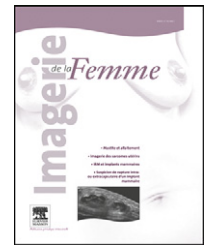




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

IRM fonctionnelle : nouvel outil pour prédire la réponse des cancers du col utérin à la chimioradiothérapie concomitante ?[☆]

Functional MR Imaging: New tool to predict outcome for cervical carcinoma of uterus treated by concomitant radiochemotherapy?

Sophie Taïeb ^{a,*}, Mathieu Faivre-Pierret ^a,
Philippe Nickers ^b, Anne Lesoin ^c,
Fabrice Narducci ^c, Luc Ceugnart ^a

^a Département d'imagerie, centre Oscar-Lambret, 3, rue F.-Combemale, 59000 Lille, France

^b Département de radiothérapie, centre Oscar-Lambret, 3, rue F.-Combemale, 59000 Lille, France

^c Centre Oscar-Lambret, département de gynécologie oncologique, 3, rue F.-Combemale, 59000 Lille, France

Disponible sur Internet le 21 novembre 2011

MOTS CLÉS

Cancer ;
Col utérin ;
IRM fonctionnelle ;
Radiothérapie ;
Pronostic

KEYWORDS

Cervical carcinoma;
Functional MRI;
Radiotherapy;
Prognosis

Résumé Le traitement des cancers localement évolués du col utérin est une chimioradiothérapie concomitante. Le pronostic local et la survie globale des patientes dépendent du volume tumoral, de l'extension locorégionale et de la radiosensibilité de la lésion. Celle-ci est fonction de l'hypoxie tumorale, de la pression interstitielle tumorale et de l'existence d'une anémie. L'IRM dynamique après injection de contraste permet de quantifier des paramètres vasculaires témoins des deux premiers facteurs. L'analyse conjointe du volume tumoral, de l'anémie et des paramètres vasculaires avant et en cours de traitement permet une corrélation forte avec le risque de récurrence locale et la survie globale.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary The treatment of advanced cervix is concomitant radiochemotherapy. Local prognosis and global survival depend on tumoral volume, locoregional extension and radio sensitivity of the lesion. This one is function of tumoral hypoxia, tumoral interstitial pressure and existence of an anaemia. DCE-MRI allows to quantify pilot vascular parameters of the first two factors. Combined analysis: tumoral volume, anaemia and vascular parameters before and in the course of treatment allows a strong correlation with the risk of local recurrence and global survival.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

[☆] Ce texte est déjà paru sous la référence Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 511–514, doi:10.1016/j.canrad.2009.07.009.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : s-taieb@o-lambret.fr (S. Taïeb).

Introduction

L'incidence des cancers du col utérin est de 8,9 pour 100 000 femmes en Europe, son taux a baissé de 4,7 % depuis 1980. Le taux de mortalité de 2,6 a également baissé de 7,2 % depuis 1980. Avec 3068 nouveaux cas en 2005, le cancer du col utérin est au dixième rang des cancers féminins en France. Le pic d'incidence se situe dans la quatrième décennie [10].

Le pronostic des cancers du col utérin dépend de la taille tumorale, de l'extension locale et ganglionnaire et des paramètres histologiques (type, différenciation et présence d'embolies vasculaires). Le traitement est donc fonction de ces différents critères. Les lésions de plus de 4 cm de diamètre relèvent de la chimioradiothérapie concomitante. Il en est de même pour les lésions de moins de 4 cm qui présentent déjà une extension ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique ou une contre-indication chirurgicale. Le niveau supérieur de l'irradiation dépendant de l'extension ganglionnaire [23]. Depuis le milieu des années 90, l'IRM fait partie du bilan initial de la prise en charge des cancers du col utérin. Ses performances sont supérieures à la tomodensitométrie et à l'examen clinique pour l'évaluation de la taille tumorale et de l'extension locale [23, 1]. En ce qui concerne l'extension ganglionnaire, l'IRM est équivalente à la scanographie et inférieure à la TEP [2, 3]. Une étude plus récente a montré que la mesure du volume tumoral et l'extension locale évaluées par IRM étaient des facteurs pronostiques significatifs de la survie sans récurrence et de la survie globale [13, 16].

