

UTILISATION DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE EN RADIOTHÉRAPIE

F. LALLEMAND (1), F. LAKOSI (2), R. HUSTINX (3), N. WITHOFS (4), P. MEUNIER (5), L. TSHIBANDA (5), S. JODOGNE (6), P. COUCKE (7), P. MARTINIVE (2)

RÉSUMÉ : Les progrès technologiques réalisés par l'imagerie médicale l'ont placée au centre de la prise en charge des patients oncologiques, tant au niveau du diagnostic, du pronostic et du suivi que dans la prise en charge thérapeutique. En effet, l'imagerie représente, à l'heure actuelle, la pierre angulaire des traitements de radiothérapie. Les objectifs du radiothérapeute sont d'irradier le plus précisément possible la tumeur à dose curative, tout en évitant les organes sains. Pour y arriver, le radiothérapeute utilise de façon routinière l'imagerie anatomique (Scanner et IRM). Depuis quelques années, le développement des différentes imageries métaboliques et fonctionnelles, comme l'imagerie par émission de positons (PET-CT) et la résonance magnétique fonctionnelle, ouvrent de nouvelles possibilités thérapeutiques grâce aux informations qu'elles apportent sur la biologie des tumeurs. Cet article décrit, de manière non exhaustive, les différentes imageries anatomiques et métaboliques à la disposition du radiothérapeute.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie - Imagerie fonctionnelle - Cancer

FUNCTIONAL IMAGING AND RADIOTHERAPY

SUMMARY : Medical imaging plays a crucial role in the diagnosis, staging and therapeutic strategy of oncologic patients. The development of medical imaging over the last decade has allowed significant progresses in radiotherapy. Indeed, medical imaging is now considered the corner stone of radiotherapy. The main challenge for the radiation oncologist consists in the tumour identification with a view to irradiate the tumour at a curative dose while avoiding healthy tissues. To achieve these goals, the radiotherapist daily uses anatomical imaging such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). Since several years now, the development of functional imaging such as positron emission tomography (PET) combined with CT or functional MRI has opened new perspectives in the management of oncologic diseases. Indeed, these imaging techniques offer new information on tumour metabolism that may be taken into account to plan the radiotherapy treatment. This article illustrates the different imaging techniques used in radiotherapy and the role of functional imaging for establishing new therapeutic strategies in radiation oncology.

KEYWORDS : Radiotherapy - Functional imaging - Cancer

INTRODUCTION

Le défi majeur du radiothérapeute consiste à identifier, le plus précisément possible, la tumeur et ses possibles extensions microscopiques afin de l'irradier, tout en épargnant les organes sains avoisinants. Les évolutions technologiques et informatiques de ces 20 dernières années ont totalement bouleversé la pratique clinique quotidienne de la radiothérapie et ont induit un changement complet de paradigme thérapeutique. Partant d'une irradiation large, peu ciblée, on en est arrivé à un traitement de plus en plus personnalisé et extrêmement ciblé. Ces progrès sont les conséquences directes de l'intégration, en radiothérapie, d'une des plus grandes évolutions médicales de ce siècle qu'est l'imagerie médicale (anatomique et fonctionnelle).

Le développement et l'intégration des techniques d'imagerie médicale anatomique telles que le scanner et la résonance magnétique (IRM) ont permis d'énormes progrès dans les traitements de radiothérapie. Premièrement, ces technologies permettent d'obtenir une vision dans l'espace (en trois dimensions ou 3D) de l'anatomie du patient, de la tumeur et des organes sains avoisinants. Cette visualisation dans l'espace permet ainsi une meilleure identification et un meilleur ciblage de la tumeur, de ses extensions et voies de disséminations microscopiques. Par conséquent, cela permet de mieux épargner les organes non envahis et de réduire la toxicité des traitements. Deuxièmement, les spécifications techniques des scanners permettent d'obtenir une relation directe entre le niveau de gris de chaque voxel composant l'image et la densité tissulaire. Cette information est cruciale pour le calcul de la répartition de la dose dans l'ensemble du corps (dosimétrie 3D). L'évolution de l'informatique et de ses puissants calculateurs, associés à l'image et à l'exploitation de l'information contenue dans chaque voxel, a rendu possible le développement de techniques de dosimétrie de plus en plus complexes. Cela permet de calculer et d'optimiser au mieux la dose de radiation pour éradiquer la tumeur, tout en protégeant

(1) Assistant, (2) Chef de Clinique, (7) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(3) Chef de Service, (4) Chef de Clinique, Service de Médecine Nucléaire, CHU de Liège.

(5) Chef de Clinique, Service d'Imagerie Médicale, CHU de Liège.

(6) Ingénieur, Service de Physique médicale et de Radiothérapie, CHU de Liège.

les organes sains. Ces nouvelles techniques de radiothérapie, comme la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) ainsi que la radiothérapie adaptative (ART), arrivent en force dans la pratique clinique quotidienne. Le patient en bénéficie directement par une meilleure tolérance immédiate au traitement et une diminution des effets secondaires aigus. L'impact de ces technologies, en termes de survie et de contrôle local de la maladie, est encore en cours d'étude dans beaucoup de localisations, avec des résultats prometteurs (1-3).

