-progression à 2 mois.

3. Comparaison des critères RECIST, Choi et d'ECUS dans notre étude

L'originalité de notre travail porte sur plusieurs points :

- nous avons comparé l'évaluation de la réponse thérapeutique en DCE-US et en tomодensitométrie avec mesures des densités. A ce jour, aucune étude ne s'y est intéressée.

- nous avons comparé les critères RECIST aux critères de Choi chez des patients ayant le même traitement anti-angiogénique, en première ligne (sunitinib). En effet, d'autres travaux qui s'étaient intéressés à la comparaison de ces critères avaient une population traitée par sorafénib ou sunitinib (31). Or le traitement par sorafénib induit très peu de diminution de taille comparativement au sunitinib (52).

- nous nous sommes intéressés à la normalisation des mesures d'atténuation en les rapportant à celle de l'aorte – reflet de l'atténuation maximale à un moment donné, et à celle des muscles paravertébraux, se rehaussant de façon lente et homogène.

La population étudiée présente un âge moyen attendu pour la pathologie. Lors de l'évaluation précoce, les taux de bon-répondeurs selon les critères RECIST et les critères de Choi dans notre étude avoisinent ceux retrouvés par van der Veldt et al. (65% et 13% respectivement) (51). Le taux de bons-répondeurs en prenant en compte l'aire sous la courbe en ECUS dans la cohorte initiale de 81 patients issus de l'étude nationale multicentrique était de 33% (42), comparable au taux retrouvé dans notre analyse (31%). Cependant la faible puissance statistique due à l'effectif explique que nous n'ayons pas pu mettre en évidence une corrélation significative à la survie sans progression.

La durée pendant laquelle on assiste à une réponse thérapeutique ou que la maladie reste stable dépend de la durée de suivi après l'initiation du traitement. Dans notre étude, la médiane de suivi était de 18 mois, comparable à celle d'autres études étudiant la réponse thérapeutique des CCRm.

4. Limites de l'étude

Le choix du critère de survie sans progression (PFS) basé sur les critères RECIST pour évaluer la valeur prédictive des critères RECIST mêmes constitue une source de biais. Cependant, si ce biais existait, il serait en faveur d'une plus grande valeur pronostique des critères RECIST, responsable donc d'une surestimation plutôt que d'une sous-estimation.

Nous relevons des biais de sélection du fait du caractère rétrospectif de l'étude :

- un grand nombre de patients (52%) a été exclu de l'analyse finale en raison de TDM non valides (non injectées, lésions visibles sur les coupes d'acquisition au temps artériel, examens perdus du fait du caractère multicentrique de la cohorte).
- le choix des cibles les plus pertinentes sur l'imagerie initiale a pu être influencé par l'évolution des lésions constatées sur les imageries de suivi. Cependant, ce choix intentionnel des lésions les plus pertinentes a pu avoir comme conséquence de diminuer les erreurs de reproductibilité.
- notre étude a porté sur une cohorte de patients inclus dans un essai clinique, impliquant un respect plus rigoureux des délais d'évaluation de la réponse thérapeutique en imagerie, un suivi plus rapproché, ce qui peut induire un biais de sélection.

Par ailleurs, il existe des limites à l'emploi des critères utilisant la densité. La mesure de l'atténuation sur les TDM avec contraste iodé est influencée par le temps d'injection ; la concentration en produit de contraste et l'algorithme de reconstruction dépendent des constantes hémodynamiques des patients. Habituellement, les TDM réalisées lors du suivi des patients porteurs d'un CCRm comportent une acquisition thoraco-abdominale au temps artériel et abdomino-pelvienne au temps portal. Les délais d'acquisition après injection de l'agent de contraste intraveineux doivent être respectés afin de ne pas introduire de pseudo-modifications liées à la technique et non à un changement tumoral sous thérapie (46). Dans notre étude, nous avons tenté d'homogénéiser les atténuations mesurées en les rapportant à celle de l'aorte ou des muscles. Ceci n'a pas amélioré la valeur prédictive des critères de Choi. De plus, les valeurs d'atténuation mesurées dans l'aorte étaient très variables d'un patient à l'autre, même si la TDM était acquise au temps portal.

Enfin, nous avons exclu de l'analyse les métastases pulmonaires. Or, le poumon est le site métastatique préférentiel des CCRm avec 45% de métastases parenchymateuses (54). Les lésions sont le plus souvent de petite taille (<2cm) (55). Elles peuvent s'excaver sous traitement anti-angiogénique rendant impossible l'évaluation par les critères de Choi. Cet aspect a été décrit aussi dans les métastases de cancer du poumon (56) et de cancer colorectal (57) traités par anti-angiogéniques.