La radiothérapie potentialisée par une chimiothérapie concomitante est le traitement de référence des cancers localement évolués du col utérin [23]. La survie sans récurrence et la survie globale dépendent de nombreux paramètres plus ou moins intriqués : agressivité intrinsèque de la tumeur, radiosensibilité et chimiosensibilité, observance et tolérance du traitement, etc.

En dehors de ces paramètres, l'hypoxie tumorale, la pression interstitielle intratumorale et l'anémie sont également des facteurs pronostiques tant pour le contrôle local que pour la survie globale [15]. Les mesures des pressions partielles en oxygène (pO_2) et de la pression intratumorale (PIT) sont invasives et l'objectif de l'IRM fonctionnelle est de pallier cet inconvénient en évaluant a priori, ou en cours de traitement, des paramètres reflétant avec suffisamment de précision l'oxygénation tumorale ou la PIT afin de fournir des indications sur la radiosensibilité lésionnelle.

Angiogenèse, oxygénation tumorale et radiosensibilité

En dehors des facteurs confirmés que sont la taille tumorale, l'extension locorégionale et la présence de ganglions métastatiques, de nombreuses études ont montré que l'hypoxie tumorale était un facteur de pronostic défavorable des cancers du col utérin. De même la pression interstitielle intratumorale et l'anémie sont corrélées au contrôle local et à la survie globale [7, 14, 25, 6, 8]. Le caractère invasif des mesures de la pO_2 et de la PIT, l'intrication des phénomènes et notamment l'influence majeure du volume tumoral sur l'hypoxie et le contrôle local de la maladie par la radiothérapie, rend compte de la difficulté d'utilisation de ces paramètres en pratique quotidienne. En effet si, en tendance, on a pu montrer qu'une $pO_2 < 5$ mm de mercure était

significativement corrélée avec une moins bonne réponse au traitement, l'intervalle de confiance de ce *cut-off* à 5 mmHg est variable selon que l'on considère que 50 % de la lésion doit être inférieure à cette pO_2 ou moins de 50 % et selon les études. Il existe enfin quelques exceptions avec des lésions très peu oxygénées qui curieusement vont être très radiosensibles. Il n'est donc pas possible de déterminer a priori et avant tout traitement si un cancer donné va répondre ou non à la radiothérapie sur le seul critère de la pO_2 intratumorale [7, 14, 25]. De plus, au cours du traitement l'angiogenèse tumorale, la nécrose cellulaire et donc la pO_2 et la PIT se modifient. Il semble que les mesures en cours d'irradiation soient un meilleur reflet de l'évolution lésionnelle tant au plan local que de la survie globale [6, 8]. En effet la persistance d'une hypoxie tumorale ou/et une anémie sont des facteurs pronostiques péjoratifs aussi bien à 9 Gy [26] qu'à 20 Gy [22].

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Plusieurs types de séquences sont utilisés

DCE-IRM (IRM dynamique de contraste)

Après injection de sel de gadolinium par une veine du bras, le produit de contraste atteint les artères utérines en 20 à 40 secondes selon le débit d'injection et le débit sanguin circulant. Le gadolinium est une macromolécule qui a la propriété de diffuser rapidement dans le secteur extracellulaire à partir des parois des capillaires artériels. Un équilibre se crée entre ces deux secteurs selon la concentration de gadolinium. Après passage dans le secteur veineux du gadolinium intravasculaire il y a retour du produit de contraste du secteur extracellulaire vers le secteur vasculaire. Au final le produit est éliminé par le rein.