L'arrivée de l'imagerie fonctionnelle, telles que les séquences de diffusion de la résonance magnétique (DW-MRI), l'imagerie de perfusion (PW-MRI), la spectroscopie (MRS) ou encore les techniques d'imagerie en médecine nucléaire, comme la tomographie à émission de positons (PET) couplée au scanner (PET-CT) au 18F-fluorodéoxyglucose (FDG) ou à d'autres traceurs, bouleverse, une fois de plus, les pratiques de radiothérapie. En effet, ces technologies apportent de nouvelles informations sur la biologie de la tumeur et des organes. Ces nouvelles imageries offrent la possibilité de modéliser la radiothérapie en fonction de la biologie de la tumeur et de son évolution en cours de traitement. On parle de radiothérapie personnalisée et adaptative. Dans cette revue, nous décrirons, succinctement, les différentes techniques d'imagerie utilisées en radiothérapie et les bénéfices qu'elles apportent dans la prise en charge des patients oncologiques.

SCANNER

Actuellement, le CT-scanner est la pierre angulaire du traitement de radiothérapie. Il permet d'obtenir une imagerie anatomique en 3D en vue de planifier le traitement, en identifiant bien la tumeur et les organes sains, et de calculer la dosimétrie. Il n'y a pas si longtemps, le traitement de radiothérapie était calculé sur base de radiographie 2D, pour délimiter la région à irradier et les organes à risques. Au fil du temps, nous sommes arrivés à une utilisation totale du CT-scan dans la réalisation des traitements et le calcul de la répartition de la dose (dosimétrie). La dosimétrie est réalisée via des logiciels qui prennent en compte les unités Hounsfield (nuance de gris) de chaque voxel du scanner, permettant de calculer la densité tissulaire et ainsi l'absorption des radiations ionisantes sur le trajet des faisceaux.

Grâce à sa haute résolution spatiale, le scanner permet une bonne délimitation du volume

cible et des organes à risque, aboutissant à la réalisation d'un plan de traitement de haute conformation. On entend, par conformation, le fait de couvrir la zone à irradier avec la dose la plus homogène possible, tout en épargnant au maximum les organes à risque. Ce terme regroupe également toutes les techniques permettant d'y arriver, des plus simples, comme la contention du patient, aux plus complexes, comme la prise en compte de la respiration pendant l'irradiation, en passant par les différents appareils de radiothérapie (accélérateur linéaire et stéréotaxie par Cyberknife®) et les imageries utilisées en cours de traitement afin de vérifier le positionnement du patient et l'exactitude de la dose délivrée (4).

Grâce à l'ensemble de ces technologies, il est maintenant possible d'irradier des formes complexes avec une précision extrême. Les bénéfices de ces avancées technologiques se répercutent directement sur le patient par une meilleure tolérance aux traitements, due à une diminution de la dose administrée aux organes à risque et à une meilleure homogénéité de la dose au niveau de la tumeur.

Les progrès qu'a connus la radiothérapie, jusqu'à ce jour, se sont majoritairement concentrés sur une meilleure identification anatomique de la tumeur ainsi qu'une amélioration de la balistique, en s'appuyant sur le postulat que la cible, la tumeur, est homogène et stable dans le temps (5). Cette approche néglige complètement l'aspect biologique de la tumeur, l'importance du microenvironnement tumoral dans la réponse au traitement ainsi que l'aspect temporel de l'évolution du volume et de la biologie tumoraux en cours de traitement (6-9).

Comme signalé auparavant, le CT-scan représente l'imagerie de référence pour la détermination du volume cible en radiothérapie. Afin d'affiner cette détermination, il est possible de recourir à d'autres types d'imagerie qui seront fusionnées et mises en corrélation avec le scanner de référence. Cela permet d'avoir accès à d'autres imageries anatomiques, comme l'IRM, ou encore des imageries fonctionnelles, comme le PET-CT et l'IRM fonctionnelle. L'utilisation de l'imagerie multimodale en radiothérapie permet une meilleure identification de la cible, en tirant avantage des différentes caractéristiques techniques des appareils d'imagerie. Par ailleurs, les modalités d'imagerie fonctionnelle apportent des informations complémentaires sur le métabolisme et la biologie tumorale. L'imagerie fonctionnelle ouvre la porte à une nouvelle ère de traitement par radiothérapie,

basée sur la biologie tumorale, la personnalisation et l'adaptation du traitement au cas par cas. Dans la suite de cette revue, nous apporterons une attention particulière à la place de cette imagerie fonctionnelle en radiothérapie.

PET-CT

Le PET est une méthode d'imagerie permettant de visualiser un processus biologique tissulaire particulier en fonction du radiopharmaceutique (ou traceur) utilisé. Le traceur le plus utilisé est le FDG (2-fluoro-2-déoxy-D-glucose) permettant de visualiser les tissus ou lésions avides en glucose. Le FDG est un analogue du glucose marqué avec un isotope radioactif émetteur de positons, le fluor 18 (^{18}F). Le FDG est transporté dans toutes les cellules avec une activité glycolytique intense, comme les cellules inflammatoires, tumorales, le cerveau (cortex et noyaux gris) et le cœur. Une fois phosphorylé par l'hexokinase dans la première étape de la glycolyse, le FDG-6-P s'accumule dans la cellule. Le fluor 18 est un émetteur de positons (β^+). Antiparticule de l'électron (β^-), le positon interagit avec les électrons de la matière et, après une courte distance (0,6 mm pour le ^{18}F), s'annihile avec un électron pour émettre, dans des directions opposées, 2 photons gamma de même énergie (511keV). Ces photons sont ensuite détectés par l'anneau de détection entourant le patient dans la machine PET. Cela permet de cartographier les zones où le traceur s'est accumulé et, donc, les zones hypermétaboliques.

