



HAL
open science

Imagerie multiparamétrique TEP- FDG/IRM en cancérologie ORL

Wanxin Dong

► **To cite this version:**

Wanxin Dong. Imagerie multiparamétrique TEP- FDG/IRM en cancérologie ORL. Cancer. Université Paris-Saclay, 2024. Français. NNT : 2024UPASL126 . tel-04942012

HAL Id: tel-04942012

<https://theses.hal.science/tel-04942012v1>

Submitted on 12 Feb 2025

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.

Imagerie multiparamétrique TEP- FDG/IRM en cancérologie ORL

Multiparametric FDG-PET/MRI in head and neck cancerology

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay

École doctorale n°582 : Cancérologie : biologie – médecine – santé (CBMS)
Spécialité de doctorat : Science du cancer
Graduate School : Life Sciences and Health (LSH)
Réfèrent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **BioMaps** (Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm), sous la direction de **Nathalie LASSAU**, MD, PhD, Professeure Université Paris-Saclay, la co-direction de **François BIDAULT**, MD, PhD, Professeur associé Université Paris-Saclay

Thèse présentée et soutenue à Villejuif,
le 18 décembre 2024, par

Wanxin DONG

Composition du Jury

Marie-France BELLIN MD, PhD, Professeure Université Paris-Saclay	Présidente
Arthur VAROQUAUX MD, PhD, Professeur Université Aix-Marseille	Rapporteur & Examineur
Augustin LECLER MD, PhD, Professeur Université Paris Cité	Rapporteur & Examineur
Haitham MIRGHANI MD, PhD, Professeur Université Paris Cité	Examineur
Marie POIRIER-QUINOT PhD, Professeure Université Paris-Saclay	Examinatrice

Remerciements

Pendant ces années de thèse, j'ai rencontré de nombreuses personnes qui m'ont accompagnés tout au long de cette période, elles ont formé mes souvenirs, et ma gratitude envers elles est infinie.

Cette thèse a été effectuée au laboratoire BioMaps, et je suis très reconnaissante au laboratoire pour son accueil. Je remercie Vincent Lebon, grâce à son enseignement au master IBM, je peux continuer à avoir l'enthousiasme de poursuivre la recherche sur l'imagerie médicale pendant ma thèse. Par ailleurs, je tiens à remercier Nathalie Lassau et Corinne Balleyguier, responsables de l'équipe d'imagerie oncologique, pour leur accueil, leurs conseils et leur soutien lors de mes travaux de thèse.

Je tiens à remercier Nathalie Lassau, directrice de thèse, pour les conseils au cours de ces années, afin que mon travail doctoral progresse de manière régulière et fluide. Parallèlement, le contenu enrichissant des cours de l'IFSBM m'a permis d'approfondir la compréhension de ma recherche doctorale et de découvrir un champ plus vaste dans le domaine de la santé, ce qui m'a été extrêmement bénéfique.

Je tiens ensuite à remercier du fond du cœur François Bidault, co-directeur de thèse et Andreas Volk, co-encadrement de thèse, pour leurs précieux conseils tant sur le domaine scientifique qu'humaniste durant ces années, pour leurs moments de rigueur et de partage. Je les remercie encore pour leur aide, pour leurs encouragements et pour leur patience. Je respecte leur professionnalisme et leur attitude rigoureuse envers la recherche. Ils ont été mes guides pendant la période stagiaire et doctorale

et même lors de le début de recherche, m'évitant de me perdre. Enfin, je les remercie pour l'équilibre parfait entre la recherche clinique et scientifique. Pour cela et pour tout le reste, je les remercie infiniment.

Je remercie l'ensemble des membres du jury pour avoir manifesté leur intérêt pour mes travaux. Ma reconnaissance va ensuite à Arthur Varoquaux et Augustin Lecler qui ont accepté d'examiner ma thèse en tant que rapporteur. Je remercie enfin Marie-France Bellin, Haitham Mirghani et Marie Poirier-Quinot d'avoir participé à ce jury.

Ce travail est à l'intersection de plusieurs disciplines, j'ai eu la chance de collaborer avec de nombreuses personnes qui m'ont apporté une compréhension approfondie et un soutien précieux pour ma recherche. Je tiens à leur exprimer ma gratitude. Je remercie Margot Playe, François Bidault et Vincent Lebon pour leur contribution essentielle à la construction de protocole et à l'acquisition des données en TEP/IRM. Cette étude n'aurait pas pu voir le jour sans eux.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mes collègues de Gustave Roussy, ainsi qu'aux radiologues et à l'équipe d'oncologie des cancers ORL. Je remercie tous les oncologues, radiologues et radiothérapeutes qui, lors des comités sur les cancers ORL, ont partagé leurs connaissances et répondu à mes questions. Votre patience a encouragé mes recherches. Un grand merci à tous mes collègues d'équipe 3 de BioMaps. Passer du temps avec vous, discuter des projets récents et de la vie quotidienne, a été pour moi la meilleure expérience de cette période. Je tiens également à remercier Littisha Lawrance. Ensemble, nous avons progressé depuis nos débuts en tant que stagiaires jusqu'à la phase doctorale. Travailler avec toi a toujours été un plaisir, et tes conseils professionnels, toujours précis et pertinents, m'ont beaucoup aidée. Un grand merci à Yonès Belkouchi, ton professionnalisme et

tes compétences m'inspirent énormément, et merci pour tes conseils pour la rédaction de ma thèse de doctorat. À Lecong Wei qui a travaillé avec moi dans même bureau, merci pour le temps que nous avons passé ensemble, les échanges que nous avons eu et ta passion pour la recherche qui m'a aussi inspiré. Grâce à toi, ma compréhension du CEST est juste derrière mes propres recherches. Mes collègues tiennent à remercier tous les stagiaires, postdoctorants et chercheurs que j'ai rencontrés pour m'avoir apporté de nouvelles connaissances et de l'aide.

Enfin, sans le soutien précieux de mon entourage, l'achèvement de cette thèse n'aurait ni été possible ni envisageable.

Tout d'abord, je remercie mes parents du fond du cœur. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude envers eux. Ils m'ont toujours soutenu, non seulement dans la recherche mais aussi dans la vie. Leur soutien est ma motivation. Leurs encouragements et leur confiance sans fin en moi sont inestimables. Leur attitude optimiste m'affecte également et ils me soutiennent toujours dans cette période difficile. Je suis très reconnaissante envers mon copain pour sa compagnie au fil des années, de la Chine à la France. Pendant ma thèse, il a su me reconforter dans les moments d'incertitude et m'a soutenu dans mes recherches avec dévouement. Merci pour tes encouragements constants, tes conseils professionnels avisés et ton aide précieuse au quotidien. Enfin, je voudrais aussi exprimer ma gratitude envers mon petit chat. Je suis reconnaissante d'avoir un petit être poilu qui m'attend à mon retour à la maison, ce qui me donne une subsistance dans ma vie doctorale.

Sommaire

Remerciements	2
Acronymes	9
Chapitre 1. Introduction	12
1. Cancer ORL	12
2. Pathophysiologie	14
2.1 La tumeur ORL	14
2.2 Le muscle ORL	15
2.3 Le ganglion ORL	17
3. TEP/IRM intégrée	19
3.1 Les technologies d'imagerie dans la TEP/IRM intégrée	19
3.1.1 TEP	19
3.1.2 DCE-IRM	23
3.1.3 DWI et IVIM	30
<u>DWI</u>	30
<u>IVIM-DWI</u>	37
3.2 TEP/IRM intégrée	41
3.2.1 Combinaison des techniques d'imagerie	41
3.2.2 Workflow d'imagerie hybride	44
3.2.3 Défis et opportunités technologiques pour le TEP/IRM intégrée	45
<u>Correction de l'atténuation</u>	45
<u>Correction du volume partiel (EVP)</u>	47
3.3 TEP/IRM en HNSCC	48
3.4 TEP/IRM en France	52
Chapitre 2. Les objectifs	58
1. Les objectifs généraux	58
2. Les objectifs des trois études	59
<u>Première étude de thèse</u>	59
<u>Deuxième étude de thèse</u>	60
<u>Troisième étude de thèse</u>	61

Chapitre 3. Matériels et méthodes généraux 63

1. Protocole d'étude	63
1.1 Patients.....	63
1.2 Protocole d'acquisition TEP/IRM et paramètres de reconstruction	64
1.3 Données techniques du SIGNA™ TEP/IRM.....	65
1.4 Acquisition TEP	67
1.5 Paramètres de reconstruction TEP.....	67
1.6 Acquisition IRM	68
1.7 Interprétation des images et traitement des données IRM pour la partie clinique	71
2. Traitement d'images pour la partie recherche.....	71
2.1 Logiciels commerciaux de traitement d'images	71
2.1.1 Olea Sphere.....	71
2.1.2 3D Slicer.....	72
2.2 Traitement d'images	73
2.2.1 DCE-IRM.....	73
2.2.2 TEP	80
2.2.3 DWI / IVIM-DWI.....	83
3. Statistiques	86
3.1 Langage R et R studio.....	86
3.2 Tests statistiques et principes théoriques	87
3.2.1 Test de Friedman	87
3.2.2 Test non paramétrique de Wilcoxon.....	88
3.2.3 Correction de Benjamini Hochberg (BH).....	89
3.2.4 Test de Spearman et Corrélation de Spearman	90
3.3 Analyse statistique de chaque étude	91
<u>Première étude de thèse</u>	91
<u>Deuxième étude de thèse</u>	91
<u>Troisième étude de thèse</u>	92

Chapitre 4. Influence des différentes méthodes de mesure d'AIF sur les paramètres quantitatifs de la DCE-IRM dans le cancer ORL..... 95

1. Introduction.....	95
2. L'objectif.....	98
3. Matériels et Méthodes	99
3.1 Patients et protocole clinique	99
3.2 Protocole IRM.....	99

3.3 Traitement des images	100
3.4 Statistiques	104
4. Résultats	105
4.1 Variabilité des pics de l'AIF	105
4.2 Variabilité des PKP	106
4.3 Valeurs de K^{trans}	108
4.4 Valeurs de v_e	111
4.5 Valeurs de k_{ep}	114
4.6 Valeurs de v_p	117
4. Discussion.....	121
5. Conclusion	127

**Chapitre 5. Le muscle comme tissu de référence pour la
DCE-IRM dans le HNSCC : vers une validation par
une approche multiparamétrique TEP-[¹⁸F]FDG /IRM.131**

1. Introduction.....	131
2. L'objectif.....	133
3. Matériels et Méthodes	134
3.1 Patients et Protocole clinique	134
3.2 Protocole TEP-FDG/IRM	134
3.3 Traitement des images	136
3.4 Analyse statistique.....	138
4. Résultats	139
4.1 Variabilité des valeurs de PKP et SUV entre les VOI musculaires	143
4.2 Corrélation entre SUV_{max} , SUV_{mean} et PKP musculaires absolus.....	145
4.3 Corrélation entre SUV_{max} tumoral, SUV_{mean} et PKP tumoraux absolus.....	147
4.4 Corrélation entre SUV_{max} , SUV_{mean} et TMR_PKP de la tumeur.....	148
5. Discussion.....	150
6. Conclusion	156

**Chapitre 6. Classification ganglionnaire lymphatique ORL
dans le HNSCC par leur études multiparamétrique
TEP-[¹⁸F]FDG /IRM.160**

1. Introduction.....	160
-----------------------------	------------

2. L'objectif	164
3. Matériels et Méthodes	165
3.1 Patients et Protocole clinique	165
3.2 Protocole TEP-FDG/IRM.....	166
3.3 Traitement des images	168
3.4 Analyse statistique.....	170
4. Résultats	172
4.1 Patients.....	172
4.2 Volumes des ganglions lymphatiques.....	173
4.3 Performances diagnostiques des trois techniques de TEP/IRM	176
4.3.1 TEP seule.....	177
<u>Performances diagnostiques des volumes TEP</u>	177
<u>Performances diagnostiques des valeurs SUV_{max}</u>	178
4.3.2 DCE-IRM seule	179
<u>Performances diagnostiques des volumes DCE-IRM</u>	179
<u>Performances diagnostiques des valeurs K^{trans}_{mean}</u>	180
<u>Performances diagnostiques des valeurs v_e_{mean}</u>	181
<u>Performances diagnostiques des valeurs $k_{ep_{mean}}$</u>	182
<u>Performances diagnostiques des valeurs NMR K^{trans}_{mean}</u>	183
<u>Performances diagnostiques des valeurs NMR v_e_{mean}</u>	184
<u>Performances diagnostiques des valeurs NMR $k_{ep_{mean}}$</u>	185
4.3.1 DWI seule.....	186
<u>Performances diagnostiques des volumes DWI</u>	186
<u>Performances diagnostiques des des valeurs ADC_{mean}</u>	187
<u>Performances diagnostiques des valeurs D_{mean}</u>	188
<u>Performances diagnostiques des valeurs D^*_{mean}</u>	189
<u>Performances diagnostiques des valeurs f_{mean}</u>	190
4.4 Description des ganglions lymphatiques examinés avec les trois techniques TEP/IRM	191
4.4.1 Distribution des participants selon les techniques	191
4.4.2 Description des ganglions lymphatiques selon les modalités d'imagerie qui ont pu leur être appliqués	192
4.4.3 Corrélation entre les paramètres ganglionnaires lymphatiques de trois modalités d'imagerie TEP/IRM.....	194
5. Discussion	196
6. Conclusion	200
 Conclusion	 204

Acronymes

AC : Agent de contraste

ADC : Apparent diffusion coefficient (Coefficient de diffusion apparent)

AJCC : American Joint Committee on Cancer (Comité mixte américain sur le cancer)

AIF : Arterial input function (Fonction d'entrée artérielle)

AIFa : Fonction d'entrée artérielle automatique

AIFaMc- : Fonction d'entrée artérielle automatique sans correction de mouvement

AIFaMc+ : Fonction d'entrée artérielle automatique avec correction de mouvement

AIFm : Fonction d'entrée artérielle manuelle

AIFmMc- : Fonction d'entrée manuelle sans correction de mouvement

AIFmMc+ : Fonction d'entrée manuelle avec correction de mouvement

AUC : Area Under Curve (Aire sous la courbe)

BH : Benjamini Hochberg

CA : Contrast agent (Agent de contraste)

CI95 : 95 % Confidence interval (Intervalle de confiance de 95 %)

CT : Computed Tomography (Tomodensitométrie)

DCE-IRM : Dynamic Contrast-Enhanced IRM (IRM de la perfusion)

DTPA : Diethylenetriaminepentaacetic acid (Acide diéthylène triamine penta acétique)

DWI : Diffusion-Weighted Imaging (IRM de diffusion)

EBV : Epstein–Barr virus (Virus d'Epstein-Barr)

EES : Extravascular Extracellular Space (Espace extracellulaire extravasculaire)

EVP : Effet du Volume Partiel

¹⁸F : Le fluor 18

FDG : Fluorodéxyglucose

FLI : France Life Imaging

FOV Field Of View (Champ de vue)

FSE : Fast Spin Echo

Gd : Gadolinium

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

HNSCC : Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Carcinome épidermoïde de la tête et du cou)