L'évaluation précoce des patients oncologiques est utile car elle peut être déterminée prospectivement. Nos résultats montrent qu'une diminution précoce de la densité est informative, même si les résultats de notre étude doivent être interprétés dans le contexte de celle-ci, notamment en ce qui concerne le type d'anti-angiogénique utilisé.

Enfin, nous n'avons pas évalué la reproductibilité des mesures car leur acquisition était réalisée de façon semi-automatique : le contourage de la lésion sur la coupe la plus représentative permettait d'obtenir la mesure de la densité et du plus grand diamètre grâce au logiciel Oncotrack, Global Imaging Viewer®. Cet outil améliore le suivi oncologique en simplifiant le suivi des cibles par rapport à un suivi traditionnel sur consoles PACS traditionnelles.

5. Perspectives

Bien que les critères de Choi soient maintenant connus depuis plusieurs années, ils ne sont pas complètement entrés dans la pratique et il n'y a pas actuellement de véritables recommandations professionnelles dans les milieux oncologiques pour produire des comptes-rendus radiologiques standardisés. La simplification de l'évaluation de l'atténuation de la réponse des CCRm aux traitements anti-angiogéniques en utilisant les critères de Choi

pourrait y contribuer. Par ailleurs, l'imagerie fonctionnelle sera amenée à prendre une place croissante et pourra d'intégrer à l'évaluation des variations d'atténuation.

DCE-US ne permet pas l'évaluation corps entier d'une maladie métastatique. Cependant, en ce qui concerne la quantification de la vascularisation par imagerie dynamique, elle présente comme avantages son innocuité, son faible coût, sa facilité d'accès, sa standardisation et sa validation multicentrique en tant que biomarqueur avec corrélation à la survie ce qui n'a jamais été réalisé en TDM ou IRM de perfusion (46).

Les critères de taille restent les plus utilisés en pratique, les oncologues se contentant d'une absence de progression pour considérer que leur traitement est efficace (46).

Afin qu'un critère soit universellement reconnu pour l'évaluation de la réponse thérapeutique, sa validation devrait évaluer sa reproductibilité, sa variabilité inter et intra individu et l'étudier sur de larges cohortes pour enfin prouver son bénéfice sur la survie ou la qualité de vie des patients. Cette démarche est un besoin constant en oncologie et doit faire partie de la réflexion des radiologues travaillant en milieu oncologique.

VI- CONCLUSION

Notre étude confirme la pertinence de l'utilisation des critères de Choi dans l'évaluation de la réponse thérapeutique aux traitements anti-angiogéniques. Le faible effectif n'a pas permis de démontrer la corrélation entre les critères de Choi et l'AUC en échographie de contraste. L'intérêt des critères de Choi est leur application facile en pratique routine, sans nécessité d'un logiciel particulier ou d'un post-traitement. L'échographie de contraste demeure une technique de choix chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale et pour le suivi rapproché de lésions cibles dans le cadre d'essais thérapeutiques par exemple, sans exposer les patients aux risques d'irradiation répétée permettant l'adaptation dose/toxicité en temps réel.

VII- BIBLIOGRAPHIE

1. T. Charles, V. Lindner, A. Matau, C. Roy, H. Lang. Cancer du rein. EMC - Urologie 2010;1-30 [Article 18-096-A-10].
2. S. Oudard, E. Banu, A. Cassar-Queudeville, J. Medioni. Traitements anti-angiogéniques dans les cancers du rein. Actualités néphrologiques 2008.
3. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. Eur Urol 2014;66:704-10.
4. EA. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, LH. Schwartz, D. Sargent. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45: 228-47.
5. H. Choi, C. Charnsangavej, SC. Faria, HA. Macapinlac, MA. Burgess, SR. Patel et al. Correlation of 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 2007;25:1753-59
6. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. J Clin Oncol 2007;25(13):1760–1764.
7. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. oct 2011;60(4):615-621.
8. Rébillard X, Grosclaude P, Lebret T, Patard J-J, Pfister C, Richaud P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2010. Progrès En Urol. nov 2010;20, Supplement 4:S211-S214.
9. Belot A., Grosclaude P., Bossard N., Jouglu E., Benhamou E., Delafosse P., et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005 Rev. Epidemiol. Sante Publique 2008 ; 56 : 159-175
10. Weikert S., Boeing H., Pischon T., Weikert C., Olsen A., Tjonneland A., et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition Am. J. Epidemiol. 2008 ; 167 : 438-446
11. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. Int J Cancer. 1995;60(2):194-8.
12. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, Belldegrun A. Incidental renal tumors. Urology. août 2000;56(2):190-196
13. Nguyen MM, Gill IS. Effect of Renal Cancer Size on the Prevalence of Metastasis at Diagnosis and Mortality. J Urol. mars 2009;181(3):1020-1027.
14. Greene F.L., Gospodarowicz M., Wittekind C., et al. American Joint Committee on cancer (AJCC) staging manual Philadelphia: Springer (2009).
15. Benadiba S. RENAL nephrometry score : évaluation de la reproductibilité inter-observateur entre radiologue et urologue et implication clinique. Thèse pour le diplôme de docteur en médecine. 2013.