Le PET occupe une place centrale en oncologie où il permet de réaliser le bilan d'extension afin de décider du traitement optimal (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) ainsi que de la stratégie de traitement, curatif ou palliatif. Il joue également un rôle prépondérant dans la prédiction de la réponse précoce aux traitements ainsi que dans le suivi des patients et la détection des récurrences locales ou à distance. A l'heure actuelle, la plupart des PET sont couplés à une tomodensitométrie à rayons X (CT-Scanner), permettant ainsi de superposer l'imagerie fonctionnelle à sa localisation anatomique précise. Dans ce cas, nous parlerons de PET-CT. Dans le bilan des néoplasies pulmonaires, le PET-CT apporte un très net gain, en termes de sensibilité (91% vs 75%) et de spécificité (86% vs 66%), comparativement au scanner seul (10). Il faut, toutefois, signaler que cet examen présente des limites, comme un manque de spé-

cificité lors d'états inflammatoires et une faible résolution spatiale (5 mm) (11).

En radiothérapie, le PET-CT est souvent utilisé afin d'améliorer la délimitation du volume cible. Son efficacité est démontrée pour la détection des adénopathies pathologiques dans les néoplasies pulmonaires et ORL. Il permet aussi d'augmenter la discrimination du volume cible et, également, la reproductibilité inter-observateur, notamment pour le cancer du poumon et du rectum (10, 12). L'utilisation du PET-CT pour la délimitation des régions à irradier augmente le volume de ces dernières comme, par exemple, au niveau du rectum où on retrouve une augmentation du GTV (Gross Tumour Volume) de 25% et du CTV (Clinical Target Volume) de 4% (12). Par ailleurs, au niveau de la sphère ORL, on a démontré que la délimitation de la tumeur primitive basée sur le PET-CT, par rapport à une identification sur CT-scanner ou sur IRM, est la plus proche de l'analyse anatomopathologique qui est considérée comme «gold standard» (13). Dans les lymphomes, la dose et les champs de radiothérapie ont été réduits au fil des années et ce, afin de diminuer la toxicité tout en gardant un contrôle équivalent sur la maladie. Actuellement, pour certains lymphomes de bas grade, les zones irradiées ne sont plus que les régions ganglionnaires atteintes. Pour traiter correctement ces zones, un PET-CT, en position de traitement, est réalisé avant toute chimiothérapie. Cela permet d'obtenir une imagerie métabolique fiable afin de planifier au mieux l'irradiation (14). Dans le lymphome de Hodgkin, l'utilisation du PET-CT amène un changement de volume, de dose et de nombre de cibles chez 12,9% des patients pour les stades I et II (15). En ce qui concerne les tumeurs du col utérin, le PET-CT permet une meilleure délimitation des zones à irradier, avec une augmentation du volume dans 17,5% des cas. Ce dernier peut également avoir une valeur pronostique lorsqu'il est réalisé en cours de traitement (15). Néanmoins, en ce qui concerne la détermination du volume tumoral par PET-CT, il persiste actuellement un manque de consensus sur les techniques ainsi que sur la méthodologie à utiliser (16-18).

La valeur prédictive de zone de radiorésistance tumorale du PET-CT est en cours d'évaluation. Identifier au sein de la tumeur des zones de radiorésistance sur la base d'un PET-CT permettrait de cibler, plus spécifiquement, ces zones pour appliquer une augmentation de dose et ceci, afin d'améliorer le contrôle tumoral. Certaines études suggèrent, comme

par exemple dans le cas du cancer du rectum ou du poumon, que les régions avec une captation plus intense de FDG sont plus résistantes au traitement (19, 20). L'utilisation des valeurs de captation du FDG, pour délimiter la tumeur ou pour effectuer une escalade de dose dans un sous-volume spécifique considéré comme radiorésistant, reste, à l'heure actuelle, du domaine des études cliniques (21, 22).

La prédiction précoce de la réponse au traitement de radiothérapie est une autre application possible du PET-CT. Une diminution significative de la SUV (Standardized Uptake Value) lors de la deuxième semaine de traitement d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer localement avancé du rectum permet de prédire la réponse complète au traitement. Identifier précocement les patients qui vont présenter une réponse complète permettrait de leur épargner une chirurgie et d'appliquer une politique de préservation d'organes (23, 24). Cela reste toutefois du domaine des études cliniques et demande de plus amples investigations.

Si le FDG est le traceur le plus utilisée en routine, il en existe également d'autres permettant de marquer (11) :

- la prolifération tumorale : avec la 18F-fluoro-L-thymidine (FLT) ; cet analogue nucléosidique est capté par les cellules en division cellulaire et s'accumule donc dans les tissus en prolifération. Il bénéficie ainsi d'une plus grande spécificité que le FDG, mais d'une moins bonne sensibilité en raison d'une captation importante au niveau du foie et de la moelle hématopoïétique. Ce marqueur a également été corrélé avec l'indice de prolifération tumorale (Ki-67). Il a donc une place importante dans l'avenir de l'oncologie et est à l'étude dans des essais cliniques (25).