HPV : Human papillomavirus (virus du papillome humain)

IARC : International Agency for Research on Cancer

ICA : Internal carotid artery (Artère carotide interne)

IDEAL : Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-square estimation

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IVIM : Intravoxel Incoherent Motion

LC : Longus Capitis

LLC : Left Longus Capitis (Longus Capitis gauche)

LLS : Left Levator Scapulae (Levator Scapulae gauche)

LMST : Left masseter (Masséter gauche)

LS : Longus Scapulae

Mc : Motion Correction (Correction du mouvement)

MRAC : MR based Attenuation Correction (Correction d'atténuation basée sur la résonance magnétique)

MST : Masseter (Masséter)

NMR : Node-Muscle-Ratio

ORL : Oto-Rhino-Laryngée

OSEM : Ordered subset expectation maximization

PGSE : Pulsed Gradient Spin Echo

PKP : Paramètres pharmacocinétiques

QIBA : Quantitative Imaging Biomarkers Alliance

RLC : Right Longus Capitis (Longus Capitis droit)

RLS : Right LevatorScapulae (Levator Scapulae droit)

SiPM : Silicon photomultiplier (Photomultiplicateur au silicium)

SPGR : Spoiled Gradient Echo Sequences

RMST : Right masseter (Masséter droit)

ROI : Region of interest (Région d'intérêt)

VOI : Volume of interest (Volume d'intérêt)

Sd : Standard deviation (Écart type)

SHFJ : Service hospitalier Frédéric-Joliot

SUV : Standardized uptake value (Valeur d'absorption normalisée)

TDM : Tomodensitométrie

TE : Echo Time (Temps d'écho)

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TME : Tumor microenvironment (Microenvironnement tumoral)

TMR : Tumor/Muscle Ratio (Rapport Tumeur/Muscle)

TNM : Tumor - Node – Metastasis (Tumor - Node – Metastasis)

TOF : Time-of-Flight (Temps de vol)

TR : Repetition time (Temps de répétition)

T1w : T1-weighted

T2w : T2-weighted

UICC : Union for International Cancer Control

WHO : World Health organization

Chapitre 1

Introduction

1. Cancer ORL

Le cancer est un enjeu majeur de santé publique et de société au vingt-et-unième siècle, selon le Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) en 2022, 20 millions de nouveaux cas de cancer en 2022 sont survenus dans le monde entier. Parmi ces nouveaux cas et pour la mortalité associée, les cancers oto-rhino-laryngée (ORL), aussi nommés cancer de la tête et du cou, occupent une place importante : 946,456 nouveaux cas, 482,001 décès.(1) Les cancers de la cavité buccale (langue, mandibule, plancher buccal, joue, palais, lèvres), de l'oropharynx (amygdale, voile du palais, base de langue, vallécule), du larynx (corde vocale, épiglotte, bandes ventriculaires, sous-glotté), de l'hypopharynx (sinus piriforme, paroi postérieure, rétro-crico-aryténoïde, bouche de l'œsophage), du massif facial (nez, fosse nasale, sinus ethmoïdal, maxillaire et sphénoïde, base du crâne, orbite, fosse ptérygo-maxillaire et infratemporale), du nasopharynx (cavum), et des glandes salivaires (parotide, glande sous-mandibulaire, glande sub-linguale, glandes salivaires accessoires) sont considérés comme les cancers ORL.

Parmi tous les cancers ORL, la majorité d'entre eux et les plus fréquents sont des

carcinomes épidermoïdes dits de la tête et du cou (HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma) ; ils représentent environ 90% des cancers ORL. Les HNSCC se développent au niveau de l'épithélium de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx (cordes vocales) et de l'hypopharynx, du nasopharynx, des fosses nasales et des sinus paranasaux. Leur survenue est parfois précédée de lésions précancéreuses.

L'importance du HNSCC varie d'un pays ou d'une région à l'autre, en grande partie en raison de la prévalence des facteurs de risque tels que l'exposition aux carcinogènes dérivés du tabac et la consommation excessive d'alcool. Dans les zones où le tabagisme et la consommation d'alcool sont fréquents, les taux de HNSCC tendent à être plus élevés. Étudiés et classifiés par l'International Agency for Research on Cancer (IARC) de the World Health organization (WHO), les facteurs de risque sont étroitement liés à la géographie, à la culture ou aux coutumes locales. La consommation de tabac et d'alcool constitue les facteurs de risque les plus répandus géographiquement.

Plus précisément, les cancers de la cavité buccale et du larynx sont généralement associés à la consommation de tabac (y compris le tabac sans fumée, comme les produits à base de noix d'arec ou de chique de bétel), à l'abus d'alcool, ou aux deux. Au moins 75 % des cancers ORL diagnostiqués en Europe, aux États-Unis et dans d'autres régions industrialisées sont imputables à la combinaison du tabagisme et de la consommation d'alcool.(2) D'autres facteurs de risque sont le virus d'Epstein-Barr (EBV), la poussière du bois,(3) la pollution de l'air, le vieillissement, la mauvaise hygiène bucco-dentaire, l'alimentation pauvre en légumes, et la consommation de marijuana.(4) La cigarette électronique est un facteur de risque potentiel mais a été peu étudiée. Les cancers causés par ces raisons sont désormais collectivement appelés " HNSCC HPV-négatif ".

Les cancers du pharynx sont de plus en plus attribués à une infection par le papillomavirus humain (HPV), principalement le HPV-16, et, dans une moindre mesure, le HPV-18 et d'autres souches (le HPV-31, le HPV-33 et le HPV-52 sont aussi détectés chez un faible pourcentage de patients souffrant HNSCC), ils sont été appelés inversement " HNSCC HPV-positif ou HNSCC HPV-associé ".(5)

2. Pathophysiologie

2.1 La tumeur ORL

Le microenvironnement tumoral (TME) du HNSCC, est un mélange hétérogène et complexe des cellules tumorales et stromales, comprenant des cellules endothéliales, des fibroblastes associés au cancer et des cellules immunitaires.

En général, les tumeurs HNSCC sont fortement infiltrées par des cellules immunitaires, bien que l'étendue et la composition de cet infiltrat immunitaire varient en fonction du site anatomique et de l'agent étiologique (HPV-négatif ou HPV-positif).

Les tumeurs du HNSCC sont également caractérisées par l'hypoxie, avec des niveaux d'hypoxie globalement similaires dans les tumeurs HPV-positives et HPV-négatives au même stade.(6)

Pour faire le diagnostic, les examens histopathologiques et classification (ou stadification) jouent les rôles importants. Le diagnostic du HNSCC doit être établi par histologie de la tumeur primaire et/ou de la masse ganglionnaire cervicale, le pronostic est guidé par la classification Tumeur - Node (ganglion) -Métastase (TNM) du cancer

ORL. La classification TNM UICC-AJCC est utilisée afin de décrire les caractéristiques anatomiques de la tumeur (T), l'invasion des ganglions régionaux (N) et la présence ou non de métastase à distance (M). Le système TNM repose sur l'hypothèse selon laquelle les cancers se développent d'abord sur le site de la tumeur primaire, puis se propagent de manière progressive aux ganglions lymphatiques régionaux et, enfin, métastasent vers des sites distants dans le corps.(7) La catégorie T est subdivisée en Tis (carcinome in situ), T1 à T4 (avec l'augmentation de la taille et de l'extension de la tumeur); la catégorie N est subdivisée en N0 (aucun ganglion lymphatique affecté), N1 à N3 (avec l'augmentation du nombre de ganglions affectés et de leur emplacements), et la catégorie M est subdivisée en M0 (aucune métastase à distance) et M1 (présence de métastases à distance).

Les tumeurs ORL peuvent être classées en tumeurs malignes et bénignes. Les tumeurs malignes, aussi appelées cancer, sont les tumeurs qui peuvent se développer et se propager au-delà de leur emplacement initial, entraînant des lésions à distance du site tumoral. Les tumeurs bénignes sont généralement limitées à un site spécifique et ne se propagent pas comme les tumeurs malignes, elles sont moins agressives que les tumeurs malignes. La classification TNM est utilisée pour décrire l'étendue d'une tumeur ORL maligne.

2.2 Le muscle ORL

Dans l'évaluation des tumeurs ORL, les muscles ORL servent d'indicateurs anatomiques importants. En imagerie médicale, par exemple en IRM, il est très utile d'obtenir un contraste d'image entre la tumeur et les muscles adjacents voire envahis.

Les muscles sont présents sur toute la hauteur du cou depuis la base du crane jusqu'au défilé cervico-thoracique.

Le signal de la tumeur est souvent comparé à celui du muscle en raison des propriétés homogènes et stables de ce dernier en imagerie, qui en font une référence fiable. Cette comparaison facilite l'évaluation des caractéristiques tumorales, tant morphologiques que fonctionnelles, comme la perfusion ou la diffusion, et permet d'interpréter les différences de signal dues aux variations tissulaires entre la tumeur et le muscle. Elle est également utile pour le diagnostic différentiel et la standardisation des analyses cliniques et de recherche, en offrant une base reproductible pour comparer et caractériser les anomalies pathologiques. Le muscle masséter, le muscle longus capitis (muscle long de la tête), et le muscle levator scapulae (muscle élévateur de la scapula) sont parmi les muscles ORL représentatifs de la région cervico-faciale. Le masséter est un des principaux muscles impliqués dans la mastication. Il s'étend du zygoma à l'angle de la mandibule. Le longus capitis fait partie des muscles antérieurs du rachis cervical qui contribuent à la flexion et à la rotation de la tête. Il s'étend de l'os occipital aux vertèbres cervicales. Le levator scapulae est un muscle profond qui s'étend des vertèbres cervicales jusqu'à la région la bordure supérieure de la scapula (omoplate). Il joue un rôle important dans la dépression de l'omoplate et la rotation de la tête vers le côté opposé. Ces muscles ORL ont été choisis dans mon travail de thèse principalement pour mener des recherches quantitatives sur des cancers ORL situés à différents niveaux de hauteur le long du cou (Fig.1).

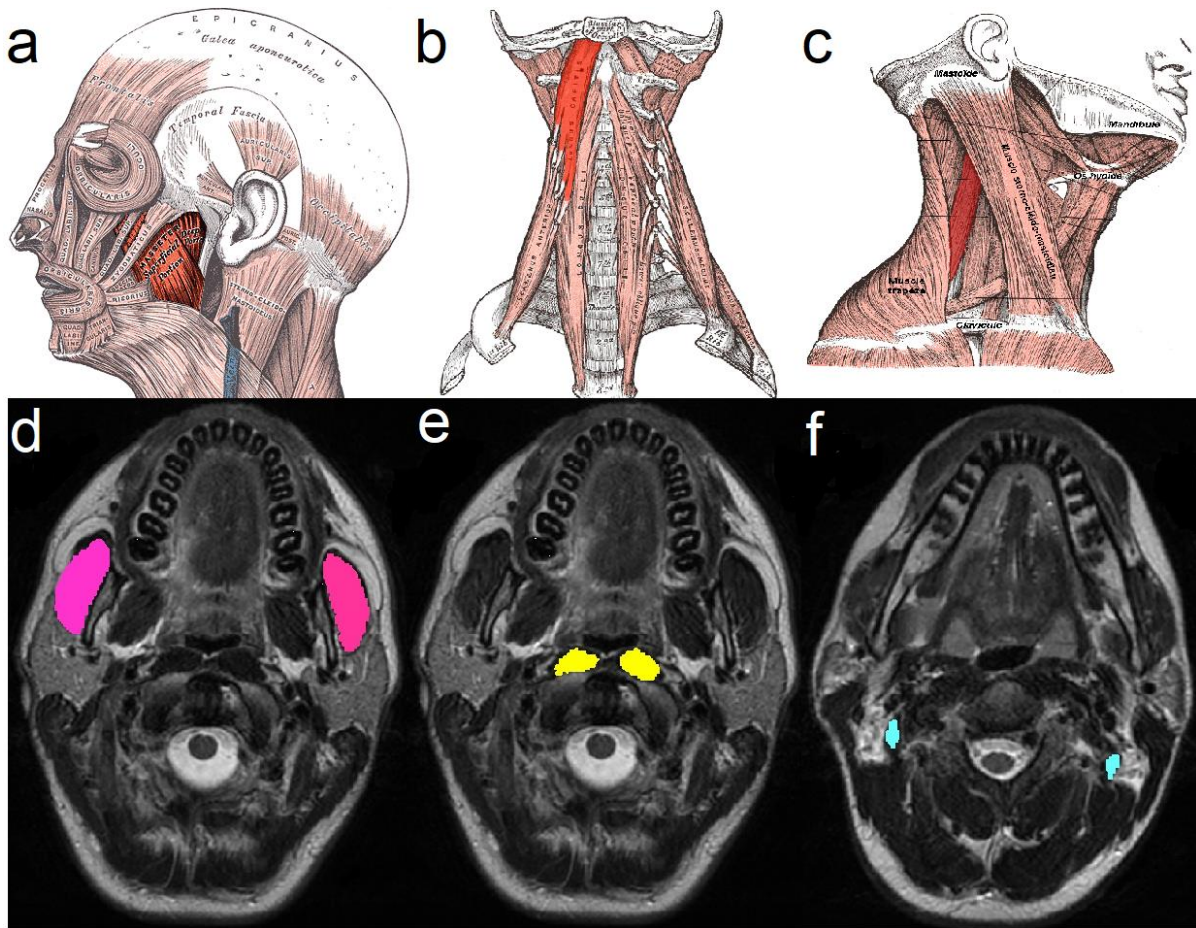


FIGURE 1. En haut, représentation anatomique des muscle Masséter (a), Longus Capitis (b), et Levator Scapulae (c), représentés en rouge plus sombre. En bas, imagerie IRM correspondante des muscles Masséter (d), Longus Capitis (e), et Levator Scapulae (f), qui sont contourés manuellement et surlignés en couleur.

2.3 Le ganglion ORL

Le système lymphatique ORL joue un rôle important dans le système immunitaire de l'organisme, filtrant le liquide lymphatique pour éliminer les virus, bactéries et autres facteurs pathogènes. Le système lymphatique ORL est abondant et les adénopathies sont donc courantes dans cette région et peuvent être symptomatiques de nombreuses maladies, infections, les maladies auto-immunes, cancer.

Le système lymphatique ORL peut être classé en fonction de sa position anatomique et de ses fonctions. Les ganglions lymphatiques ORL sont principalement divisés en cinq régions, marquées par les chiffres romains I, II, III, IV et V, ce qui aide les radiologues et médecins à décrire et localiser plus précisément les ganglions lymphatiques (Fig.2).