16. Thompson, R. Houston, Stephen A. Boorjian, Christine M. Lohse, Bradley C. Leibovich, Eugene D. Kwon, John C. Cheville, et Michael L. Blute. Radical Nephrectomy for pT1a Renal Masses May be Associated with Decreased Overall Survival Compared with Partial Nephrectomy. *The Journal of Urology* 179, no 2 (février 2008): 468-73.
17. Crépel, Maxime, Claudio Jeldres, Paul Perrotte, Umberto Capitanio, Hendrik Isbarn, Shahrokh F. Shariat, Daniel Liberman, et al. « Nephron-sparing Surgery Is Equally Effective to Radical Nephrectomy for T1BNOM0 Renal Cell Carcinoma: A Population-based Assessment ». *Urology* 75, no 2 (février 2010): 271-75.
18. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* avr 2011;59(4):543-552
19. Colombo J.R., Haber G.P., Jelovsek J.E., Lane B., Novick A.C., Gill I.S. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes *Urology* 2008 ; 71 : 1149-1154.
20. Nayak JG, Patel P, Bjazevic J, et al. Clinical outcomes following laparoscopic management of pT3 renal masses: A large, multi-institutional cohort. *Canadian Urological Association Journal.* 2015;9(11-12):397-402.
21. Weight C.J., Kaouk J.H., Hegarty N.J., Remer E.M., O'Malley C.M., Lane B.R., et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors *J. Urol.* 2008 ; 179 : 1277-1281
22. Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. The Natural History of Observed Enhancing Renal Masses: Meta-Analysis and Review of the World Literature. *J Urol.* févr 2006;175(2):425-431.
23. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7:85-90.
24. N. Cornu, M. Rouprêt, K. Bensalah, S. Oudard, J.-J. Patard. Les anti-angiogéniques : de nouveaux standards thérapeutiques dans le cancer du rein métastatique. *Progrès en Urologie* (2008), 18 Suppl. 4, S69–S76
25. T.J. Abrams, LB. Lee, LJ. Murray, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*, 2003 ; 2 :471-478.
26. R.J. Motzer, BI. Rini, RM. Bukowski, et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA.* 2006;295(21):2516-2524.
27. R. Thiam, L. S. Fournier, L. Trinquart, J. Medioni, G. Chatellier, D. Balvay, B. Escudier, C. Dromain, C. A. Cuenod, S. Oudard. Optimizing the size variation threshold for the CT evaluation of response in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* (2010) 21 (5): 936-94.
28. K.M. Krajewski, M. Guo, A.D. Van den Abbeele, J. Yap, N. Ramaiya, J. Jagannathan, et al. Comparison of four early posttherapy imaging changes (EPTIC; RECIST 1.0, tumor shrinkage, computed tomography tumor density, Choi criteria) in assessing outcome to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 59 (5) (2011), pp. 856–862.