- l'hypoxie : avec le 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO); ce dernier pénètre au niveau cellulaire et subit une réduction dans les cellules où la pression partielle en oxygène est faible; la forme réduite interagit alors avec des macromolécules cellulaires, ce qui l'empêche de quitter ces cellules. Il en résulte une accumulation dans les régions hypoxiques qui sont connues et démontrées comme étant fortement résistante aux traitements et, en particulier, à la radiothérapie. L'intérêt théorique de marquer ces zones est de pouvoir être plus agressif, et de faire une escalade de dose, sur ces régions radiorésistantes. Ce traceur présente également des utilités non oncologiques, comme lors d'une ischémie cérébrale (26). Comme marqueurs de l'hypoxie, on peut également citer le

méthylthiosemicarbazone marqué au cuivre 64 (64Cu-ATSM) et le nitroimidazol-trifluoropropylacétamide marqué au fluor 18 (18F-EF3). L'imagerie de l'hypoxie pourrait être très utile, mais elle présente deux limitations principales : la faible captation des traceurs par rapport au tissu avoisinants et une distribution des zones d'hypoxie très variable dans le temps (27, 28).

- l'apoptose : l'annexine V, marquée au ⁶⁴Ga ou au ¹⁸F, permet de visualiser les cellules en apoptose en réponse au traitement.

- l'angiogenèse : essentielle au développement tumoral, l'angiogenèse peut être évaluée par PET de manière non invasive. Des traceurs ciblant des récepteurs intervenant dans l'angiogenèse sont actuellement en cours de développement. Le ⁶⁴Cu-6DOTA-VEGF₁₂₁, ligand du VEGFR2, n'est actuellement qu'à un stade préclinique de développement. Par contre, des premiers résultats d'études cliniques ont été publiés sur des traceurs dérivés du peptide RGD, ligands de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, récepteur exprimé à la surface des cellules endothéliales activées lors de l'angiogenèse mais aussi par certaines cellules tumorales. Au CHU de Liège, le département de médecine nucléaire, en collaboration avec l'Université de Liège, étudie l'expression de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ avec un traceur spécifiquement dédié, le [18F]-FB-mini-PEG-E[c(RGDyK)](2) ou [18F]FPRGD2, dans des tumeurs rectales après irradiation (29).

La caractérisation biologique d'une tumeur avant radiothérapie, voire précocement en cours de traitement, va sans aucun doute mener à des changements dans la prise en charge des patients. Une équipe de chercheurs a combiné différents traceurs PET (le FDG, la FLT et le 18F-FMISO), sur une série limitée de patients atteints d'un cancer du poumon, pour évaluer la réponse de la tumeur pulmonaire et de ses adénopathies après une dose de 46 Gy. Ils ont observé une diminution significative de la captation de la FLT en cours de radiothérapie, une diminution, mais moins marquée, de la captation du FDG et une stabilité de celle du 18F-FMISO. Ils démontrent également la faisabilité de réaliser plusieurs PET-CT avec différents traceurs afin d'évaluer plusieurs aspects biologiques d'une même tumeur (30).

IRM

L'IRM est une imagerie utilisée de manière courante en oncologie, principalement pour la bonne visualisation des tissus mous et la meilleure résolution de l'image sur le plan anatomo-

mique. Au-delà de l'image anatomique qu'elle peut donner, elle permet également de réaliser une imagerie fonctionnelle multiple. Le fonctionnement de l'IRM se base sur l'application d'un champ magnétique qui permet «d'aligner» des atomes en fonction de leur moment magnétique. Ensuite, une onde de radiofréquence (RF) (impulsion RF) est appliquée à l'aide d'une antenne émettrice, pendant un court laps de temps, afin de modifier l'alignement de certains atomes qui entrent en résonance avec cette onde. La résultante électrique de leur retour dans leur position de base est ensuite captée par l'antenne réceptrice de l'IRM. Seuls, les atomes, possédant un nombre impair de nucléons (protons et neutrons), peuvent être alignés de cette manière en présence d'un champ magnétique. C'est le cas du phosphore, du sodium et de l'hydrogène. Cependant, ce sont surtout les atomes d'hydrogène, que l'on retrouve principalement dans les molécules d'eau et les molécules organiques, qui sont les plus utilisés en imagerie par résonance magnétique (31).

En IRM, le produit de contraste principal est le gadolinium. Ce dernier existe sous plusieurs formes en fonction des molécules qui lui sont liées et qui lui confèrent des propriétés différentes. L'intérêt des produits, à base de gadolinium, est leurs propriétés paramagnétiques qui leur permettent d'être détectés par l'IRM (32). Il existe également d'autres produits de contraste possédant des propriétés paramagnétiques les rendant détectables en IRM. Les agents de contraste à base d'oxyde de fer superparamagnétique comme les USPIO («Ultras-small Superparamagnetic Iron Oxide») sont particulièrement intéressants en oncologie, car ils présentent un tropisme particulier pour les adénopathies métastatiques, avec des résultats très prometteurs, comme dans le cas du cancer du rectum. Malheureusement, l'accès à ces traceurs est très limité et ils ont été retirés du marché belge (33, 34).