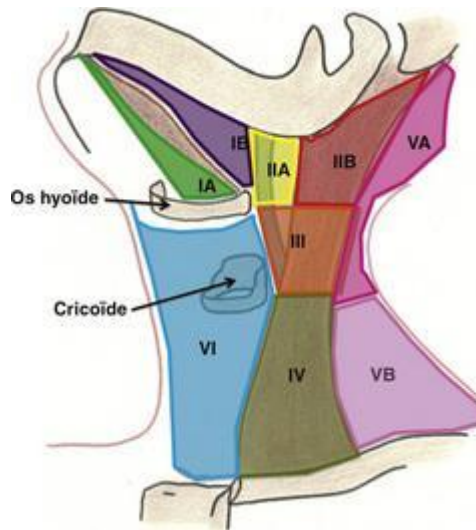


FIGURE 2. Schématisation des principaux groupes ganglionnaires cervicaux.(8)

L'étude du système lymphatique ORL est essentielle pour comprendre les mécanismes de métastase tumorale et pour traiter le HNSCC. Les méthodes d'études du système ganglionnaire incluent les examens d'imagerie qui révèlent la structure et la fonction du système lymphatique, ce qui est important pour rechercher les métastases ganglionnaires du cancer et pour effectuer un traitement (ex : curage ganglionnaire approprié).

Les micrométastases et les macrométastases sont deux étapes différentes de la métastase ganglionnaire. Les micrométastases sont des foyers tumoraux de taille entre 0,2 et 2 mm dans le diamètre, tandis que les macrométastases sont des foyers

tumoraux de plus de 2 mm. Les micrométastases peuvent être détectées grâce à l'anatomopathologie standard, parfois associée à l'imagerie. La présence de micrométastases a un impact sur le risque d'envahissement d'autres ganglions à proximité pour les cancers.(9,10) Avec leur taille plus grande, les macrométastases sont plus faciles à détecter en imagerie médicale, elles se manifestant généralement par une augmentation de taille des ganglions ou une déformation de leur structure. La présence de macrométastases est généralement associée à un risque plus élevé de récurrence et à un pronostic moins favorable. Pour les cancers ORL, comprendre le statut carcinologique des ganglions lymphatiques en utilisant les techniques d'imagerie avancées paraît d'intérêt pour évaluer l'agressivité de la tumeur et choisir le traitement approprié.

3. TEP/IRM intégrée

3.1 Les technologies d'imagerie dans la TEP/IRM intégrée

3.1.1 TEP

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui repose sur la détection de rayonnements gamma produits par l'annihilation des positons. La TEP permet d'explorer les processus biologiques et métaboliques au niveau cellulaire. En TEP, l'émetteur est un isotope radioactif qui, en se désintégrant, produit des positons. Ces positons rencontrent des électrons dans le corps, ce qui entraîne une annihilation produisant deux photons gamma émis en directions opposées. Ces photons sont détectés par le système TEP pour créer une

image. Le radiotracteur est une molécule qui contient cet isotope radioactif. Il est conçu pour s'intégrer dans un métabolisme ou se fixer à des cibles biologiques spécifiques. Le radiotracteur permet ainsi de suivre les processus biologiques en temps réel et de visualiser les zones d'activité anormale dans le corps. Le positon (β^+) est l'une des particules physiques de l'antimatière qui a une courte durée de vie et se désintègre rapidement en se combinant avec un électron pour libérer deux photons de 511 keV émis dos à dos, (angle d'émission = $180^\circ \pm 0,25^\circ$). La conservation de la masse et de l'énergie nécessite que les deux photons soient libérés à 180° , cependant, une certaine énergie cinétique résiduelle reste pour réduire cette mesure angulaire, en moyenne, par une distribution angulaire de largeur à mi-hauteur (FWHM : full width at half maximum) de $0,25^\circ$.(11) La TEP détecte des photons gamma de 511 KeV émis suite à l'annihilation des β^+ produits par désintégration avec des électrons du milieu. Deux détecteurs en coïncidence sont le moyen le plus pratique de détecter les deux événements simultanément : les deux photons atteindront deux détecteurs opposés en coïncidence et seront enregistrés dans une la fenêtre de coïncidence (collimation électronique). La "fenêtre de coïncidence" fait référence à un intervalle temporel précis, déterminé par le système de détection, dans lequel les deux photons détectés doivent arriver pour être considérés comme issus du même événement physique. Ce processus, appelé "collimation électronique", consiste à filtrer les événements détectés en fonction de ce critère temporel, afin de ne retenir que ceux qui respectent cette coïncidence stricte. La collimation électronique permet ainsi d'éliminer les événements parasites et d'améliorer la précision de l'analyse en assurant que seuls les photons provenant du même phénomène physique, comme l'annihilation de positons, sont pris en compte pour la reconstruction de l'image. Avec l'imageur TEP temps de vol (time-of-flight), il est possible de mesurer avec précision le temps

d'arrivée entre deux rayons gamma, dits « singles », formant une coïncidence.

Le fluor 18 (^{18}F) est l'émetteur de positons le plus utilisé pour la fabrication de radiotraceurs pour de nombreuses raisons. Il possède une radiochimie bien définie et le marquage avec diverses biomolécules progresse continuellement pour tracer des métabolismes et des tissus cibles spécifiques. Il a une demi-vie de 109,8 minutes, ce qui permet aux radiochimistes de synthétiser des composés marqués avec une durée de vie suffisante pour un usage clinique. Les caractéristiques physiques du ^{18}F sont également avantageuses pour produire des images TEP de haute résolution, la combinaison d'une faible énergie de désintégration et d'une faible portée des positons permet une localisation précise des photons gamma émis. Le [^{18}F]FDG un radiotracer essentiel dans la TEP pour la détection des anomalies métaboliques, notamment dans les cellules cancéreuses. Le [^{18}F]FDG est administré par voie intraveineuse, cela garantit une distribution rapide et homogène dans le corps, permettant au radiotracer de s'accumuler dans les tissus d'intérêt, comme les cellules cancéreuses à forte activité métabolique. La TEP- ^{18}F]FDG repose sur le fait que les cellules tumorales cancéreuses métabolisent plus de glucose que les cellules normales. Le [^{18}F]FDG, analogue du glucose, est absorbé de manière accrue par les cellules cancéreuses en raison de leur métabolisme glucidique élevé. Une fois dans les cellules, il est phosphorylé et reste piégé, s'accumulant dans les tissus tumoraux. La TEP-FDG permet d'imager l'entièreté du corps (« imagerie corps entier ») et montre donc un potentiel pour la détection de métastases à distance.(12) Avant l'acquisition, des précautions sont nécessaires pour optimiser la qualité des images : les patients doivent généralement être à jeun pendant 4 à 6 heures avant l'examen pour minimiser la concurrence entre le glucose endogène et le FDG. Un contrôle glycémique est souvent requis, en particulier pour les patients diabétiques, car une hyperglycémie

peut interférer avec l'absorption du FDG par les tissus. Le patient doit être détendu avant et après l'injection pour éviter une accumulation excessive de FDG dans les muscles due à une activité musculaire ou au stress.

L'accumulation d'un radiotracer est mesurée par la valeur SUV (standardized uptake value) qui est un indice quantitatif caractérisant l'activité du radiotracer, tel que [¹⁸F]FDG. Le SUV est utilisé pour estimer le métabolisme cellulaire dans de zones spécifiques, en particulier dans les tissus tumoraux, il est calculé en normalisant la radioactivité des tissus par rapport à la quantité totale de traceur injectée dans l'organisme et au poids du patient. Un SUV élevé peut indiquer une forte activité métabolique, caractéristique des cellules cancéreuses. Sa formule de calcul peut s'exprimer ainsi (13) :

$$SUV = \frac{\text{Activité mesurée dans une région d'intérêt (kBq/mL)}}{\text{dose injectée(kBq) / poids du patient (g)}} \quad (1 \text{ mL} = 1 \text{ g}) \quad (1)$$

Le SUV peut fournir des informations quantitatives sur la concentration du radiotracer dans les tissus (la tumeur, le muscle et le ganglion), ce qui peut être utile dans plusieurs contextes cliniques. Le SUV est un indice pour identifier les régions d'hypermétabolisme associées à des pathologies tumorales, diagnostiquer et stadifier le cancer, et suivre la réponse au traitement. La valeur du SUV n'est pas une mesure quantitative absolue, mais un indicateur relatif. La mesure du SUV est affectée par de nombreux facteurs, notamment l'équipement, des facteurs physiques et biologiques. Par exemple, les effets de volume partiel, la correction de l'atténuation, la méthode de reconstruction, le type de machine, le temps de distribution du traceur, les effets de transport concurrents et la taille du corps peuvent tous affecter de manière significative les valeurs du SUV. Certaines recommandations préconisent l'utilisation d'un seuil SUV_{max} de 2,5 pour différencier les lésions bénignes et malignes, mais ce seuil de

SUV_{max} n'est pas une ligne stricte de distinction car cette dichotomie ignore les informations importantes sur la biologie des tissus. Certaines lésions bénignes (par exemple des inflammations ou des infections) peuvent également afficher un SUV_{max} supérieur à 2,5.(14)

3.1.2 DCE-IRM

La DCE-IRM (DCE-MRI : Dynamic Contrast-Enhanced MRI) est une technique d'imagerie avancée qui utilise des agents de contraste (AC) paramagnétiques, des chélates de Gadolinium (Gd), pour obtenir des informations sur la vascularisation des tissus. En suivant le passage de l'AC à travers les tissus pendant une période donnée, il est possible de recueillir la cinétique des variations du signal magnétique des tissus d'intérêt (Fig.3). Cette observation dynamique permet d'évaluer la perfusion sanguine, la vascularisation et la perméabilité des vaisseaux dans la région étudiée. (15,16) Le DCE-IRM collecte des images à haute résolution temporelles qui montrent l'évolution de la distribution de l'AC dans le tissu.

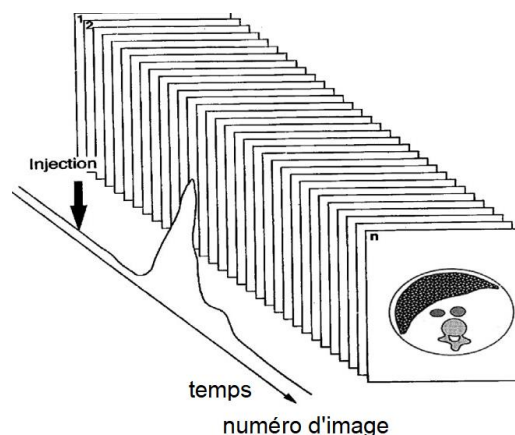


FIGURE 3. Acquisition séquentielle d'imagerie dynamique avec produit de contraste : une acquisition séquentielle est réalisée au niveau d'une coupe ou d'un volume lors de l'injection

du produit de contraste. L'acquisition doit débuter avant le début de l'injection pour obtenir des images de référence sans produit de contraste (au moins 5 images, idéalement 10 images), pour obtenir une ligne de base de référence qui permet de quantifier précisément le rehaussement. L'acquisition se poursuit ensuite après l'injection.(17)

En détail, le produit de contraste pénètre dans la microcirculation tumorale par les artères d'alimentation, traverse les lits capillaires et s'écoule par les veines tumorales. L'agent diffuse dans l'espace extracellulaire extravasculaire (EES : extravascular extracellular space) et interagit avec les protons de l'eau pour raccourcir les temps de relaxation T1 dans l'eau tissulaire locale. Cette diffusion se poursuit jusqu'à ce que la concentration à l'extérieur des vaisseaux atteigne un équilibre, le produit de contraste retournant progressivement vers les vaisseaux sanguins par la suite. La DCE-IRM est réalisée par l'acquisition d'images séquentielles rapides, pondérées en T1. Les séquences utilisées, par exemple SPGR (Spoiled Gradient-Recalled Echo), sont optimisées pour être sensibles aux effets de relaxivité longitudinale et l'addition d'une bande de saturation permet d'éviter l'effet d'inflow.(18) Typiquement, les images sont acquises à des intervalles de deux à trois secondes. Ces mesures, combinée à la connaissance du temps de relaxation T1 du sang et des tissus, permettent d'estimer l'évolution de la concentration de l'AC. Les valeurs T1 des tissus sont calculées avec des séquences spécifiques ou issus de données de la littérature et les données dynamiques pondérées en T1 sont acquises sur une période d'environ 5 à 10 min (5 minutes étant plus réalisable cliniquement). La résolution temporelle de DCE-IRM doit être très courte (généralement toutes les 1 à 5 s) pour détecter les changements de signal permettant d'accéder à l'analyse d'AIF. Il existe un compromis entre la nécessité d'une résolution temporelle élevée (images acquises rapidement) et le volume couvert.

La DCE-IRM utilise un rayonnement non ionisant, a une bonne résolution spatiale et peut être réalisée sur des imageurs IRM standard (intensité de champ magnétique 1,5 Tesla ou 3 Tesla).(19)

La DCE-IRM est sensible à plusieurs paramètres physiologiques, notamment la perméabilité, la surface endothéliales, le flux sanguin régional, ainsi qu'à la taille d'EES de différents types de tissus. La fonction d'entrée artérielle (AIF : Arterial Input Function) est un paramètre important en DCE-IRM, qui décrit l'évolution temporelle de la concentration de l'AC dans un vaisseau principal alimentant la région étudiée, comme l'artère carotide dans le cas des pathologies ORL (Fig.4).(20) L'AIF permet de relier directement les variations de signal T1 observées dans les tissus à la concentration réelle d'agent circulant dans le sang. La normalisation des données de DCE-IRM par rapport à l'AIF corrige la variation des paramètres cardiovasculaires entre les patients.

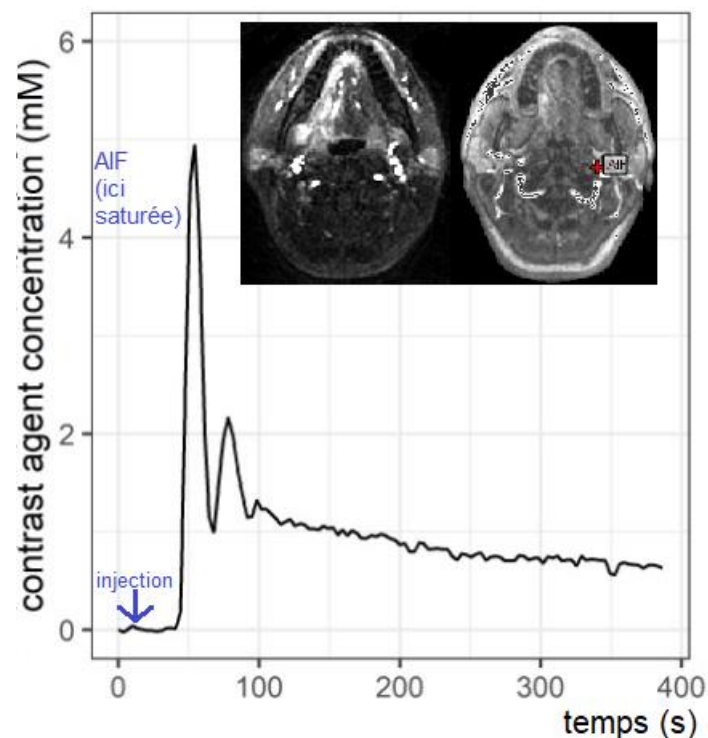


FIGURE 4. Un exemple de la courbe d'AIF. Cette courbe d'AIF illustre l'évolution temporelle de la concentration d'AC dans les 400 secondes après une injection intraveineuse en bolus

de 0.1 mmol/kg d'acide gadotérique à un patient, mesurée par une séquence DCE-IRM. Les coupes DCE-IRM en haut illustrent deux moments différents après l'injection. La sélection des voxels d'AIF est indiquée dans l'artère interne gauche (croix rouge).