Analyse sur des séquences en pondération T1

On utilise ici la faculté du gadolinium à augmenter l'intensité du signal en pondération T1. Il s'agit de la technique la plus couramment évaluée concernant les tumeurs du col utérin. L'analyse de la prise de contraste permet une analyse morphologique des zones d'angiogenèse tumorale se rehaussant après injection. Le recueil du signal pendant plusieurs minutes après l'injection permet également une analyse non invasive de la microcirculation et reflète : la perfusion tissulaire, la perméabilité capillaire (K_{trans}), les différentes fractions volumique sanguine et interstitielle. La mesure de ces paramètres peut être théoriquement calculés à partir des courbes de cinétique du produit de contraste dans les tissus en utilisant différents modèles mathématiques [30, 11].

En pratique quotidienne, sur une courbe de rehaussement en fonction du temps (Fig. 1) divers paramètres sont évalués. Les limites de l'utilisation de ces différents paramètres ont été pointées très vite car, du moins sur les premières études, aucun n'était réellement standardisé [24] :

- le délai avant le pic d'intensité (en secondes – qui dépend du débit d'injection et du débit circulant) ;
- le pic d'intensité : rSI (mesuré en intensité de signal relative : signal après contraste – signal avant contraste / signal avant contraste $\times 100$ %) ;
- la pente de la courbe du pic d'intensité (*Wash in*) ;
- le temps de transit moyen ;

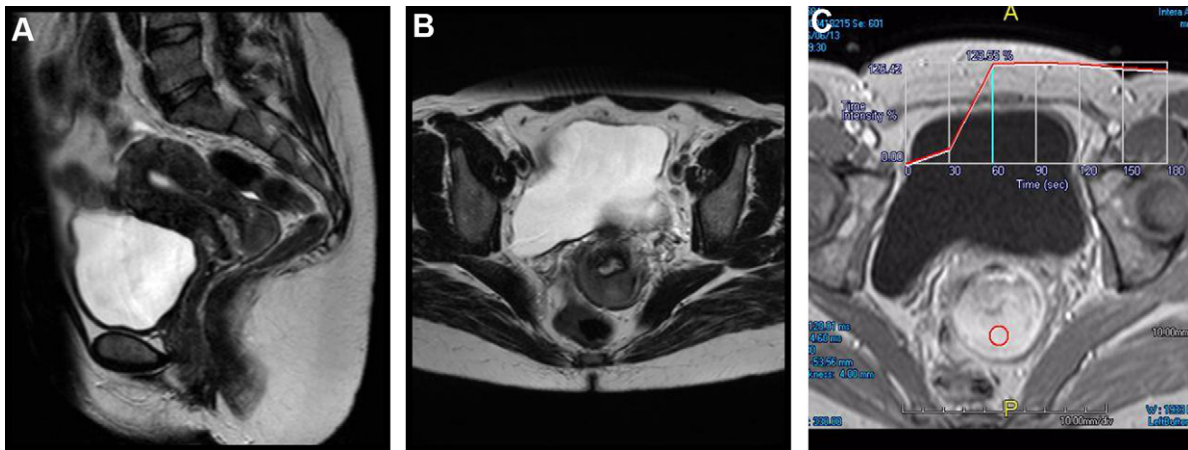


Figure 1. Femme de 42 ans. Bilan préthérapeutique par IRM. Séquence sagittale (Fig. 1A) et axiale (Fig. 1B) en pondération T2 permettant de visualiser une lésion de 40 mm de la lèvre postérieure du col. Après injection de contraste (Fig. 1C), la courbe de rehaussement permet de quantifier : le délai avant le pic d'amplitude et la pente de celui-ci, le rSI exprimé en pourcentage, l'aire sous la courbe de rehaussement, le Ktrans.

- les aires sous la courbe aux différents temps : *Wash in*, *Wash out* et totalité de la courbe ;
- enfin certains logiciels de traitements d'images remnographiques sont maintenant capables de donner sous la forme de cartographie couleur une approximation de la constante de perméabilité capillaire (Ktrans) selon une modélisation mathématique qui est la plus couramment utilisée [29].