En dehors de l'IRM «anatomique», il existe d'autres applications reprises sous le terme d'IRM fonctionnelle que nous allons énumérer ci-dessous :

LA DIFFUSION (DW-MRI)

L'IRM de diffusion (DW-MRI pour Diffusion-Weighted MRI) permet d'analyser la diffusion des molécules d'eau dans leur environnement. Elle caractérise les structures en fonction des mouvements des molécules d'eau, dépendant de l'interaction avec les membranes cellulaires et les macromolécules. Le degré de

restriction des mouvements de ces molécules est généralement inversement proportionnel à la densité cellulaire du tissu. Le mouvement des molécules d'eau est mesuré via l'atténuation du signal entre deux impulsions successives, ceci en raison du déplacement de l'eau entre ces deux impulsions ; les molécules d'eau en mouvement n'émettent pas de signal lors du rephasage. La qualité de ce signal dépend de plusieurs paramètres résumés en une valeur : la «b-value». L'augmentation de cette valeur permet d'acquérir les séquences de diffusion : plus la valeur est importante et plus les tissus restreignant la diffusion de l'eau sont mis en évidence tandis que le signal des autres tissus décroît. En réalisant plusieurs séquences avec des «b-value» différentes, il est possible de calculer un coefficient de diffusion apparent (ADC) et de réaliser une cartographie voxel par voxel (35).

Cette imagerie permet une excellente visualisation des lésions tumorales et pourrait être utilisée pour mieux identifier le volume cible tumoral en radiothérapie (36-38). La DW-MRI permet également une évaluation plus précoce de la réponse au traitement, via des modifications au niveau cellulaire, comparativement à des modifications volumiques de la lésion qui surviennent plus tardivement. Par exemple, dans le cancer du rectum, la DW-MRI permet une meilleure identification des patients qui présentent une réponse complète après radiochimiothérapie préopératoire. Certains auteurs ont montré que la DW-MRI avait une sensibilité de 52-64% comparativement à 0-40% pour l'IRM simple. La spécificité est très élevée (89-98%) si les deux modalités sont combinées (39). De plus, l'utilisation de l'ADC, mesuré avant, pendant et après le traitement, permet de prédire la présence d'une réponse complète à la radio-chimiothérapie (40). De nouveau, tout comme avec le PET-CT, une identification précoce des patients répondeurs permettrait, d'une part, d'identifier ceux qui vont avoir une réponse complète et donc de leur éviter la chirurgie, et, d'autre part, pour les patients qui ne répondent pas à la radiothérapie, d'arrêter le traitement, afin de leur épargner une toxicité inutile et d'aller directement à la chirurgie.

LA PERFUSION (PW-MRI)

L'IRM de perfusion (PW-MRI pour «Perfusion Weighted-MRI»), encore appelée DCE-MRI («Dynamic Contrast Enhancement-MRI»), permet l'étude de la micro-vascularisation via l'utilisation de produit de contraste. On

peut globalement distinguer trois catégories de produits de contraste (41, 42) :

1. Les produits de bas poids moléculaire (<1000 Da), qui diffusent rapidement dans le liquide interstitiel, comme le gadobutrol. Leur biodistribution dans la tumeur se fait par diffusion et, donc, est essentiellement dépendante d'un gradient de concentration et, par conséquent, de la perfusion instantanée au moment de l'injection (42).
2. Les produits de haut poids moléculaire (>10000Da), comme l'albumine marquée au gadolinium, qui restent longtemps au niveau de la circulation. Leur distribution au sein de la tumeur se réalise par convection et, donc, dépend non seulement de la perfusion de celle-ci mais, également, de la pression interstitielle qui est, elle-même, fonction de la pression oncotique et hydrostatique (42).
3. Les agents intermédiaires destinés à s'accumuler au niveau des sites d'angiogenèse.

Les paramètres d'injection du produit de contraste ont, tous, leur importance dans l'acquisition de ces séquences. Par exemple, au niveau de la prostate, on remarque que le tissu tumoral a une prise de contraste rapide (wash-in) et une élimination rapide également (wash-out) en raison de sa vascularisation importante. La PW-MRI possède un impact prédictif en ce qui concerne les tumeurs cérébrales. Elle permet la mesure de paramètres vasculaires, comme le volume sanguin cérébral au niveau de la tumeur, le débit sanguin et la perméabilité vasculaire. Les patients avec un gliome de haut grade, comportant des zones de perméabilité importante, montrent une survie moins bonne que les patients ne présentant pas ces zones de perméabilité augmentée. Cette technique permet également d'apprécier les changements vasculaires dus aux radiations ionisantes telles qu'une augmentation de perméabilité vasculaire en raison d'une inflammation en phase aiguë et une diminution de perméabilité à long terme par fibrose cicatricielle. Ces modifications ont également été corrélées à l'histologie. On peut, en outre, déceler précocement des altérations au niveau des tissus sains, cela afin de prédire certains effets secondaires et, dans le futur, de repérer des zones plus sensibles au niveau des tissus sains, principalement au niveau cérébral (43, 44). La PW-MRI peut jouer un rôle dans la détection de néoplasie ou de récurrence locale, comme dans la prostate où elle permet d'augmenter la sensibilité de 74% à 93% et la spécificité de 79% à 96% par rapport aux techniques classiques (43, 45-47).