Plusieurs modèles cinétiques sont utilisés pour estimer les paramètres microvasculaires en analysant l'évolution de la concentration du produit de contraste au cours du temps. Il s'agit notamment des modèles de Tofts et de Brix, ces deux modèles sont basés sur des principes cinétiques pour décrire l'évolution temporelle de la concentration du produit de contraste dans le tissu et le plasma.(15,21,22) Le modèle de Tofts est le plus largement utilisé. Le modèle de Tofts comporte deux compartiments, est analyse la cinétique de l'AC entre le plasma sanguin et l'EES, il permet principalement l'estimation des paramètres de perfusion tissulaire, en particulier dans les tissus faiblement vascularisés. Le modèle de Tofts étendu est modifié par rapport au modèle de Tofts classique pour prendre en compte la contribution au signal d'AC situé dans le compartiment plasmatique. Le signal tissulaire du volume considéré y est donc la somme des signaux issus de l'EES et du compartiment plasmatique. (23)

Le modèle de Tofts définit la perfusion comme le flux sanguin par unité de volume de tissu, souvent mesuré en ml/min/100g de tissu. La perméabilité, quant à elle, est définie comme la capacité d'une substance à traverser une barrière, telle que la barrière hémato-encéphalique, et est généralement exprimée en unités de volume par unité de temps (par exemple, ml/min/100g de tissu). Dans ce modèle, l'AC traverse la microvascularisation et s'échappe de l'espace vasculaire vers l'EES par diffusion passive (phase de d'accumulation), modifiant l'intensité du signal T1 du tissu. Lorsque

la concentration d'AC intravasculaire diminue, l'AC commence alors à revenir de l'EES vers l'espace vasculaire (phase de lavage).

Le modèle de Tofts étendu est décrit par (15):

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t AIF(\tau) \cdot \exp\left(-\frac{K^{trans}}{v_e} \cdot (t - \tau)\right) d\tau + v_p \cdot AIF(t) \quad (2)$$

où C_t est la concentration du produit de contraste dans le tissu cible au temps t ; K^{trans} (min^{-1}) est la constante de transfert entre le plasma et l'EES ; v_e (sans unité) est la fraction volumique de l'EES ; v_p (sans unité) est la fraction volumique plasmatique ; τ est le variable d'intégration, représentant le temps intermédiaire.

Le modèle de Tofts étendu permet d'obtenir quatre principaux paramètres (K^{trans} , v_e , k_{ep} et v_p) : la constante de transfert de l'espace vasculaire vers l'EES K^{trans} (min^{-1}), elle est fortement influencée par le gradient de concentration entre ces deux compartiments et les propriétés moléculaires et la pharmacocinétique de l'AC ; le volume fractionnaire de l'EES v_e (en mL de volume extravasculaire extracellulaire / 100 mL de tissu, ou en %), c'est-à-dire le volume extracellulaire extravasculaire contenue dans un volume de tissu, et dans lequel les AC extracellulaires peuvent s'accumuler s'ils traversent la barrière endothéliale ; et la constante de vitesse k_{ep} (min^{-1}), constante de transfert de l'EES vers l'espace vasculaire ; et v_p (en mL de volume extravasculaire extracellulaire / 100 mL de tissu, ou en %), le volume plasmatique sanguin total.

La valeur de K^{trans} reflète un équilibre entre la perméabilité capillaire et le flux sanguin dans le tissu d'intérêt. Dans les situations de perméabilité élevée (où la diffusion à travers l'endothélium est limité par le flux), la K^{trans} est égale au flux de plasma sanguin par unité de volume de tissu :

$$K^{trans} = F(1 - Hct) \quad (PS \gg F) \quad (3)$$

où F ($\text{ml min}^{-1} \text{g}^{-1}$) est le flux sanguin total par unité de masse de tissu, Hct est l'hématocrite, et PS ($\text{ml min}^{-1} \text{g}^{-1}$) est le produit surface perméabilité par unité de masse du tissu.

Dans le cas limite de faible perméabilité, où la diffusion de radiotraceur est limitée par la perméabilité, la K^{trans} est égale au produit surface perméabilité entre le plasma sanguin et l'EES, par unité de volume de tissu :

$$K^{trans} = PS \quad (PS \ll F) \quad (4)$$

Par ailleurs :

$$k_{ep} = \frac{K^{trans}}{v_e} \quad (5)$$

Les étapes utilisées pour calculer les paramètres pharmacocinétiques en DCE-IRM sont décrites dans la Fig.5.

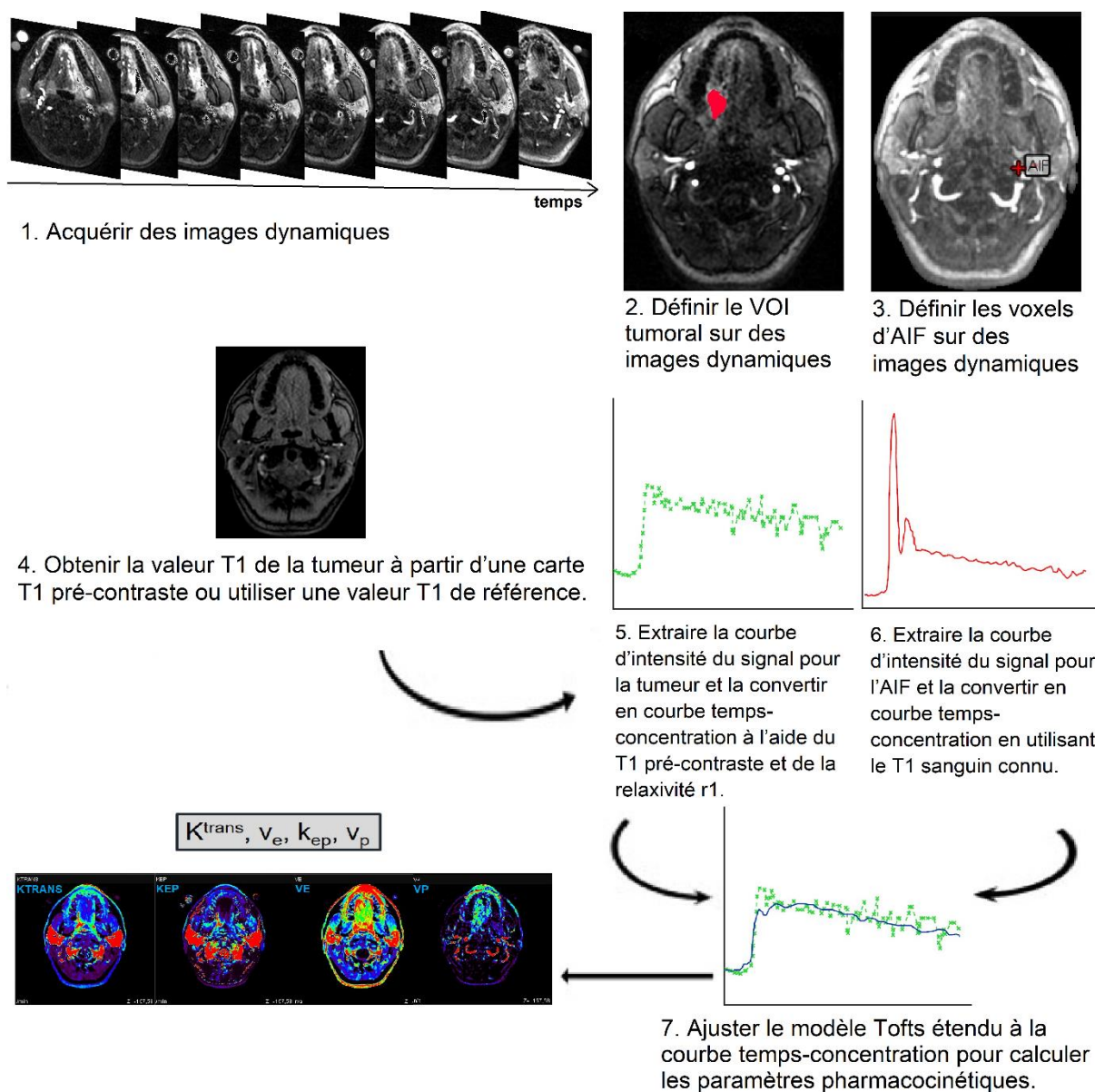


FIGURE 5. Génération de paramètres pharmacocinétiques DCE-IRM.

A mesure que les tumeurs grossissent, des capillaires et des vaisseaux plus gros se développent de manière anarchique (néovascularisation tumorale). Les capillaires de cette neovascularisation sont perméables en raison des fenestrations et les organites vasculaires traversent la membrane endothéliale ; il existe également des shunts et un motif tortueux de vaisseaux qui manquent d'une régulation physiologique normale.(26) Dans l'étude de Bernstein et al., les biomarqueurs quantitatifs DCE-IRM sont des

prédicteurs potentiels du pronostic et de la réponse au traitement dans le HNSCC. La validation de ces biomarqueurs est cependant toujours en cours, tant dans la région ORL que dans d'autres parties du corps.(27)

En résumé, l'acquisition d'images DCE-IRM quantitatives comprend 3 étapes : (1) cartographie T1 des tissus avant administration de l'AC; (2) acquisition de données dynamiques ; et (3) évaluation de ROI ou VOI pour l'AIF et la tumeur. Ces données sont ensuite ajustées avec un modèle, le plus souvent le modèle Tofts étendu, pour calculer les paramètres pharmacocinétiques standards basés sur la cinétique de la concentration de l'AC dans l'espace vasculaire et l'EES.

3.1.3 Imagerie pondérée en diffusion (DWI) et Imagerie pondérée en diffusion du mouvement incohérent intravoxel (IVIM-DWI)

DWI

L'imagerie pondérée en diffusion (DWI : Diffusion-Weighted Imaging) est une technique d'imagerie avancée par l'IRM qui mesure les mouvements microscopiques aléatoires des molécules d'eau dans les tissus biologiques. La DWI explore le mouvement aléatoire des molécules d'eau dans le corps. Les molécules d'eau contenues dans un récipient à l'extérieur du corps sont en mouvement brownien aléatoire. Ce mouvement des molécules d'eau est une diffusion libre. En revanche, le mouvement des molécules d'eau dans les tissus biologiques est restreint car leur mouvement est modifié et limité par les interactions avec les membranes cellulaires et les macromolécules.

Les acquisitions DWI sont plus rapides à réaliser que la DCE-IRM (généralement 1 à 5 min) et ne nécessitent pas d'administration de produit de contraste exogène par voie intra-veineuse. Ainsi, les séquences DWI peuvent être ajoutées aux protocoles d'imagerie existants sans augmentation significative du temps d'examen. De plus, la DWI fournit des informations qualitatives et quantitatives qui peuvent être utiles pour l'évaluation de la tumeur.

Dans les tissus biologiques, le signal DWI dépend du mouvement des molécules d'eau dans l'espace extracellulaire, l'espace intracellulaire et l'espace intravasculaire.(28) Dans un intervalle de temps, les molécules d'eau dans l'espace intravasculaire parcourent une plus grande distance de diffusion, en raison du flux sanguin, que celles dans les espaces extracellulaires et intracellulaires. Dans l'espace intravasculaire, bien que la diffusion classique existe, la pseudo-diffusion due au flux sanguin est le mécanisme dominant. La pseudo-diffusion est un mouvement macroscopique des molécules d'eau lié à la microcirculation sanguine (par exemple, le flux incohérent des globules rouges dans les capillaires). De toute évidence, la contribution des diffusions intravasculaires de l'eau au signal DWI mesuré peut varier selon les tissus. Dans les tumeurs présentant une vascularisation accrue, la contribution des diffusions intravasculaires de l'eau au signal IRM peut représenter une proportion significative.(29) Le degré de restriction de la diffusion de l'eau dans les tissus biologiques est inversement corrélée à la cellularité du tissu et à l'intégrité des membranes cellulaires.(30) Le mouvement des molécules d'eau est plus restreint dans les tissus à forte densité cellulaire associée à de nombreuses membranes cellulaires intactes, par exemple le tissu tumoral.

Stejskal et al. ont proposé d'appliquer l'examen d'IRM à la détection et à la quantification de la diffusion de l'eau in vivo avec la Séquence du Pulsed Gradient Spin

Echo (PGSE). Ils ont adapté une séquence d'écho de spin pondérée en T2 standard en appliquant une paire symétrique de gradients de sensibilisation à la diffusion autour de l'impulsion de refocalisation à 180° (Fig.6). Les vecteurs d'aimantation des molécules statiques acquièrent un déphasage à partir du premier gradient de diffusion, et sont remises en phase par le deuxième gradient de diffusion sans changement significatif de l'intensité du signal mesuré. En comparaison, les molécules d'eau en mouvement acquièrent des informations de phase à partir du premier gradient, et en raison de leur mouvement, leur signal ne sera pas complètement remis en phase par le deuxième gradient, ce qui entraînera une perte de signal. Par conséquent, le mouvement des molécules d'eau est détecté comme une atténuation de l'intensité du signal mesuré à l'imagerie de diffusion de l'eau. Le degré de mouvement des molécules d'eau est directement lié au degré d'atténuation du signal (Eq.6).(31)

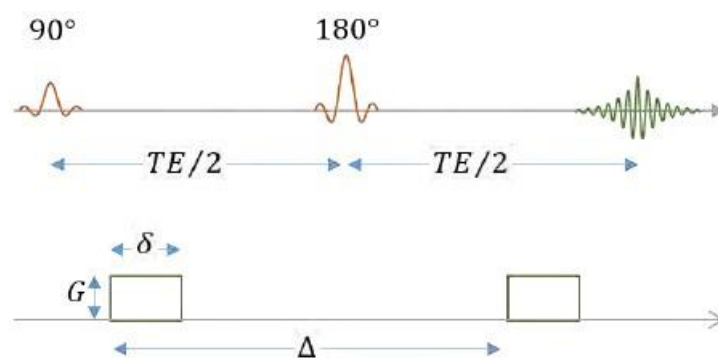


FIGURE 6. Séquence du Pulsed Gradient Spin Echo (PGSE) proposée par Stejskal et Tanner. TE est le temps d'écho ; G est l'intensité du gradient de diffusion, c'est-à-dire la force du champ magnétique appliqué pendant le temps de diffusion. Δ est le temps de diffusion total ou intervalle de diffusion, qui est le temps entre le début du premier gradient et la fin du second gradient. L'augmentation de Δ peut entraîner un signal plus sensible aux mouvements de diffusion, mais cela augmente également le temps d'écho (TE).(31,32)

En général, l'intensité du signal IRM pour une expérience de diffusion peut être exprimée ainsi :

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD} \quad (6)$$

Où S_0 est l'intensité du signal sans les gradients de diffusion, D est le coefficient de diffusion, mesuré le long de la direction des gradients de diffusion. Le paramètre b , nommé valeur de b , est donné par la formule suivante :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (7)$$

La valeur de b (s/mm²) inclut tous les facteurs qui déterminent la pondération en diffusion, c'est-à-dire G , δ et Δ . Il faut noter que la valeur de b joue le même rôle dans l'IRM pondérée en diffusion que le TE joue dans l'IRM pondérée en T2. Plus la valeur de b est grande, plus la pondération en diffusion est forte.