29. S. Oudard, R. Thiam, L.S. Fournier, J. Medioni, M. Lamuraglia, F. Scotte, *et al.* Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer*, 48 (10) (2012), pp. 1512–1518.
30. P.D. Nathan, A. Vinayan, D. Stott, J. Juttla, V. Goh. CT response assessment combining reduction in both size and arterial phase density correlates with time to progression in metastatic renal cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Biol Ther*, 9 (1) (2010), pp. 15–19.
31. A.D. Smith, M.L. Lieber, S.N. Shah. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*, 194 (1) (2010), pp. 157–165.
32. A.D. Smith, S.N. Shah, B.I. Rini, M.L. Lieber, E.M. Remer. Morphology, attenuation, size, and structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 194 (6) (2010), pp. 1470–1478
33. F. Kunstlinger. Échographie de contraste des tumeurs hépatiques. *EMC – Radiologie et imagerie médicale : Abdominale - Digestive* 2011;1-18 [Article 33-512-A-30].
34. Lassau N, Brule A, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A. Evaluation précoce des traitements anti-angiogéniques par échographie dynamique de contraste. *J Radiol* 2008;89:549–555.
35. Asselin C, Lassau N, Guinebretière JM *et al.* The in vivo murine interleukin-12 transfer by the Semliki Forest Virus induces B16 tumour regression through inhibition of tumour blood vessel formation monitored by Doppler ultrasonography. *Gene Therapy* 199;4:606-
36. Escudier B, Lassau N, Couanet D *et al.* Phase II trial of thalidomide in renal-cell carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1029-35.
37. Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, *et al.* To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer* 2006;42:2472-9.
38. Escudier B, Lassau N, Angevin E, *et al.* . Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1801–1809.
39. De Giorgi U, Aliberti C, Benea G, Conti M, Marangolo M. Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:6171–6176.
40. Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib : Early Evaluation of Treatment Response Using Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasonography. Lassau N, Koscielny S, Albiges L, Chami L, Benatsou B, Chebil M, Roche A, Escudier B. *Clin Cancer Res* February 15, 2010 16; 1216
41. Lassau N, Chapotot L, Benatsou B, Vilgrain V, Kind M, 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, Uzan-Augui J, Koscielny S. 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 Dec;47(12):711-6.

42. Lassau N, Bonastre J, Kind M, et al. 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. *Investigative Radiology*. 2014;49(12):794-800.
43. Laure S. Fournier, Stephane Oudard, Rokhaya Thiam, Ludovic Trinquart, Eugeniu Banu, Jacques Medioni, Daniel Balvay, Gilles Chatellier, Guy Frija, and Charles A. Cuenod. Metastatic Renal Carcinoma: Evaluation of Antiangiogenic Therapy with Dynamic Contrast-enhanced CT. *Radiology* 2010 256:2, 511-518.
44. C. de Bazelaire, R. Calmon, I. Thomassin, C. Brunon, A.S. Hamy, L. Fournier, et al. Accuracy of perfusion MRI with high spatial but low temporal resolution to assess invasive breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *BMC Cancer*, 11 (2011), p. 361.
45. R. Schor-Bardach, D.C. Alsop, I. Pedrosa, S.A. Solazzo, X. Wang, S.N. Goldberg. Does arterial spin-labeling MR imaging-measured tumor perfusion correlate with renal cell cancer response to antiangiogenic therapy in a mouse model? *Radiology*, 251 (2009), pp. 731-742.
46. S. Ammari, R. Thiam, C.A. Cuenod, S. Oudard, A. Hernigou, C. Grataloup, N. Siauve, J. Medioni and L.S. Fournier. Radiological evaluation of response to treatment: Application to metastatic renal cancers receiving anti-angiogenic treatment. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2014-06-01, Volume 95, Issue 6, Pages 527-539.
47. B. Morgan, A.L. Thomas, J. Dreves, J. Hennig, M. Buchert, A. Jivan, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from two phase 1 studies. *J Clin Oncol*, 21 (21) (2003), pp. 3955-3964.
48. Motzer, Robert J., Thomas E. Hutson, Mark R. Olsen, Gary R. Hudes, John M. Burke, William J. Edenfield, George Wilding, et al. Randomized Phase II Trial of Sunitinib on an Intermittent Versus Continuous Dosing Schedule As First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 30, no 12 (20 avril 2012): 1371-1377.
49. van der Veldt, A. A.M., M. R. Meijerink, A. J.M. van den Eertwegh, A. Bex, G. de Gast, J. B.A.G. Haanen, et E. Boven. Sunitinib for Treatment of Advanced Renal Cell Cancer: Primary Tumor Response. *Clinical Cancer Research* 14, no 8 (27 mars 2008): 2431-2436.
50. A.M. Molina, X. Lin, B. Korytowsky, E. Matczak, M.J. Lechuga, R. Wiltshire, R.J. Motzer, Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: Analysis of 1059 patients treated on clinical trials, *European Journal of Cancer*, Volume 50, Issue 2, January 2014, Pages 351-358.
51. van der Veldt, A A M, M R Meijerink, A J M van den Eertwegh, J B A G Haanen, et E Boven. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Br J Cancer* 102, no 5 (9 février 2010): 803-809.
52. Hiles, Jon J., et Jill M. Kolesar. Role of sunitinib and sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *American Journal of Health-System Pharmacy* 65, no 2 (15/01/2008): 123-31.