BOLD-MRI

La BOLD-MRI («Blood oxygenation level dependent-MRI») permet l'étude de l'oxygénation tissulaire via la mesure de la désoxyhémoglobine qui possède des propriétés paramagnétiques alors que l'hémoglobine n'en possède pas. Ces propriétés induisent des modifications du signal tissulaire. Cette technique permet d'évaluer l'hypoxie aiguë et non l'hypoxie chronique, en raison de l'absence totale de flux et de la distance plus importante avec le flux sanguin persistant dans les zones hypoxiques chroniques (48).

Une utilisation pratique de la BOLD-MRI est la détection des régions cérébrales fonctionnelles par rapport à une tumeur adjacente. L'équipe de Li et al. (49) a utilisé cette technique dans le cadre de gliomes adjacents à des régions cérébrales sensorielles. L'IRM a permis de distinguer ces zones fonctionnelles en demandant au patient de réaliser certains mouvements pendant l'acquisition de l'IRM. Cela a permis de visualiser la relation entre le gliome et les zones cérébrales fonctionnelles afin de planifier au mieux l'intervention. Ces techniques présentent également un intérêt en ce qui concerne la radiothérapie cérébrale en condition stéréotaxique afin d'épargner au maximum les zones cérébrales fonctionnelles. Un autre intérêt du BOLD-MRI en radiothérapie réside dans ses possibilités à identifier et cartographier l'hypoxie tumorale (47, 50-52). Augmenter la dose de radiations ionisantes dans des sous-régions des tumeurs identifiées comme résistantes, car hypoxiques, représente un intérêt majeur en radiothérapie.

SPECTROSCOPIE (MRS)

La spectroscopie (MRS pour MR Spectroscopy) est basée sur le même principe que l'IRM standard, mais ce sont d'autres molécules pouvant aussi s'aligner sur un champ magnétique qui sont étudiées. Plusieurs molécules peuvent être analysées via cette technique comme le N-acétyl-aspartate, la choline, la créatinine, le citrate et d'autres. La spectroscopie permet de déterminer la présence et la proportion respective de ces molécules (53).

Zaider et al. (54) ont utilisé la spectroscopie afin de mieux cibler la région néoplasique au niveau prostatique lors de l'implantation de grain d'¹²⁵iode. La région tumorale est mise en évidence via une augmentation de la concentration en citrate et en choline. Cette technique fournit une imagerie permettant une meilleure

précision du ciblage tumoral et une possibilité d'augmentation de dose chez les patients présentant un cancer localisé, mais plus agressif.

FUSION D'IMAGE

L'utilisation de différentes modalités d'imagerie en radiothérapie est incontournable dans l'identification des limites anatomiques de la tumeur et des organes sains. Comme déjà mentionné, cela permet d'irradier la tumeur avec une très haute précision tout en épargnant les organes non envahis et, par conséquent, de diminuer les effets secondaires du traitement. Néanmoins, l'imagerie multimodale confronte le radiothérapeute à plusieurs problèmes. Chaque modalité d'imagerie présente ses avantages et ses limites. Afin d'exploiter pleinement les informations contenues dans chacune d'elles, il est important de les comparer et de les mettre en correspondance à partir d'un référentiel commun. En radiothérapie, l'imagerie de référence à laquelle toutes les autres imageries seront référencées est le CT-Scanner de simulation. Pour ce faire, nous utilisons différentes techniques de «superposition» d'images que nous appelons : «fusion d'images». Néanmoins, cela demande plus qu'une simple superposition d'images par translation ou rotation (i.e. fusion rigide d'images). En effet, les différentes modalités d'imagerie sont acquises par des appareils différents, selon des modalités diverses, avec une résolution, une qualité variable et des couvertures différentes du corps. Outre ces variations liées au processus d'acquisition, le corps humain subit des déformations diverses, que ce soit en cours d'acquisition (mouvements, respiration, digestion...) ou entre des acquisitions successives (erreurs de positionnement, changements du volume de la tumeur et pertes de poids sur le moyen terme, changements morphologiques globaux sur le long terme). Toutes ces modifications de l'image, qu'elles soient d'origine technique ou physiologique, doivent être prises en compte lors de la mise en correspondance avec l'image de référence acquise lors de la simulation. De simples rotations et translations de l'image ne peuvent tenir compte de toutes les modifications que subit l'image et, donc, une fusion rigide se révèle être insuffisante et incorrecte. Afin de tenir compte de toutes les variations générées par les différentes modalités d'imagerie et par les mouvements du corps et de la tumeur, seule une déformation non-rigide de l'image (i.e. coregistration plastique ou fusion plastique) rend compte de la réalité. Mais actuellement, aucun logiciel dis-

ponible commercialement n'est capable de réaliser une fusion de ce type, tout en garantissant qu'il n'y ait aucune altération structurelle de l'image pouvant modifier la réalité des choses et induire une erreur dans la lecture de l'image (55, 56). La fusion plastique est, à l'heure actuelle, encore du domaine de la recherche, mais on peut espérer la voir arriver en routine clinique d'ici 5 à 10 ans.