Les molécules d'eau ayant un grand degré de mouvement (une plus grande diffusion ou mobilité) ou une grande distance de diffusion montreront une atténuation du signal avec de petites valeurs b (par exemple, $b = 50 - 100$ s/mm²). En revanche, des valeurs élevées de b (par exemple, $b = 1000$ s/mm²) sont généralement requises pour détecter les molécules d'eau présentant une diffusion restreinte ou lente, c'est-à-dire celles se déplaçant sur de courtes distances. Ces molécules, ayant un faible degré de mobilité, entraînent une atténuation progressive du signal à mesure que la valeur de b augmente, car elles sont plus sensibles à l'application des gradients de diffusion. Ainsi, les gradients de diffusion plus élevés permettent de mieux distinguer les mouvements moléculaires limités, en rendant l'atténuation du signal plus marquée à des valeurs de b croissantes. Ainsi, les informations fournies par l'imagerie de diffusion reflètent les changements qui se produisent à l'échelle spatiale cellulaire. Pour cette raison, la DWI

est perçue comme un outil d'intérêt pour évaluer les changements dans le microenvironnement tumoral.

La DWI est généralement réalisée en utilisant au moins deux valeurs b (par exemple, $b = 0 \text{ s/mm}^2$ et d'autres valeurs b de 0 à 1000 s/mm^2). En général, plus la valeur de b est élevée, plus le degré d'atténuation du signal des molécules d'eau est élevé (Fig.7). En observant l'atténuation relative de l'intensité du signal sur des images obtenues à différentes valeurs b , il devient possible de caractériser les tissus en fonction des différences de diffusion de l'eau. Par exemple, dans une tumeur hétérogène, la partie la plus kystique ou nécrotique de la tumeur présentera une plus grande atténuation du signal sur les images à valeurs b élevée, car la diffusion de l'eau y est moins restreinte. En revanche, les zones tumorales solides les plus cellulaires continueront de présenter une intensité de signal relativement élevée.

À partir de l'équation (6), on peut observer que pour mesurer le coefficient de diffusion D , acquérir deux ensembles d'images est suffisant : un ensemble d'images avec une valeur de $b = 0 \text{ s/mm}^2$, ce qui va fournir S_0 , et un second ensemble d'images (S_1) avec une valeur de b non nulle :

$$D = \frac{1}{b} \ln\left(\frac{S_0}{S_1}\right) \quad (8)$$

En pratique, pour une meilleure précision et caractérisation de l'atténuation du signal de diffusion, de multiples mesures sont effectuées avec différentes valeurs b , obtenues par l'augmentation de l'intensité G du gradient.

L'approche la plus commune pour augmenter la valeur de b est de changer l'intensité G du gradient. L'augmentation de G permet un ajustement direct de la valeur de b , augmentant ainsi la sensibilité à la diffusion dans les tissus. Par contre, à mesure que

G augmente, il peut y avoir un risque de saturation du signal, ce qui réduit la qualité des images. Une autre stratégie est d'augmenter le temps de diffusion (ou d'observation Δ). Le temps de diffusion est l'intervalle de temps durant lequel le processus de diffusion est observé. Augmenter Δ permet aux molécules d'eau de se déplacer sur de plus longues distances pendant la période de diffusion, ce qui augmente l'atténuation du signal. Mais l'augmentation de Δ entraîne également une augmentation du TE, ce qui peut prolonger l'acquisition des images. Cela peut être problématique dans les études cliniques où la rapidité d'acquisition est cruciale, par exemple dans les situations de mouvement du patient.

Le protocole d'imagerie pondérée en diffusion typique commence par l'acquisition d'une image b_0 de base obtenue avec tous les gradients de sensibilisation à la diffusion désactivés. Dans les tumeurs, la diffusion de l'eau est souvent anisotrope (diffusion qui varie selon la direction), mais cela peut varier en fonction du type de tumeur et de son organisation. Les gradients de diffusion sont appliqués individuellement et dans diverses combinaisons pour produire un ensemble d'images sources sensibilisées à la diffusion dans diverses directions. Au moins trois ensembles d'images sources doivent être obtenus. Ceux-ci peuvent être le long des axes x, y et z ou dans trois orientations perpendiculaires arbitraires. Les schémas plus modernes obtiennent généralement des images sources dans 6, 20 directions ou plus, mais trois est le minimum pour obtenir une évaluation complète de la diffusion (isotrope et anisotrope), en capturant toutes les orientations possibles des molécules d'eau. L'ajout de plusieurs directions (6, 20, voire plus) permet de mieux visualiser et quantifier la diffusion dans des tissus complexes comme le cerveau, les tumeurs, ou les zones fibreuses, où la diffusion varie selon l'orientation des structures microscopiques. La DWI avec multiples directions de gradient permet une évaluation plus précise et plus complète de la

diffusion.

L'intensité du signal d'un point de l'image b_0 est donc S_{xx} , S_{yy} et S_{zz} , les coefficients de diffusion spécifiques à la direction au même point étant D_{xx} , D_{yy} et D_{zz} . Les intensités du signal des images sources dans les directions x, y et z sont données par :

$$S_x = S_0 e^{-bD_{xx}} \quad (9)$$

$$S_y = S_0 e^{-bD_{yy}} \quad (10)$$

$$S_z = S_0 e^{-bD_{zz}} \quad (11)$$

Les images sources individuelles ne sont généralement pas visualisées séparément, mais combinées en un seul ensemble final à des fins de diagnostic. Ces images combinées sont les images pondérées par diffusion. La méthode la plus courante de combinaison d'images consiste à prendre la moyenne géométrique :

$$S_{DWI} = \sqrt[3]{S_x S_y S_z} = S_0 e^{-b(D_{xx}+D_{yy}+D_{zz})/3} = S_0 e^{-b \cdot ADC} \quad (12)$$

L'utilisation de la valeur moyenne de la trace $(D_{xx}+D_{yy}+D_{zz})/3$ réduit la diffusivité multidirectionnelle à chaque point en un seul nombre qui peut être considéré comme un coefficient de diffusion apparent (ADC) consolidé :

$$ADC = -\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S_{DWI}}{S_0}\right) \quad (13)$$

L'intensité du signal de chaque voxel dans une image DWI est inversement liée à la valeur ADC, de sorte que les lésions qui limitent la diffusion (accidents vasculaires cérébraux, abcès, etc.) abaissent l'ADC et apparaissent claires sur l'image pondérée diffusion. Inversement, les substances à diffusion non restreinte et à ADC élevé (comme le liquide céphalorachidien) apparaissent sombres. L'image DWI n'est pas une carte de diffusion ; elle est uniquement pondérée par la diffusion. La carte ADC est un affichage pur des valeurs ADC consolidées.

En effectuant une DWI avec différentes valeurs de b , une analyse quantitative est possible. Une méthode simplifiée de visualisation de ce processus consiste à considérer l'atténuation du signal d'un tissu avec des valeurs b croissantes. En traçant le rapport de l'intensité relative du signal du tissu (S_{DWI}/S_0) en fonction des valeurs de b , une fonction mono-exponentielle décroissante peut être ajustée et permettre de calculer l'ADC (Fig. 7).

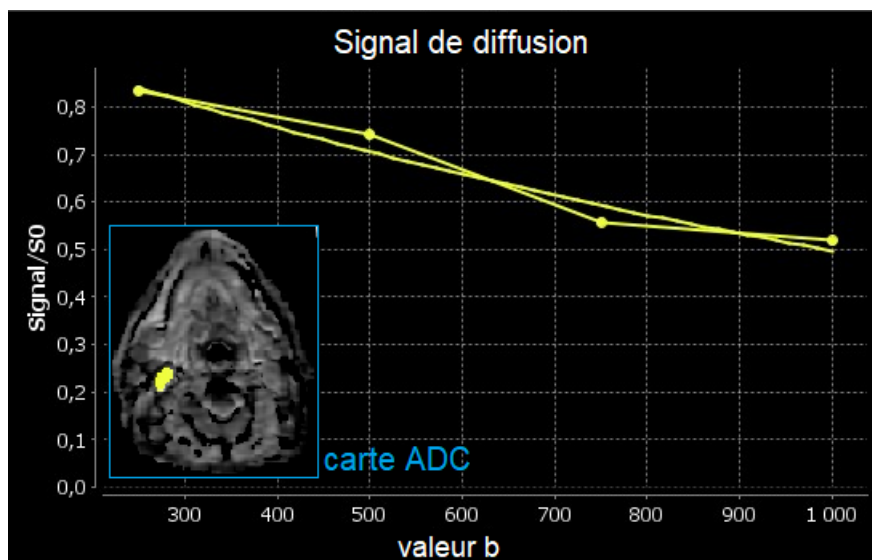


FIGURE 7. Calcul de l'ADC. La carte ADC calculée est présentée dans le cadre bleu, avec un VOI ganglionnaire (jaune) comme un exemple. Cette figure montre la décroissance de l'intensité du signal dans le VOI ganglionnaire à mesure que la valeur de b augmente, et le calcul de l'ADC à partir des images DWI et des valeurs de b (250 – 1000 s/mm²). Avec une valeur de b croissante, le rapport de l'intensité relative du signal (S_{DWI}/S_0) est tracé en fonction de la valeur de b . La ligne brisée avec des points est la courbe réelle du S_{DWI}/S_0 mesurée et la courbe continue correspond au fit mono-exponentiel.

IVIM-DWI

Le Bihan et al. ont proposé les principes de l'imagerie pondérée en diffusion du

mouvement incohérent intravoxel IVIM-DWI (IVIM : intravoxel incoherent motion) et ont suggéré que l'utilisation d'une approche plus sophistiquée pour décrire la relation entre l'atténuation du signal dans les tissus avec une valeur de b croissante permettrait d'estimer des paramètres quantitatifs reflétant séparément la diffusion tissulaire et la perfusion microcapillaire tissulaire. Les tissus biologiques sont caractérisés par de multiples compartiments. Un compartiment quasiment omniprésent dans tous les tissus est le réseau capillaire. Par conséquent, pour un tissu donné, nous pouvons considérer un modèle à deux compartiments pour chaque voxel qui se compose du composant capillaire (le compartiment intravasculaire) et du composant de tissu restant (le compartiment extravasculaire caractérisé par le coefficient de diffusion D). Il s'agit du modèle d'IVIM. L'atténuation du signal mesurée à de faibles valeurs b (par exemple, $b = 0$ à 100 s/mm^2) provient non seulement de la diffusion de l'eau dans les tissus, mais essentiellement de la microcirculation au sein du réseau capillaire. Ces deux processus entraînent une atténuation du signal.(33)

La perfusion microcirculatoire du sang dans les capillaires n'a pas d'orientation spécifique et peut donc être considérée comme un type de "pseudodiffusion", qui dépend de la vitesse du sang qui s'écoule et de l'architecture vasculaire. Pour quantifier ce mouvement de l'eau ressemblant à une diffusion dans les capillaires, on introduit un pseudo-coefficient de diffusion, nommé D^* . Le pseudo-coefficient de diffusion s'avère plus élevé que le coefficient de diffusion du tissu D , puisque la vitesse de l'eau des capillaires est plus grande que celle des tissus. L'effet de la pseudodiffusion sur l'atténuation du signal dans chaque voxel dépend également de la valeur de b . Dans un tissu perfusé normal à des valeurs de b plus élevées, la pseudodiffusion ne représente qu'une petite proportion du signal (s'il existe) mesuré dans chaque voxel. La contribution du compartiment capillaire au signal est faible car

fortement atténuée par la forte pondération en diffusion. Cependant, à des valeurs b plus faibles, cette contribution relative au signal DWI devient prépondérante. Ainsi, la pente d'atténuation du signal est plus élevée pour les valeurs de b proches de zéro, ce qui peut être attribué à la perfusion microcapillaire. En revanche, l'atténuation du signal aux valeurs de b plus élevées est moins sensible aux contributions de la perfusion microcapillaire car l'atténuation du signal des protons dans les capillaires est essentiellement complète. A des valeurs b plus élevées, la pente d'atténuation du signal est moins forte, ce qui reflète mieux la diffusion du tissu (Fig.8).

Pour le modèle IVIM à deux compartiments, l'atténuation du signal est décrite par l'équation suivante :

$$\frac{S(b)}{S_0} = f \cdot e^{-bD^*} + (1 - f) \cdot e^{-bD} \quad (14)$$

où S_0 est l'intensité du signal sans les gradients de diffusion, f est noté fraction de perfusion, D est le coefficient de diffusion du tissu et D^* le pseudo-coefficient de diffusion ($D^* > D$).

L'approche IVIM utilise donc une fonction bi-exponentielle pour décrire l'atténuation du signal DWI et part du principe que l'atténuation du signal mesurée en DWI comprend un mélange d'effets de perfusion vasculaire et de diffusion tissulaire. L'évolution du signal correspondant au modèle IVIM bi-exponentiel est montré en Fig.8, on peut noter que dans le modèle IVIM bi-exponentiel, le signal décline rapidement pour des petites valeurs b correspond au composant de perfusion du tissu.