Selon la durée de la séquence utilisée et du temps de répétition on privilégiera soit l'analyse du pic d'intensité et du *Wash in* (séquence de trois à quatre secondes répétées pendant deux minutes), soit la mesure du temps de transit, l'analyse de l'aire sous la courbe et du Ktrans (séquence de 20–30 secondes répétées pendant six à dix minutes). Dans le premier cas on ne pourra faire que deux à trois coupes de la lésion, dans le second cas la totalité du volume tumoral pourra être étudié.

Analyse sur des séquences en pondération T2*

On utilise ici la capacité du gadolinium à diminuer l'intensité du signal sur les séquences en pondération T2* [17]. Compte tenu du passage rapide du gadolinium dans le secteur extracellulaire, il n'est pas possible d'avoir une évaluation précise des phénomènes vasculaires purs. Sur ces séquences, la diminution du contraste correspond au premier passage vasculaire avant diffusion dans le secteur extracellulaire. Ces séquences sont essentiellement utilisées à l'étage cérébral, les applications à d'autres organes sont encore très limitées [5].

Mesure de la perfusion par les séquences en *spin labelling* artériel (SLA)

Avec ses séquences on réalise un marquage par émission d'une onde de radiofréquence des protons du sang artériel du flux entrant en diminuant leur signal. On réalise deux séries d'images : l'une avec le marquage, la seconde sans ce marquage. Une soustraction du signal pixel à pixel permet d'obtenir une cartographie vasculaire du flux entrant et de la vascularisation du tissu cible. Cette séquence est néanmoins très sensible aux artéfacts de mouvements [4].

IRM de diffusion (DWI)

Ces séquences permettent de mesurer le mouvement brownien des molécules d'eau. Dans une cellule ce mouvement aléatoire est d'amplitude faible (3μ en 100 millisecondes). Il varie selon la taille cellulaire et la densité des structures extracellulaires. L'eau extracellulaire diffuse plus facilement que l'eau intracellulaire et son coefficient de diffusion est proche de celui de l'eau libre. Une tumeur qui modifie le contenu cellulaire et le compartiment extracellulaire va donc engendrer des perturbations du mouvement de l'eau dans le sens d'une diminution du coefficient apparent de diffusion (ADC) [2].

Rôle de l'IRM dans l'évaluation de la réponse à la radiothérapie

En 1999, Mayr et al. ont fait le point sur les corrélations entre prise de contraste en DCE-IRM en pondération T1 et radiosensibilité [21]. En effet si la relation entre oxygénation tumorale et radiosensibilité était connue de longue date, la nécessité de mesures invasives et la dispersion des résultats rendaient difficile leur utilisation en routine clinique pour adapter le traitement pour une patiente donnée. La possibilité d'évaluer la microcirculation tumorale en IRM donnait lieu à une série d'études qui ont permis de montrer de manière qualitative dans un premier temps puis quantitative avec l'amélioration des machines et des logiciels de traitement du signal qu'il existait une corrélation entre risque de récurrence et l'amplitude de la prise de contraste avant tout traitement mais également et avec une corrélation encore plus forte à 20–22 Gy. Si l'on fait une analyse conjointe avec le volume tumoral, l'IRM permet également de stratifier les lésions de taille moyenne en lésions de bas ou haut risque de récurrence [19,20].

Concernant la corrélation entre DCE-IRM, hypoxie tumorale et analyse de la vascularisation les études ont montré que : l'amplitude du pic vasculaire (rSI) était corrélée avec la perfusion cellulaire et la densité cellulaire. Le rSI pouvait donc être un facteur prédictif de réponse à la radiothérapie. Il n'y avait pas de corrélation entre le rSI et la densité vasculaire rappelant ainsi le fait que la néovascularisation tumorale n'est pas une vascularisation révéler efficace en termes de rapport de quantité de vaisseaux/quantité

d'oxygène apportée à la tumeur [18]. Le rSI est également corrélé avec la mesure de la pression d'oxygène intratumoral par l'histogramme d'Eppendorf [3]. Et enfin Lancaster et al., dans une série de 50 patientes, ont confirmé le rôle du volume tumoral dans l'analyse conjointe de ces différents paramètres [17].