53. Eric Frampas, Nathalie Lassau, Magaly Zappa, Marie-Pierre Vullierme, Serge Koscielny, Valérie Vilgrain, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Early evaluation of response to targeted therapy and prognostic value of Perfusion CT and Dynamic Contrast Enhanced-Ultrasound. Preliminary results, *European Journal of Radiology*, Volume 82, Issue 5, May 2013, Pages 205-211
54. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al.. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–980.
55. Brufau, Blanca Paño, Carmen Sebastià Cerqueda, Laura Buñesch Villalba, Rafael Salvador Izquierdo, Begoña Mellado González, et Carlos Nicolau Molina. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT. *RadioGraphics* 33, no 6 (1 octobre 2013): 1691-1716.
56. Crabb, Simon J., Demetris Patsios, Eric Sauerbrei, Peter M. Ellis, Andrew Arnold, Glenwood Goss, Natasha B. Leighl, et al. Tumor Cavitation: Impact on Objective Response Evaluation in Trials of Angiogenesis Inhibitors in Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 27, no 3 (20 janvier 2009): 404-10.
57. Lim Y, Han S-W, Yoon JH, Lee JM, Lee JM, Paeng JC, et al. (2015) Clinical Implication of Anti-Angiogenic Effect of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer.

Titre : Critères d'évaluation tomодensitométriques et à l'échographie de contraste de la réponse tumorale aux traitements anti-angiogéniques des cancers du rein métastatiques.

Mots clés : Cancer du rein métastatique. Anti-angiogéniques. RECIST. Choi. Echographie de contraste

Résumé : Notre objectif était de comparer l'échographie de contraste, les critères d'évaluation tomодensitométriques de la densité et de la taille dans l'appréciation précoce des patients atteints de cancer du rein métastatique, traités par inhibiteurs de la tyrosine-kinase.

L'échographie de contraste était pratiquée avant traitement et à un mois. Nous avons sélectionné les patients ayant eu une tomодensitométrie avant traitement et à 2 mois pour calculer la survie sans progression. L'évaluation de la réponse au traitement a été réalisée à l'aide des critères RECIST 1.1 et ceux de Choi. Les résultats étaient rapportés à la survie sans progression (PFS).

81 patients ayant eu les deux échographies ont été inclus. 39 patients ayant eu les deux tomодensitométries au temps portal et de bonne qualité ont été analysés. La médiane de suivi était de 18 mois. Ceci permettait de séparer par la PFS les bons répondeurs (14 mois) des mauvais répondeurs (4 mois). Les critères de Choi ont permis de prédire la PFS de façon significative ($p=0,0043$), contrairement aux critères RECIST ($p=0,1$) et à l'aire sous la courbe mesurée en échographie de contraste ($p=0,14$). Ce dernier résultat est probablement dû à un manque de puissance statistique compte tenu de l'effectif.

Title: Contrast tomography and dynamic contrast-enhanced ultrasound criteria in the evaluation of metastatic renal cell cancer treated with antiangiogenic.

Keywords: Metastatic renal cancer; Anti-angiogenic; Tumor response; RECIST; Dynamic contrast enhanced ultrasound ; Choi.

Abstract: Our objective was to compare DCEUS at one month and the CT-scan at 2 months for the prediction of response in patients treated by tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell carcinoma.

We performed DCE-US in one target at baseline and D30. We selected patients with contrast-enhanced portal phase CT at baseline and after 2 months to calculate PFS. Response assessment using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and Choi criteria was performed in targets including the DCE-US tumor. Results were correlated to the PFS.

81 patients were analyzed. All had DCEUS at baseline and one month. Thirty nine patients had CT-scan with contrast media injection for the Choi criteria analysis and were finally included. The median of follow-up was 18 months. The difference of PFS between the groups defined by this cut-point was 4 months (bad responders) and 14 months (good responders). Choi criteria has a great predictive value for PFS ($p=0.0043$). RECIST 1.1 cannot predict PFS in the early evaluation ($p=0.1$). The decrease of 90% of the AUC is not significant in our sub-group ($p=0.14$). Choi criteria has a great predictive value to early identify good responders. RECIST is not reliable. Results for DCE-US at one month are not significant probably due to a lack of statistical power.