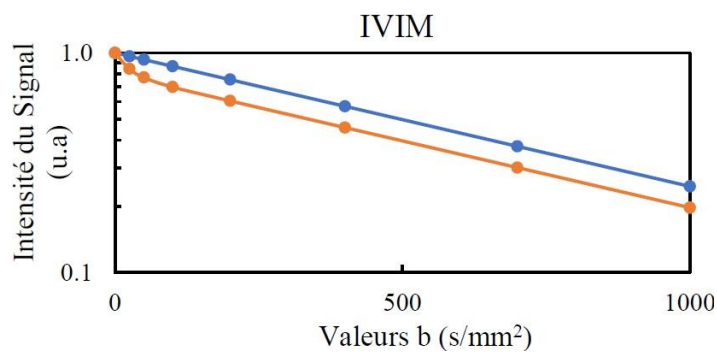


FIGURE 8. Déclin de diffusion bi-exponentiel de l'intensité du signal pour le modèle IVIM (ligne orange). Un déclin mono exponentiel du signal est aussi illustré comme référence (ligne bleue). Les données sont tracées selon une échelle logarithmique sur l'axe vertical pour insister sur les deux composants du modèle IVIM.(34)

En utilisant l'analyse basée sur l'IVIM, il est possible de dériver d'autres indices quantitatifs : D (10^{-3} mm²/s), D^* (10^{-3} mm²/s), f (sans unité). Tous ces paramètres peuvent également être affichés sous forme de cartes paramétriques. Notez que la valeur d'ADC calculée à partir d'images utilisant uniquement des valeurs b plus élevées se rapprochera de la valeur D , car elles ont des gradients similaires (Fig.9).(35)

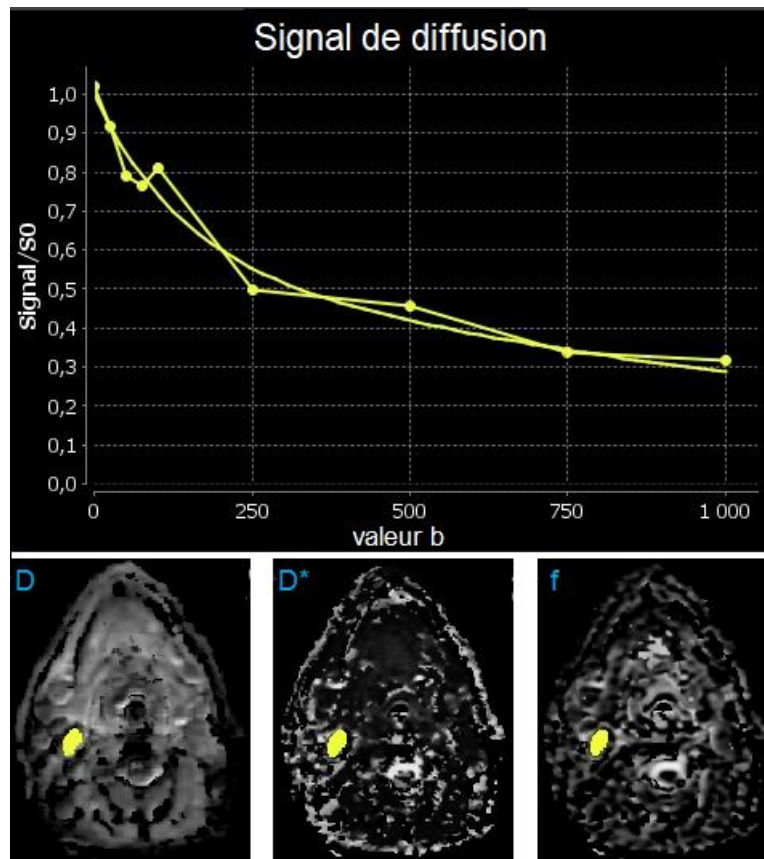


FIGURE 9. Calcul des paramètres IVIM, en appliquant une analyse bi-exponentielle. Exemple de courbe d'atténuation du signal d'un VOI ganglionnaire (jaune) calculée avec différentes valeurs b (0 à 1000 s/mm^2). Avec une croissance des valeurs b , le logarithme de l'intensité relative du signal est tracé en fonction de la valeur de b . La ligne brisée avec des points est la courbe réelle du Signal/S_0 mesuré et la courbe continue correspond au fit bi-exponential. En dessous de la courbe, les cartes paramétriques de D , D^* et f calculées.

3.2 TEP/IRM intégrée

3.2.1 Combinaison des techniques d'imagerie

Les techniques d'imageries fonctionnelles peuvent évaluer des processus fonctionnels tels que le métabolisme, la perfusion, la diffusion, permettant notamment la

caractérisation tumorale et des métastases ganglionnaires.

Les systèmes intégrant TEP et imagerie scanner ou IRM fournissent des informations complémentaires et rarement redondantes. L'avantage de la TEP réside dans sa capacité à suivre des molécules radiomarquées avec une sensibilité de détection élevée pour l'imagerie fonctionnelle, tandis que l'IRM et le scanner fournissent principalement des informations anatomiques à haute résolution. L'IRM permet toutefois également d'accéder à une variété de contrastes tissulaires, à la DCE-IRM et à la DWI (et IVIM). La TEP/IRM peut fournir dans un seul examen ces informations combinées structurelles, métaboliques et fonctionnelles.

Bien que la combinaison de la TEP et du scanner ait déjà été étudiée dans les études cliniques, la TEP/scanner (PET/CT) présente des limites.(36) Son inconvénient majeur est que les imageries sont réalisées de manière séquentielle plutôt que simultanée. Concernant les études cliniques multiparamétriques, cela ajoute des temps d'acquisition pour les sujets (patients) et diminue la possibilité de corrélation temporelle entre les deux modalités, telle que les mesures de perfusion de scanner et de cinétique du traceur de la TEP. De plus, pour la perfusion, le scanner a un contraste limité dans les tissus mous et la dose rayonnement nécessaire peut être élevée. D'après l'étude de Kuhn et al., la TEP/IRM peut servir d'alternative légitime à la TEP/scanner dans le bilan clinique des patients atteints de cancers ORL. Le produit de contraste IRM intraveineux peut être appliqué pour l'étendue morphologique de la tumeur et de l'infiltration de structures adjacentes ou si une propagation périnerveuse est anticipée. Si pour l'évaluation métabolique de la réponse au traitement, pour les examens de suivi ou pour un protocole corps entier pour les tumeurs autres qu'ORL, la TEP/IRM avec séquence T2-weighted (T2w) peut être suffisante ; pour couvrir la région ORL, un temps d'IRM supplémentaire peut être d'intérêt pour appliquer des

techniques d'IRM avancées à l'étage ORL afin d'augmenter l'exhaustivité de l'examen d'imagerie hybride.(37)

L'absence de rayonnement ionisant en IRM, son excellent contraste des tissus mous, ses protocoles d'analyse multiples et la possibilité de réaliser des acquisitions dites fonctionnelles sont des atouts. L'imagerie TEP/IRM intégrée combine la sensibilité élevée et la quantification du métabolisme des radiotraceurs utilisés en médecine nucléaire, fournie par la TEP, avec l'excellent contraste dans les tissus mous et les divers paramètres d'imagerie fonctionnelle obtenus grâce à l'IRM. Cette approche permet d'intégrer les informations fonctionnelles issues de différentes techniques d'IRM fonctionnelle, offrant ainsi une évaluation plus complète et précise des processus physiopathologiques, notamment au niveau métabolique et fonctionnel. L'acquisition simultanée de différents paramètres fonctionnels à l'aide de la TEP, de la DCE-IRM ou de la DWI (et l'IVIM-DWI, en plus des informations d'IRM anatomiques à haute résolution, crée de larges possibilités et offre des opportunités nouvelles pour étudier la physiologie et les cancers. En combinant ces modalités, la TEP/IRM intégrée peut offrir une approche qualitative et quantitative synergique pour caractériser les tissus. La tumeur, le muscle, les ganglions et les métastases à distance peuvent tous être examinés en tant que tissus d'intérêt.(38) Cet outil d'imagerie multiparamétrique pourrait améliorer la caractérisation "in vivo" des mécanismes mis en jeu dans la progression tumorale, en apportant des informations corrélées ou associées aux caractéristiques histologiques et génétiques des tumeurs.(39)

Deux systèmes autonomes (imageur IRM, imageur TEP), permettant uniquement l'acquisition séquentielle des données avec éventuellement une fusion d'images ultérieure, ne peuvent pas fournir des informations aussi puissantes qu'un imageur combinant TEP et IRM. La fusion d'images post-acquisition par logiciel, en particulier

dans les études oncologiques, est difficile (recalage d'image rigide souvent insuffisant). Cela est principalement dû à la variation de la profondeur de la respiration au cours d'une acquisition et aux mouvements viscéraux. De même, l'imagerie séquentielle des paramètres fonctionnels tels que ceux d'IRM fonctionnelle et en TEP nécessiterait d'être certain de la stabilité des processus physiologique pour permettre une bonne corrélation.(40)

La TEP/IRM peut également améliorer la commodité du patient en fournissant un bilan d'imagerie diagnostique "tout-en-un" ("one stop shop"), réduisant l'anxiété du patient, le nombre de déplacement et la durée totale des examens.(41)

3.2.2 Workflow d'imagerie hybride

Étant donné que le système TEP/IRM intégré permet l'acquisition simultanée de données TEP et IRM, le workflow d'imagerie doit être conçu pour maximiser les informations diagnostiques dans le temps d'acquisition le plus court possible sans sacrifier la qualité d'image. Cette stratégie maximise également le confort du patient. Cependant, la TEP et l'IRM sont des modalités d'imagerie plutôt lentes qui acquièrent des données de plusieurs minutes, ce qui doit être multiplié par le nombre de « pas » TEP, généralement de 5 à 7 (chacune avec une couverture d'environ 26 cm le long de l'axe z dans les systèmes TEP/IRM intégrés) pour une couverture du corps entier. Contrairement à l'IRM seule, un temps d'acquisition supplémentaire doit être attribué aux séquences de correction d'atténuation basées sur l'IRM, ce qui équivaut généralement à une acquisition en apnée (18 à 19 s) par position du lit, par une séquence de type Dixon.(42–44)

Le « workflow », est la mise en place et la réalisation de protocoles d'exploration optimisés de durée compatible avec une activité clinique de routine, c'est-à-dire de l'ordre de 40 minutes, sans dépasser 60 minutes.(38) Les possibilités d'acquisition de multiples séquences au cours d'un même examen sont nombreuses et un équilibre doit être trouvé entre temps le d'examen et la pertinence des informations, afin de répondre à une ou plusieurs questions cliniques. Des travaux sont encore nécessaires pour optimiser le temps d'acquisition en TEP/IRM. Des combinaisons de séquences, spécifiques à chaque indication et type de cancer, devront être sélectionnées en prenant en compte le caractère redondant ou complémentaire de l'information fournie par la TEP seule.(39)

3.2.3 Défis et opportunités technologiques pour la TEP/IRM intégrée

La performance de système TEP/IRM peut être influencée et dégradée par plusieurs facteurs, à la fois fonctionnels (par exemple, les mouvements du patient), ou physiques (par exemple, l'effet de volume partiel ou les inhomogénéités du champ magnétique). La combinaison des deux modalités dans un seul système a cependant le potentiel de corriger certains de ces facteurs et d'améliorer les performances et la qualité de l'image.

Correction de l'atténuation

Bien que la TEP/IRM offre de nombreux avantages, elle souffre d'artéfacts pouvant affecter la qualité de l'image et la précision du diagnostic. Les implants métalliques, la troncation, les mouvements, le flux pulsatile du sang dans la direction du codage de phase peuvent tous être à la cause des artefacts IRM.

La correction d'atténuation des tissus mous humains et des composants matériels dans la TEP/IRM intégrée doit être basée sur l'imagerie IRM pour maintenir la quantification de l'imagerie TEP car les informations d'atténuation du scanner sont manquantes. Le champ de vue (FOV : field of view) limité de l'IRM peut entraîner une troncature, par exemple, des membres supérieurs dans l'imagerie corporelle (distorsions géométriques, pertes de signal). La correction d'atténuation en TEP/IRM, cependant, impose de prendre en compte les membres supérieurs dans la correction d'atténuation pour fournir des résultats quantitatifs (Fig.10).

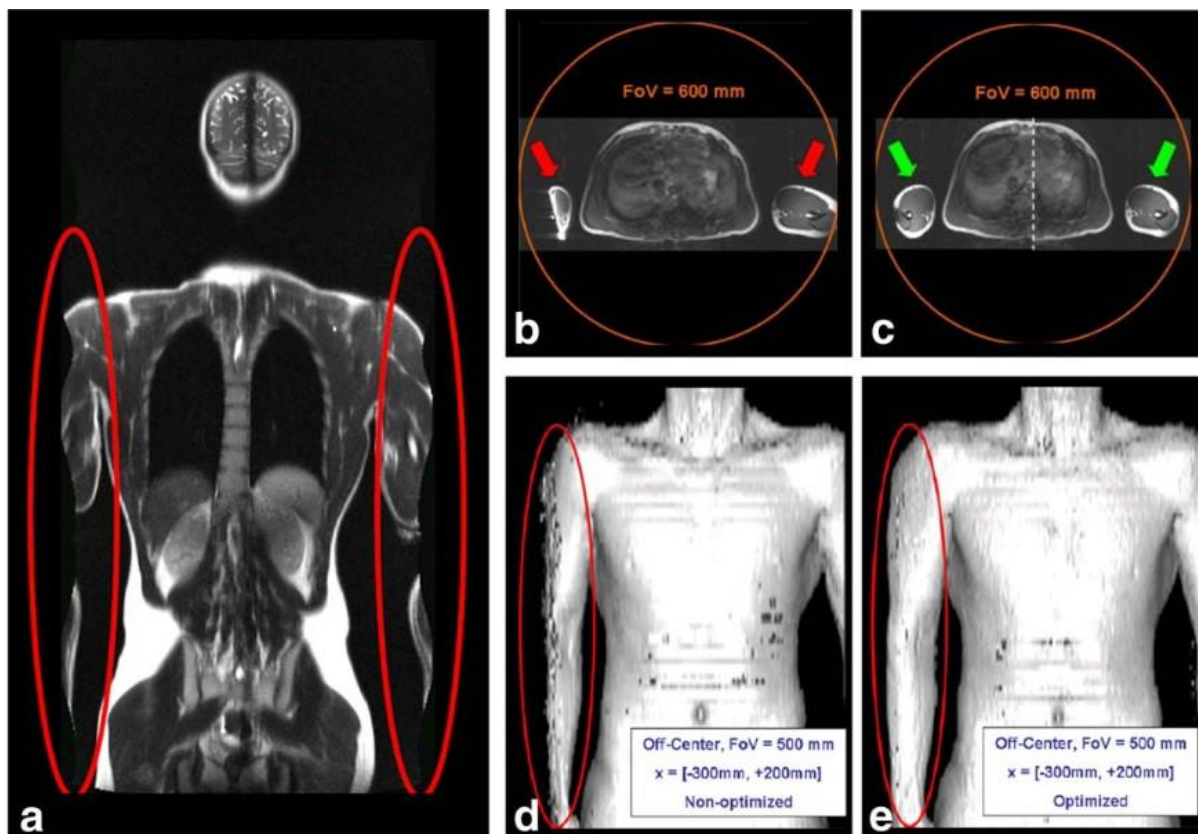


FIGURE 10. Un exemple de troncature des structures dépassant le champ de vue conventionnel de l'IRM (ici les bras du localisateur coronal, image [a]) affecte également la correction d'atténuation basée sur l'IRM des tissus tronqués. Images b et c : coupe transversale avec un champ de vue de 600 mm.(38)

L'IRM permet d'envisager la correction de mouvements physiologiques à l'échelle de l'examen TEP : principalement les mouvements de respiration (déplacement du diaphragme) et cardiaques (pas d'influence significative sur les organes abdominaux, effet non négligeable sur les organes adjacents) au vu des temps d'acquisition des données TEP relativement longs. Cela est prometteur pour la quantification des lésions et de la viabilité des tissus dans les organes en mouvement.(45)

Le flux de travail d'imagerie hybride doit être adapté à l'indication clinique pour fournir un maximum d'informations diagnostiques dans un minimum de temps d'acquisition pour l'acquisition de données TEP et IRM. Enfin, chaque nouvelle modalité d'imagerie introduit le potentiel de nouveaux artefacts qui nécessitent une observation particulière et des solutions innovantes pour la correction.