CONCLUSION

L'imagerie médicale joue un rôle central dans la prise en charge des patients oncologiques. La stratégie thérapeutique dépend fortement des informations que nous apporte l'imagerie médicale pour le diagnostic et la stadification de la tumeur. La place de l'imagerie en radiothérapie est moins bien connue mais, néanmoins, tout aussi importante. A l'heure actuelle, elle peut être considérée comme la pierre angulaire d'un traitement de radiothérapie moderne de haute conformation. Le développement de l'imagerie, et particulièrement de l'imagerie fonctionnelle, ouvre de nouvelles perspectives en termes d'approches thérapeutiques, de pronostic de réponse, de compréhension de la maladie cancéreuse et de sa réponse aux traitements de radiothérapie et de chimiothérapie. L'intégration de l'imagerie anatomique, et dans un futur proche de l'imagerie fonctionnelle, dans la routine clinique de radiothérapie se fera grâce à une collaboration étroite entre les services d'imagerie médicale, de médecine nucléaire et de radiothérapie. Le mariage et la mise en commun des compétences et des connaissances des différents acteurs médecins, physiciens, informaticiens et ingénieurs permettront de relever les défis de l'avenir afin d'établir de nouvelles approches thérapeutiques dont bénéficieront les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Biagioli MC, Hoffe SE.— Emerging technologies in prostate cancer radiation therapy: improving the therapeutic window. *Cancer Control*, 2010, **17**, 223-232.
2. Staffurth J.— A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, **22**, 643-657.
3. Pahlajani N, Ruth KJ, Buyyounouski MK, et al.— Radiotherapy doses of 80 Gy and higher are associated with lower mortality in men with Gleason score 8 to 10 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, **82**, 1949-1956.
4. Rosenwald JC, Gaboriaud G, Pontvert D.— Conformal radiotherapy : principles and classification. *Cancer Radiother*, 1999, **3**, 367-377.

5. Fournier LS, Cuénod CA, Clément O, et al.— Évaluation de la réponse au traitement par imagerie fonctionnelle. *Cancer/Radiothérapie*, 2006, **10**, 484-487.
6. Hanahan D, Weinberg RA.— Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, **144**, 646-674.
7. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG.— Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**, 867-875.
8. Madani I, De Neve W, Mareel M.— Does ionizing radiation stimulate cancer invasion and metastasis? *Bull Cancer*, 2008, **95**, 292-300.
9. Brunner TB, Kunz-Schughart LA, Grosse-Gehling P, et al.— Cancer stem cells as a predictive factor in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 2012, **22**, 151-174.
10. Thureau S, Mezzani-Saillard S, Modzelewski R, et al.— Intérêt de la TEP au FDG pour la radiothérapie des cancers bronchiques. *Cancer/Radiothérapie*, 2011, **15**, 504-508.
11. Giammarile F.— TEP et optimisation de la radiothérapie : comment ? Quels traceurs ? Pour quoi faire ? *Médecine Nucléaire*, 2007, **31**, 516-520.
12. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, et al.— FDG-PET/CT Imaging for Staging and Target Volume Delineation in Preoperative Conformal Radiotherapy of Rectal Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2008, **70**, 1423-1426.
13. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al.— Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*, 2004, **233**, 93-100.
14. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, et al.— Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013, **25**, 49-58.
15. Rossier C, Dunet V, Matzinger O, et al.— PET/CT and radiotherapy : indications and potential applications. *Cancer Radiother*, 2012, **16**, 152-163.
16. Gregoire V, Bol A, Geets X, et al.— Is PET-based treatment planning the new standard in modern radiotherapy? The head and neck paradigm. *Semin Radiat Oncol*, 2006, **16**, 232-238.
17. Geets X, Lee JA, Castadot P, et al.— Potential place of FDG-PET for the GTV delineation in head and neck and lung cancers. *Cancer Radiother*, 2009, **13**, 594-599.
18. Wu K, Ung YC, Hwang D, et al.— Autocontouring and manual contouring: which is the better method for target delineation using 18F-FDG PET/CT in non-small cell lung cancer? *J Nucl Med*, 2010, **51**, 1517-1523.
19. van den Bogaard J, Janssen MHM, Janssens G, et al.— Residual metabolic tumor activity after chemoradiotherapy is mainly located in initially high FDG uptake areas in rectal cancer. *Radiother Oncol*, 2011, **99**, 137-141.
20. Abramyuk A, Tokalov S, Zophel K, et al.— Is pretherapeutic FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor subvolumes responsible for local failure in non-small cell lung cancer? *Radiother Oncol*, 2009, **91**, 399-404.
21. Thorwarth D, Geets X, Pausco M — Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data. *Radiother Oncol*, 2010, **96**, 317-324.
22. van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, et al.— The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 2012, **104**, 67-71.
23. van Stiphout RGPM, Lammering G, Buijsen J, et al.— Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiother Oncol*, 2011, **98**, 126-133.
24. Lambrecht M, Deroose C, Roels S, et al.— The use of FDG-PET/CT and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncologica*, 2010, **49**, 956-963.
25. Salskov A, Tammisetti VS, Grierson J, et al.— FLT: measuring tumor cell proliferation in vivo with positron emission tomography and 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine. *Semin Nucl Med*, 2007, **37**, 429-439.
26. Lee ST, Scott AM.— Hypoxia positron emission tomography imaging with 18f-fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med*, 2007, **37**, 451-461.
27. Mees G, Dierckx R, Vangestel C, et al.— Molecular imaging of hypoxia with radiolabelled agents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, **36**, 1674-1686.
28. Nehmeh SA, Lee NY, Schroder H, et al.— Reproducibility of intratumor distribution of (18)F-fluoromisonidazole in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **70**, 235-242.
29. Withofs N, Martinive P, Scagnol I, et al.— Preliminary results of [18F]FPRGD2 PET/CT imaging of integrin $\alpha_v\beta_3$ levels in patients with locally advanced rectal carcinoma (abstract). *J Nucl Med*, 2012, **53**, 1703.
30. Vera P, Bohn P, Edet-Sanson A, et al.— Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with (1)(8)F-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with (1)(8)F-fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with (1)(8)fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) : a pilot study. *Radiother Oncol*, 2011, **98**, 109-116.
31. Kastler B, Vetter, D, Patay Z, et al.— Comprendre l'IRM, 7em ed., E Masson, Paris, 2011, 2-3.
32. Bumb A, Brechbiel MW, Choyke P.— Macromolecular and dendrimer-based magnetic resonance contrast agents. *Acta Radiol*, 2010, **51**, 751-767.
33. Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, et al.— USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer : predictive criteria. *Radiology*, 2008, **246**, 804-811.
34. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, et al.— Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology*, 2009, **252**, 81-91.
35. Koh DM, Collins DJ.— Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, **188**, 1622-1635.
36. Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al.— Diffusion-weighted MRI for nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma: impact on radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, **76**, 761-766.
37. Lambrecht M, Dirix P, Vandecaveye V, et al.— Role and value of diffusion-weighted MRI in the radiotherapeutic management of head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, **10**, 1451-1459.