Néanmoins, dans notre expérience nous n'avons pas reproduit ces résultats pour évaluer a priori la réponse à l'irradiation sur une population de 50 patientes avec un suivi à long terme (moyenne 52 mois) [27,28]. Le défaut de standardisation des techniques est probablement l'une des raisons [15], la difficulté de mettre en pratique pour une patiente particulière les données obtenues compte tenu des zones de chevauchements en est une autre [12,9], et ce d'autant qu'il s'agit de modélisation mathématique de phénomènes biologiques. En fait il semble que l'évolution pendant le traitement (à 20 Gy) soit un paramètre plus fiable et reproductible que l'aspect tumoral initial [19,30].

Conclusion

L'évolution de la prise en charge thérapeutique des lésions néoplasiques s'orientent vers une caractérisation poussée des lésions afin d'adapter le traitement de manière individuelle. Connaître à l'avance les facteurs de pronostic défavorable pourrait permettre d'affiner cette adaptation. Les éléments du pronostic et du traitement des cancers du col utérin sont nombreux : taille tumorale, extension locale et ganglionnaire. À ces paramètres s'ajoutent des caractéristiques tumorales : type histologique, hypoxie, PIT et des caractères généraux : anémie. Au cours du traitement pO₂ et la PIT se modifient avec des phénomènes de nécroses et de réparations cellulaires. De même, avec l'adjonction systématique d'une chimiothérapie l'anémie peut se majorer. L'IRM fonctionnelle en permettant de visualiser la lésion, de la mesurer et de quantifier sa vascularisation est actuellement l'outil de référence de l'évaluation des cancers du col utérin avant, pendant et après la thérapeutique. Des études sont néanmoins encore nécessaires pour déterminer le ou les paramètres les plus robustes et reproductibles qui permettraient une véritable adaptation thérapeutique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003;91:59–66.
- [2] Charles-Edwards EM, Messiou C, Morgan VA, De Silva SS, McWhinney NA, Katesmark M, et al. Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage Ia and Ib1 disease. *Radiology* 2008;249:541–50.
- [3] Cooper RA, Carrington BM, Lancaster JA, Todd SM, Davidson SE, Logue JP, et al. Tumour oxygenation levels correlate with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging parameters in carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol* 2000;57:53–9.
- [4] De Bazelaire C, Rofsky NM, Duhamel G, Michaelson MD, Georges D, Alsop DC. Arterial spin labeling blood flow magnetic resonance imaging for the characterization of metastatic renal cell carcinoma. *Acad Radiol* 2005;12:347–57.
- [5] De Bazelaire C, Rofsky NM, Duhamel G, Zhang J, Michaelson MD, George D, et al. Combined T2* and T1 measurements for improved perfusion and permeability studies in high field using dynamic contrast enhancement. *Eur Radiol* 2006;16:2083–91.
- [6] Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koelbl H, et al. Anemia in cervical cancer: impact on survival, patterns of relapse and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;56:778–87.
- [7] Fyles AW, Milosevic M, Wong R, Kavanagh MC, Pintilie M, Sun A, et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:149–56.
- [8] Fyles A, Milosevic M, Pintilie M, Syed A, Levin W, Manchul L, et al. Long-term performance of interstitial fluid pressure and hypoxia as prognostic factors in cervix cancer. *Radiother Oncol* 2006;80:132–7.
- [9] Haider MA, Sitartchouk I, Roberts TPL, Fyles A, Hashmi AT, Milosevic M. Correlations Between Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging-Derived Measures of Tumor Microvasculature and Interstitial Fluid Pressure in Patients with Cervical Cancer. *J Magn Reson Imaging* 2007;25: 153–9.
- [10] INVS.sante.fr (site Internet). Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire®; 2008. Consultable sur: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>.
- [11] Jackson A, O'Connor JPB, Parker GJM, Jayson GC. Imaging Tumor Vascular Heterogeneity and Angiogenesis using Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Clin Cancer Res* 2007;13:3449–59.
- [12] Kiessling F, Jugold M, Woenne EC, Brix G. Non-invasive assessment of vessel morphology and function in tumors by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007;17:2136–48.
- [13] Kim HJ, Kim WC. Pretreatment tumor diameter/volume and pelvic lymph node status assessed by magnetic resonance imaging for uterine cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:529–37.
- [14] Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ, Selzer E, Potter R. Intratumoral pO₂-measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1999;53:99–104.
- [15] Lartigau E. Angiogenèse et radiothérapie (vaisseaux, anémie, oxygène et radiosensibilité). *Bull Cancer* 2007;94 Spec No.:S197–202.
- [16] Lim K, Chan YP, Diniwell R, Fyles A, Haider M, Cho YB, et al. Cervical cancer regression measured using weekly MR imaging during fractionated radiotherapy. Radiobiologic modeling and correlation with tumor hypoxie. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:126–33.
- [17] Lancaster JA, Carrington BM, Sykes JR, Jones AP, Todd SM, Cooper R, et al. Prediction of radiotherapy outcome using dynamic contrast enhanced MRI of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:759–67.
- [18] Lyng H, Vorren AO, Sundfor K, Taksdal I, Lien HH, Kaalhus O, et al. Assessment of tumor oxygenation in human cervical carcinoma by use of dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:750–6.
- [19] Mayr NA, Yuh WT, Magnotta VA, Ehrhardt JC, Wheeler JA, Sorosky JI, et al. Tumor perfusion studies using fast magnetic resonance imaging technique in advanced cervical cancer — a new non-invasive predictive assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:623–33.
- [20] Mayr NA, Yuh WT, Zheng J, Ehrhardt JC, Magnotta VA, Sorosky JI, et al. Prediction of tumor control in patients with cervical cancer: analysis of combined volume and dynamic enhancement pattern by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:177–82.
- [21] Mayr NA, Hawighorst H, Yuh WTC, Essig M, Magnotta VA, Knopp MV. MR Microcirculation Assessment in Cervical Cancer:

- Correlations With Histomorphological Tumor Markers and Clinical Outcome. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:267–76.
- [22] Mayr NA, Wang JZ, Zhang D, Montebello JF, Grecula JC, Lo SS, et al. Synergistic Effects of Hemoglobin and Tumor Perfusion on Tumor Control and Survival in Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, doi:10.1016/j.ijrobp.2008.09.050 [In press].
- [23] Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:2952–65.
- [24] Padhani AR. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:407–22.
- [25] Sundfor K, Lyng H, Trope CG, Rofstad EK. Treatment outcome in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: relationships to pretreatment tumor oxygenation and vascularization. *Radiother Oncol* 2000;54:101–7.
- [26] Suzuki Y, Nakano T, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Morita S, et al. Oxygenated and reoxygenated tumors show better local control in radiation therapy for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:306–11.
- [27] Taieb S, Ceugnart L, Castelain B, Fournier C, Chevalier A, Leblanc E. Apport de l'étude dynamique de la prise de contraste en IRM pour évaluer la réponse à l'irradiation des cancers IB1 du col utérin. Paris: JFR; 2004 [Abstract].
- [28] Taieb S, Ceugnart L, Castelain B, Fournier C, Chevalier A, Leblanc E. Apport de l'étude dynamique de la prise de contraste en IRM pour évaluer la réponse à l'irradiation des cancers supérieurs à 4 cm du col utérin. Paris: JFR; 2004 [Abstract].
- [29] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:223–32.
- [30] Yankeelov TE, Luci JJ, Lepage M, Li R, Debusk L, Lin PC, et al. Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model. *J Magn Reson Imaging* 2005;23:519–29.