38. Kundu S, Chopra S, Verma A, et al.— Functional magnetic resonance imaging in cervical cancer : current evidence and future directions. *J Cancer Res Ther*, 2012, **8**, 11-18.
39. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, et al.— Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer : a multicenter study. *Ann Surg Oncol*, 2011, **18**, 2224-2231.
40. Lambrecht M, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al.— Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer : preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, **82**, 863-870.
41. Padhani AR.— Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*, 2002, **16**, 407-422.
42. Bouzin C, Feron O.— Targeting tumor stroma and exploiting mature tumor vasculature to improve anti-cancer drug delivery. *Drug Resist Updat*, 2007, **10**, 109-120.
43. Cao Y.— The promise of dynamic contrast-enhanced imaging in radiation therapy. *Semin Radiat Oncol*, 2011, **21**, 147-156.
44. Colombo F, Cavedon C, Casentini L, et al.— Early results of CyberKnife® radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 2009, **111**, 807-819.
45. Roe K, Kakar M, Seierstad T, et al.— Early prediction of response to radiotherapy and androgen-deprivation therapy in prostate cancer by repeated functional MRI: a preclinical study. *Radiat Oncol*, 2011, **6**, 65.
46. Tamada T, Sone T, Jo Y, et al.— Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, **197**, 408-414.
47. Andersen EK, Hole KH, Lund KV, et al.— Dynamic contrast-enhanced MRI of cervical cancers: temporal percentile screening of contrast enhancement identifies parameters for prediction of chemoradioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, **82**, e485-492.
48. Mendichovszky I, Jackson A.— Imaging hypoxia in gliomas. *Br J Radiol*, 2011, **84** Spec No 2, S145-158.
49. Li SW, Wang JF, Jiang T, et al.— Preoperative 3T high field blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging for glioma involving sensory cortical areas. *Chin Med J (Engl)*, 2010, **123**, 1006-1010.
50. Baudelet C, Gallez B.— Cluster analysis of BOLD fMRI time series in tumors to study the heterogeneity of hemodynamic response to treatment. *Magn Reson Med*, 2003, **49**, 985-990.
51. Baudelet C, Cron GO, Gallez B.— Determination of the maturity and functionality of tumor vasculature by MRI: correlation between BOLD-MRI and DCE-MRI using P792 in experimental fibrosarcoma tumors. *Magn Reson Med*, 2006, **56**, 1041-1049.
52. Bryan RN. — Science to practice: is t2* enough to assess oxygenation? *Radiology*, 2012, **262**, 375-377.
53. Westphalen AC, McKenna DA, Kurhanewicz J, et al.— Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging before and after radiotherapy for prostate cancer. *J Endourol*, 2008, **22**, 789-794.
54. Zaider M, Zelefsky MJ, Lee EK, et al.— Treatment planning for prostate implants using magnetic-resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, **47**, 1085-1096.
55. Bonniaud G, Isambert A, Dhermain F, et al.— Image registration for radiation therapy : practical aspects and quality control. *Cancer Radiother*, 2006, **10**, 222-230.
56. Betrouni N, Lacornerie T, Vermandel M.— Image registration : principles, validation and routine practice. *Cancer Radiother*, 2009, **13**, 588-593.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Martinive, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : philippe.martinive@chu.ulg.ac.be