Correction du volume partiel (EVP)

La précision de quantification des données TEP peut être fortement affectée par l'EVP en raison de la résolution spatiale limitée de la TEP en général. L'EVP dans la TEP décrit un débordement d'activité des régions tissulaires environnantes (spill-in) et un débordement d'activité de sens inverse (spill-out). Ces deux effets dépendent de la résolution spatiale finie de chaque système TEP.(46,47) En raison de l'échantillonnage discret dans une grille de voxels, le signal de chaque voxel est la somme du signal des différents tissus sous-jacents à ce voxel, également appelé effet de fraction tissulaire.(48) En particulier dans les petites lésions, l'EVP peut conduire à une sous-estimation massive de l'interprétation des données.(49) L'EVP dépend de plusieurs facteurs, tels que la taille de l'objet, le rapport de contraste, la résolution spatiale et le mouvement, et peut être minimisé par déconvolution, filtrage inverse ou récupération

de résolution.(46) Par conséquent, une méthode de correction est nécessaire pour récupérer avec précision la sous-estimation de l'activité.

L'introduction de système combinés TEP/IRM, qui permettent une acquisition de données véritablement simultanée, est bénéfique pour les approches de correction qui nécessitent des informations anatomiques du tissu sous-jacent comme informations a priori pour la segmentation et le co-enregistrement avec les données TEP fonctionnelles.(46,48,50) La précision du co-enregistrement est grandement améliorée par l'acquisition simultanée de données basée sur le fait que les données anatomiques correspondent à l'état physiologique des données TEP fonctionnelles et qu'aucune erreur due au mouvement non rigide des organes n'est introduite.(51) De plus, la segmentation des données anatomiques en compartiments uniformes est améliorée par l'utilisation de données IRM en raison de leur excellent contraste pour les tissus mous.(52)

3.3 TEP/IRM en HNSCC

Une enquête internationale menée par Fendler et al., auprès des utilisateurs internationaux de la TEP/IRM révèle une utilisation mixte de cette modalité d'imagerie combinée, avec une attention particulière portée à l'oncologie. L'avenir de la TEP/IRM est envisagé avec une application élargie plutôt à l'oncologie et à la neurologie. Selon son enquête, 47% et 45% des TEP/IRM étaient respectivement concentrées sur la clinique et la recherche. Les principales applications étaient l'oncologie (76 % de la recherche et 88 % des applications cliniques) et la neurologie. Quant aux applications oncologiques cliniques et de recherche, les cancers ORL, le cancer de la prostate, et

les tumeurs cérébrales sont au premier rang.(53)

Selon l'introduction ci-dessus, l'intégration de la TEP/IRM dans la routine clinique repose sans doute sur les atouts complémentaires de chaque modalité. La TEP fournit des informations métaboliques à l'aide de radiotraceurs, tandis que l'IRM offre une imagerie anatomique détaillée avec un excellent contraste des tissus, ainsi que des informations fonctionnelles basées sur la DCE-IRM et la DWI/IVIM-DWI. En combinant ces modalités, la TEP/IRM peut offrir une approche qualitative et quantitative complète et synergique pour mieux caractériser les tumeurs.

La TEP/IRM hybride intégrée suscite l'intérêt des radiologues et des chercheurs quant au cancer ORL en termes de caractérisation, de localisation et de classification des tumeurs, de détection des ganglions lymphatiques, des métastases à distances et de la segmentation tumorale pour la planification de la radiothérapie.(54) De plus, les biomarqueurs d'imagerie extraits de la TEP/IRM, tels que les valeurs de SUV (SUV_{max} , SUV_{mean}), les paramètres pharmacocinétiques (K^{trans} , v_e , k_{ep} , v_p) et les paramètres de diffusion (ADC, D, D^* et f), ont dans des études été corrélés avec les facteurs de risque cliniques, avec la survie des patients atteints de HNSCC. Les informations combinées de la TEP/IRM sont complémentaires et certains pièges de l'interprétation des images peuvent ainsi être évités.(55) La TEP/IRM peut aider à éviter certains problèmes d'interprétation de la TEP/scanner, par exemple la forte captation physiologique du FDG par les structures normales (par exemple les muscles non au repos, les glandes salivaires, etc.). La TEP/IRM peut également détecter des lésions à faible captation du FDG (tumeurs hypométaboliques, ganglions lymphatiques nécrotiques ou tumeurs situées à proximité de zones à métabolisme élevé du FDG) qui peuvent passer inaperçues à la TEP/scanner.

En pratique clinique, la plupart des patients atteints d'un HNSCC examinés par TEP/IRM sont sélectionnés en fonction de la nécessité clinique d'un examen d'imagerie par IRM de la tête et du cou ainsi que d'un bilan d'extension corps entier par TEP au FDG. Un examen d'imagerie par IRM dédié de la région de la tête et du cou peut inclure des séquences T1w (T1-weighted), T2w (T2-weighted), T1w avec contraste, DCE-IRM et DWI.(54) L'acquisition de séquences d'IRM anatomiques, qui peuvent être utilisées pour la correction et l'orientation de l'atténuation TEP, généralement une séquence T1w (contraste intraveineux), et une séquence T2w (saturation de graisse dans la tête et du cou), et une séquence T1w de type Dixon. Alors qu'un protocole d'IRM diagnostique complet de la tête et du cou comprenant une DCE-IRM, une DWI, suivie de séquence d'IRM anatomique pour le thorax, l'abdomen et le bassin.(56)

Un protocole d'IRM diagnostique dure généralement 30 minutes. Un examen TEP/IRM diagnostique chez les patients atteints d'un cancer ORL comprend un examen IRM régionalisé couvrant la tête et du cou, et un examen TEP/IRM du corps entier couvrant la zone allant du sommet du crâne jusqu'au milieu des cuisses.(57)

Les propriétés des tissus tumoraux du HNSCC sont complexes : cellularité, vascularisation, métabolisme du glucose. La TEP/IRM multiparamétrique, permet d'envisager d'étudier de façon synchrone les corrélations entre les paramètres TEP, DCE-IRM et DWI. Dans le HNSCC, au stade précoce, la croissance tumorale et la vascularisation sont proportionnelles. En revanche, l'augmentation de la croissance tumorale est plus rapide que l'augmentation de la vascularisation aux stades ultérieurs, ce qui peut entraîner une perfusion insuffisante et une nécrose. En conséquence, des associations entre le métabolisme du glucose (SUV_{max} , SUV_{mean}) et la perméabilité (K^{trans} , v_e , k_{ep} , v_p) sont incertaines et les résultats diffèrent dans la littérature. Le

métabolisme du glucose est associé positivement à la somme des cellules tumorales et au taux de croissance. Par conséquent, il peut exister une corrélation inverse entre les valeurs SUV et la diffusion (ADC, D, D*, f).

Le HNSCC présentent des caractéristiques d'imagerie par TEP/IRM, qui comprennent une intensité de signal intermédiaire sur les séquences T1w, T2w, une augmentation modérée après injection intraveineuse de produit de contraste, une diffusion restreinte avec des valeurs ADC inférieures à 1,2 (10^{-3} mm²/s) et une captation accrue de FDG avec des valeurs SUV_{max} généralement supérieures à 3.

Pour l'évaluation des ganglions lymphatiques (classification N), la présence de métastases ganglionnaires dans le HNSCC est l'un des facteurs les plus importants affectant le pronostic, un seul ganglion positif diminuant déjà la survie de 50%. (58)

D'autres facteurs affectant la survie comprennent le nombre de ganglions métastatiques, leur localisation dans le cou (supérieure ou inférieure) et la présence d'une extension extraganglionnaire. Pour diagnostiquer les ganglions lymphatiques métastatiques dans le HNSCC, les critères de TEP/IRM habituellement appliqués sont : critère d'imagerie morphologique par IRM (taille > 10 mm, forme arrondie, contours irréguliers, rehaussement non homogène, hétérogénéité centrale); métabolisme du glucose accru (captation focale de FDG par les ganglions métastatiques); vascularisation potentiellement accrue (la structure interne des ganglions lymphatiques métastatiques est modifiée, de nombreux nouveaux vaisseaux sanguins existent, la perméabilité est élevée), et diffusion restreinte (les valeurs de diffusion dans les ganglions métastatiques sont rapportées inférieures à celles des ganglions sains).

Pour la détection des métastases à distance (classification M), il est important de

connaître les performances diagnostiques de l'imagerie TEP/IRM pour les nodules pulmonaires. Il convient de mentionner que des évaluations "faux-positif" dues à une captation élevée de FDG peuvent également se produire, et que, selon la situation clinique, une biopsie peut être indiquée. En conclusion, les publications actuelles suggèrent que la TEP/IRM a une performance diagnostique élevée et comparable à la TEP/TDM pour la détection de métastases à distance chez les patients atteints de HNSCC.(59–61)

3.4 TEP/IRM en France

Il existe aujourd'hui six machines TEP/IRM en France (Paris, Lyon, Nantes et Strasbourg), la machine de TEP/IRM a été livrée le 22 juillet en 2015 au Service hospitalier Frédéric-Joliot (SHFJ) (Fig.9) Baptisée SIGNA™ TEP/IRM et mise au point par General Electric Healthcare (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), la caméra TEP/IRM du SHFJ a été financée par l'infrastructure nationale en biologie et santé France Life Imaging (FLI). C'est la troisième caméra de ce type implantée en France après le CERMET (Lyon) et l'hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière (Paris).



FIGURE 11. Examen en imagerie TEP/IRM au SHFJ (2018). © L. Godart/CEA

4. Références

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clinicians*. 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):777–789. doi: 10.1093/jnci/djk179.
3. Baijens LWJ, Walshe M, Aaltonen L-M, et al. European white paper: oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(2):577–616. doi: 10.1007/s00405-020-06507-5.
4. Zhang Z-F, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Marijuana Use and Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. .
5. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
6. Sørensen BS, Busk M, Olthof N, et al. Radiosensitivity and effect of hypoxia in HPV positive head and neck cancer cells. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;108(3):500–505. doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.011.
7. Shah JP, Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29(4):397–404. doi: 10.1016/j.rmclc.2018.07.002.
8. Gaillandre L, Boukhelifa M. Adénopathies et masses cervicales. *Imagerie en ORL*. Elsevier; 2010. p. 181–199. doi: 10.1016/B978-2-294-70498-7.50012-X.
9. Houvenaeghel G, Cohen M, Bannier M, Buttarelli M, Jauffret C, Lambaudie É. Les micrométastases: entité biologique et réalité clinique? *Bulletin du Cancer*. 2013;100(4):351–356. doi: 10.1684/bdc.2013.1726.
10. Houvenaeghel G, Cohen M, Bannier M. et des traitements adjuvants. *Cancer du sein*.
11. Khalil MM, editor. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. doi: 10.1007/978-3-540-85962-8.
12. Brouwer J, Senft A, De Bree R, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: Is there a role for 18FDG-PET? *Oral Oncology*. 2006;42(3):275–280. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.07.009.
13. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*. 2004;45(9):1431–1434.

14. Kwee TC, Cheng G, Lam MGEH, Basu S, Alavi A. SUVmax of 2.5 should not be embraced as a magic threshold for separating benign from malignant lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(10):1475–1477. doi: 10.1007/s00259-013-2484-x.
15. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223–232. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S.
16. Barbier EL, Lamalle L, Décorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001;13(4):496–520. doi: 10.1002/jmri.1073.
17. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(12):1187–1204. doi: 10.1016/j.diii.2013.10.010.
18. Kabadi SJ, Fatterpekar GM, Anzai Y, Mogen J, Hagiwara M, Patel SH. Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging in Head and Neck Cancer. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2018;26(1):135–149. doi: 10.1016/j.mric.2017.08.008.
19. O'Connor JPB, Tofts PS, Miles KA, Parkes LM, Thompson G, Jackson A. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *BJR*. 2011;84(special_issue_2):S112–S120. doi: 10.1259/bjr/55166688.
20. Heilmann M, Kiessling F, Enderlin M, Schad LR. Determination of Pharmacokinetic Parameters in DCE MRI: Consequence of Nonlinearity Between Contrast Agent Concentration and Signal Intensity. *Investigative Radiology*. 2006;41(6):536–543. doi: 10.1097/01.rli.0000209607.99200.53.
21. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 1997;7(1):91–101. doi: 10.1002/jmri.1880070113.
22. Brix G, Kiessling F, Lucht R, et al. Microcirculation and microvasculature in breast tumors: Pharmacokinetic analysis of dynamic MR image series. *Magnetic Resonance in Med*. 2004;52(2):420–429. doi: 10.1002/mrm.20161.
23. Sourbron SP, Buckley DL. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magnetic Resonance in Med*. 2011;66(3):735–745. doi: 10.1002/mrm.22861.
24. Cheng HM. Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 2008;28(3):736–743. doi: 10.1002/jmri.21489.
25. Cheng HM. Improved correlation to quantitative DCE-MRI pharmacokinetic parameters using a modified initial area under the uptake curve (mIAUC) approach. *Magnetic Resonance Imaging*. 2009;30(4):864–872. doi: 10.1002/jmri.21916.
26. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000;407(6801):249–257. doi: 10.1038/35025220.

27. Bernstein JM, Homer JJ, West CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in head and neck cancer: Potential to guide treatment? A systematic review. *Oral Oncology*. 2014;50(10):963–970. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.011.
28. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497–505. doi: 10.1148/radiology.168.2.3393671.
29. Thoeny HC, De Keyzer F, Vandecaveye V, et al. Effect of Vascular Targeting Agent in Rat Tumor Model: Dynamic Contrast-enhanced versus Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2005;237(2):492–499. doi: 10.1148/radiol.2372041638.
30. Guo Y, Cai Y, Cai Z, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 2002;16(2):172–178. doi: 10.1002/jmri.10140.
31. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*. 1965;42(1):288–292. doi: 10.1063/1.1695690.
32. Stejskal EO. Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. *The Journal of Chemical Physics*. 1965;43(10):3597–3603. doi: 10.1063/1.1696526.
33. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401–407. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909.
34. Le Bihan D, Lima M, Federau C, Sigmund EE. *Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI: Principles and Applications*. 1st ed. Le Bihan D, Lima M, Federau C, Sigmund EE, editors. Jenny Stanford Publishing; 2018. doi: 10.1201/9780429427275.
35. Koh D-M, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(6):1351–1361. doi: 10.2214/AJR.10.5515.
36. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: A hardware approach to image fusion. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2003;33(3):193–204. doi: 10.1053/snuc.2003.127314.
37. Kuhn FP, Hüllner M, Mader CE, et al. Contrast-Enhanced PET/MR Imaging Versus Contrast-Enhanced PET/CT in Head and Neck Cancer: How Much MR Information Is Needed? *J Nucl Med*. 2014;55(4):551–558. doi: 10.2967/jnumed.113.125443.
38. Quick HH. Integrated PET/MR. *Magnetic Resonance Imaging*. 2014;39(2):243–258. doi: 10.1002/jmri.24523.
39. Soussan M. TEP/IRM. Progrès technologiques et applications cliniques en oncologie digestive. .

40. Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF, et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med*. 2008;14(4):459–465. doi: 10.1038/nm1700.
41. Jadvar H, Colletti PM. Competitive advantage of PET/MRI. *European Journal of Radiology*. 2014;83(1):84–94. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.028.
42. Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, et al. First Clinical Experience with Integrated Whole-Body PET/MR: Comparison to PET/CT in Patients with Oncologic Diagnoses. *J Nucl Med*. 2012;53(6):845–855. doi: 10.2967/jnumed.111.098608.
43. Schwenzer NF, Schraml C, Müller M, et al. Pulmonary Lesion Assessment: Comparison of Whole-Body Hybrid MR/PET and PET/CT Imaging—Pilot Study. *Radiology*. 2012;264(2):551–558. doi: 10.1148/radiol.12111942.
44. Quick HH, Von Gall C, Zeilinger M, et al. Integrated Whole-Body PET/MR Hybrid Imaging: Clinical Experience. *Investigative Radiology*. 2013;48(5):280–289. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182845a08.
45. Catana C. Motion Correction Options in PET/MRI. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2015;45(3):212–223. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2015.01.001.
46. Erlandsson K, Dickson J, Arridge S, Atkinson D, Ourselin S, Hutton BF. MR Imaging–Guided Partial Volume Correction of PET Data in PET/MR Imaging. *PET Clinics*. 2016;11(2):161–177. doi: 10.1016/j.cpet.2015.09.002.
47. Bettinardi V, Castiglioni I, De Bernardi E, Gilardi MC. PET quantification: strategies for partial volume correction. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(3):199–218. doi: 10.1007/s40336-014-0066-y.
48. Lalush DS. Magnetic Resonance–Derived Improvements in PET Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2017;25(2):257–272. doi: 10.1016/j.mric.2016.12.002.
49. Hoffman EJ, Huang S-C, Phelps ME. Quantitation in Positron Emission Computed Tomography: 1. Effect of Object Size. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1979;3(3):299–308. doi: 10.1097/00004728-197906000-00001.
50. Erlandsson K, Buvat I, Pretorius PH, Thomas BA, Hutton BF. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol*. 2012;57(21):R119–R159. doi: 10.1088/0031-9155/57/21/R119.
51. Bai B, Li Q, Leahy RM. Magnetic Resonance-Guided Positron Emission Tomography Image Reconstruction. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2013;43(1):30–44. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2012.08.006.
52. Frouin V, Comtat C, Reilhac A, Gregoire M-C. Correction of Partial-Volume Effect for PET Striatal Imaging: Fast Implementation and Study of Robustness. .
53. Fendler WP, Czernin J, Herrmann K, Beyer T. Variations in PET/MRI Operations: Results from an International Survey Among 39 Active Sites. *J Nucl Med*.

2016;57(12):2016–2021. doi: 10.2967/jnumed.116.174169.

54. Becker M, Zaidi H. Imaging in head and neck squamous cell carcinoma: the potential role of PET/MRI. *BJR*. 2014;87(1036):20130677. doi: 10.1259/bjr.20130677.

55. Arnould J-S, Colavolpe C, Ahond-Vionnet R. Précautions, pièges et artéfacts en TEP/TDM du thorax. *Médecine Nucléaire*. 2014;38(5):325–341. doi: 10.1016/j.mednuc.2014.08.005.

56. Eiber M, Souvatzoglou M, Pickhard A, et al. Simulation of a MR–PET protocol for staging of head-and-neck cancer including Dixon MR for attenuation correction. *European Journal of Radiology*. 2012;81(10):2658–2665. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.10.005.

57. Huellner MW. PET/MR in Head and Neck Cancer – An Update. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2021;51(1):26–38. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.07.006.

58. Audet N, Beasley NJ, MacMillan C, Jackson DG, Gullane PJ, Kamel-Reid S. Lymphatic Vessel Density, Nodal Metastases, and Prognosis in Patients With Head and Neck Cancer. *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG*. 2005;131.

59. Lee KH, Park CM, Lee SM, et al. Pulmonary Nodule Detection in Patients with a Primary Malignancy Using Hybrid PET/MRI: Is There Value in Adding Contrast-Enhanced MR Imaging? Katoh M, editor. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129660. doi: 10.1371/journal.pone.0129660.

60. Zhang C, Liang Z, Liu W, Zeng X, Mo Y. Comparison of whole-body 18F-FDG PET/CT and PET/MRI for distant metastases in patients with malignant tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):37. doi: 10.1186/s12885-022-10493-8.

61. Botsikas D, Bagetakos I, Picarra M, et al. What is the diagnostic performance of 18-FDG-PET/MR compared to PET/CT for the N- and M- staging of breast cancer? *Eur Radiol*. 2019;29(4):1787–1798. doi: 10.1007/s00330-018-5720-8.

Chapitre 2

Les objectifs

1. Les objectifs généraux

L'objectif général du travail de thèse est d'étudier la technologie TEP/IRM, avec ses imageries TEP, DCE-IRM, DWI (et IVIM-DWI) pour l'étude du cancer ORL.

Plus en détails les objectifs sont :

- Définir les modes opératoires informatiques pour le traitement d'images des techniques avancées de TEP/IRM.
- Mener des analyses détaillées sur la variabilité des paramètres quantitatifs de techniques avancées de TEP/IRM (en particulier DCE-IRM).
- Étudier la corrélation entre les paramètres issus des modalités de TEP/IRM (en particulier issus de la DCE-IRM et de la TEP).
- Ceci dans le cadre d'études cliniques apportant une base de données expérimentales provenant de patients atteints le HNSCC.

2. Les objectifs des trois études

Première étude de thèse : Influence de différentes méthodes de mesure de l'AIF sur les paramètres quantitatifs de DCE-IRM dans le cancer ORL.

La problématique est que, dans les recherches actuelles sur la DCE-IRM, comme présenté dans l'introduction, la courbe d'AIF joue potentiellement un rôle important dans l'étude des paramètres quantitatifs pharmacocinétiques du HNSCC. Il existe différentes méthodes d'AIF (par exemple : AIF automatique, AIF de population). L'influence de l'AIF sur les calculs des paramètres de DCE-IRM peut conduire à des variations de valeurs des paramètres qui affectent l'exactitude du diagnostic. Étudier la variabilité des paramètres DCE-IRM pour le cancer ORL en fonction d'AIF est rare dans la littérature. Dans notre processus d'analyse d'images, plusieurs méthodes pour réaliser une AIF individuelle sont disponibles : AIF automatique (AIFa), AIF manuelle (AIFm), AIF sans (Mc-) et avec (Mc+) la correction de mouvement.

Les objectifs de cette première étude étaient :

- Pour chaque méthode d'AIF, quantifier l'influence de la méthode de mesure de l'AIF sur la valeur de pic de la courbe d'AIF, c'est-à-dire la concentration maximale d'agent de contraste injecté.
- Quantifier l'influence de la méthode de mesure de l'AIF sur les valeurs des paramètres quantitatifs de DCE-IRM (K^{trans} , v_e , k_{ep} et v_p) pour le HNSCC et pour le tissu musculaire utilisé comme tissu de référence (muscle masséter sélectionné comme tissu normal à étudier).

- Définir un nouvel index paramétrique, le rapport tumeur/muscle des paramètres, et étudier l'intérêt de ce nouvel index quant aux valeurs obtenues sous différentes conditions d'AIF.

Deuxième étude de thèse : Le muscle comme tissu de référence pour la DCE-IRM dans le HNSCC : vers une validation par une approche multiparamétrique TEP-[¹⁸F]FDG/IRM.

Les résultats de l'étude 1 (cf chapitre correspondant) nous ont amenés à nous interroger sur la possibilité de considérer si d'autres muscles ORL pourraient servir comme tissu de référence (le masséter seul n'étant pas présent sur toute la hauteur du cou et donc dans toutes les acquisition DCE-IRM), si l'état de repos de ces muscles ORL était respecté.

Les objectifs de cette deuxième étude étaient :

- Vérifier le caractère au repos du muscle ORL utilisé comme tissu de référence dans les conditions d'acquisition de la TEP/IRM.
- Calculer les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de DCE-IRM (ici, les trois paramètres les plus représentatifs K^{trans} , v_e et k_{ep}) et des paramètres de TEP (SUV) pour trois types de muscles cervicaux (masséter, longus capitis, et levator scapulae).
- Étudier les variabilités de ces paramètres pour les trois types de muscles ORL.
- Étudier la corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de DCE-IRM (K^{trans} , v_e et k_{ep}) et les paramètres métaboliques de TEP (SUV).

- Étudier la corrélation entre le rapport TMR (TMR : tumor/muscle ratio) des paramètres pharmacocinétiques de DCE-IRM (TMR_ K^{trans} , TMR_ v_e et TMR_ k_{ep}) et des paramètres de TEP (SUV).
- Étudier l'impact de l'AIF sur ces paramètres de DCE-IRM (avec méthode d'AIF automatique avec correction du mouvement [AIFaMc+], et avec d'AIF manuelle avec correction du mouvement [AIFmMc+]), ainsi que l'effet de l'utilisation du TMR pour déterminer si cela permet d'éliminer les variations inhérentes à l'usage de méthode de mesure différentes de l'AIF.

Troisième étude de thèse : Classification ganglionnaire lymphatique ORL dans le HNSCC par leur études multiparamétrique TEP-[¹⁸F]FDG/IRM

Au cours des deux premières études, les analyses approfondies et détaillées de la tumeur ORL, ainsi que des muscles ORL comme tissus de référence étaient réalisés en utilisant la DCE-IRM et la TEP. A cette étude, la DWI/IVIM-DWI a été introduite pour explorer plus en détail les caractéristiques des ganglions lymphatiques associés.

Les objectifs de cette troisième étude étaient :

- Calculer des performances diagnostiques des imageries TEP et IRM pour l'étude du statut bénin/malin des ganglions lymphatiques, incluant l'évaluation de la sensibilité et la spécificité. Ceci en comparaison avec l'histologie sur pièce opératoire (compte-rendu).
- Calculer les performances d'un nouvel index appliqué aux paramètres de DCE-IRM « le rapport ganglion/muscle NMR (Node Muscle Ratio) », issu des résultats des études 1 et 2, en utilisant le muscle comme tissu de référence. Vérifier la faisabilité et

l'efficacité du rapport NMR.

- Décrire le profil multiparamétrique de ganglions explorés selon les différents modalités d'imagerie : paramètres métaboliques de TEP (SUV) et paramètres pharmacocinétiques de DCE-IRM (K^{trans} , v_e et k_{ep} , variante NMR), et les paramètres de diffusion de DWI/IVIM-DWI (ADC, D, D^* et f).

Chapitre 3

Matériels et méthodes généraux

1. Protocole d'étude

1.1 Patients

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : adulte homme ou femme (âge ≥ 18 ans) ; patient présentant un HNSCC ; indication à réaliser une imagerie TEP au FDG selon les recommandations ORL nationales (classification N2a ou plus) ; chirurgie ganglionnaire requise ; le patient devant comprendre le formulaire de consentement éclairé décrit avant toute procédure spécifique du protocole, le patient devant être capable et disposé à se conformer aux visites et procédures de l'étude conformément au protocole ; les patients devant être affiliés à un système de sécurité sociale ou en être bénéficiaires.

Les critères d'exclusion principaux des patients dans le protocole étaient les suivants. Les examens de TEP/IRM devaient être réalisés en l'absence de contre-indications. Les contre-indications étaient : les contre-indications ou non-indications à la TEP-FDG (par exemple, diabète décompensé), les contre-indications à l'IRM (pacemaker ; défibrillateur implantable ; neurostimulateur implantable ; implant cochléaire ; implants ferromagnétiques [clips vasculaires, valves cardiaques prothétiques selon recommandations du fabricant] ; corps étrangers ferromagnétiques de localisation

proche du système nerveux central, du système vasculaire ou intra-oculaire) ; grossesse, délai inférieur à six semaines après une procédure médicale invasive (par exemple, stent ou embolisation endovasculaire); femme enceinte ou allaitant ; et les patients ne pouvant pas donner leur consentement.

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé à la réalisation de l'examen.

Nous avons inclus prospectivement les patients adressés par le service de chirurgie ORL de Gustave Roussy.

Au total, 34 patients (23 hommes [âge : 63 ± 14], 11 femmes [âge : 67 ± 12]) atteints de HNSCC ont participé à l'étude. Tous ces patients avaient un diagnostic d'HNSCC sur la base des comptes-rendus histologiques. L'étude a été menée sous la forme d'un essai clinique en conformité avec la Loi Jardé 3 (c'est-à-dire recherche non interventionnelle de catégorie 3 : étude dénuée de risque, ne modifiant pas la prise en charge des participants, actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle).

1.2 Protocole d'acquisition TEP/IRM et paramètres de reconstruction

Les examens ont été réalisés sur un système hybride TEP/IRM simultané, associant technologie TEP de deuxième génération à photomultiplicateurs en silicium et IRM 3.0 Tesla, permettant une reconstruction temps de vol (SIGNA™, GE Healthcare).

1.3 Données techniques du SIGNA™ TEP/IRM

Le SIGNA™ TEP/IRM combine des détecteurs TEP à temps de vol (TOF : time of flight) compatibles IRM basés sur une plate-forme MR 3.0 T permettant de véritables acquisitions TEP/IRM simultanée.

La technologie de détecteur à photomultiplicateur de silicium (SiPM) compatible IRM de GE offre une résolution de synchronisation de coïncidence rapide permettant une reconstruction du TOF. Le SIGNA™ TEP/IRM s'appuie sur une électronique de détection intégrée, une surveillance et un contrôle thermiques en temps réel et un transfert de signal optique. L'anneau TEP de SIGNA™ TEP/IRM est intégré dans la structure de la bobine corporelle RF IRM et offre un FOV axial TEP de 25 cm.

Pour une qualité d'image de TEP, il est important de minimiser le matériau atténuation dans le FOV TEP. Les bobines SIGNA™ TEP/IRM sont conçues pour une faible atténuation des photons de 511 KeV. La suite de bobines comprend une unité ORL (HNU : Head and Neck Unit), un réseau d'imagerie moléculaire central intégré (CMA : Central Molecular Imaging Array), un réseau cérébral haute résolution à TEP/IRM à 8 canaux. Cette suite de bobines est entièrement caractérisée et le système SIGNA™ TEP/IRM corrige automatiquement l'atténuation résiduelle sur le HNU, le CMA, etc. Le système SIGNA™ TEP/IRM prend en charge une variété de bobines RF conventionnelles pour couvrir des anatomies supplémentaires.

Avec le TEP/scanner, le scanner sert de référence pour effectuer la correction d'atténuation des données TEP. Avec le SIGNA™ TEP/IRM, une procédure de correction d'atténuation basée sur l'IRM (MRAC : MR-based attenuation correction) automatisée crée des cartes d'atténuation utilisées pour corriger les données TEP. De

plus, avec la capacité TOF de TEP, la SIGNA™ TEP/IRM augmente ces cartes en fournissant une correction de troncature pour les tissus s'étendant de dehors du FOV d'IRM. La haute sensibilité de la TEP peut offrir la possibilité d'une réduction supplémentaire de la dose ou, alternativement, d'obtenir des examens TEP plus rapides pour la même dose. La capacité TOF offre des images à rapport signal/bruit élevé et améliore la correction de l'atténuation TEP avec correction de la troncature, par rapport aux systèmes de reconstruction non TOF.

L'ensemble du protocole d'acquisition TEP/IRM est résumé dans la Fig.1, il comprend trois phases d'acquisition d'images : l'acquisition TEP/IRM de région ORL, l'acquisition IRM poumons et l'acquisition TEP/IRM de corps entier ("whole-body").

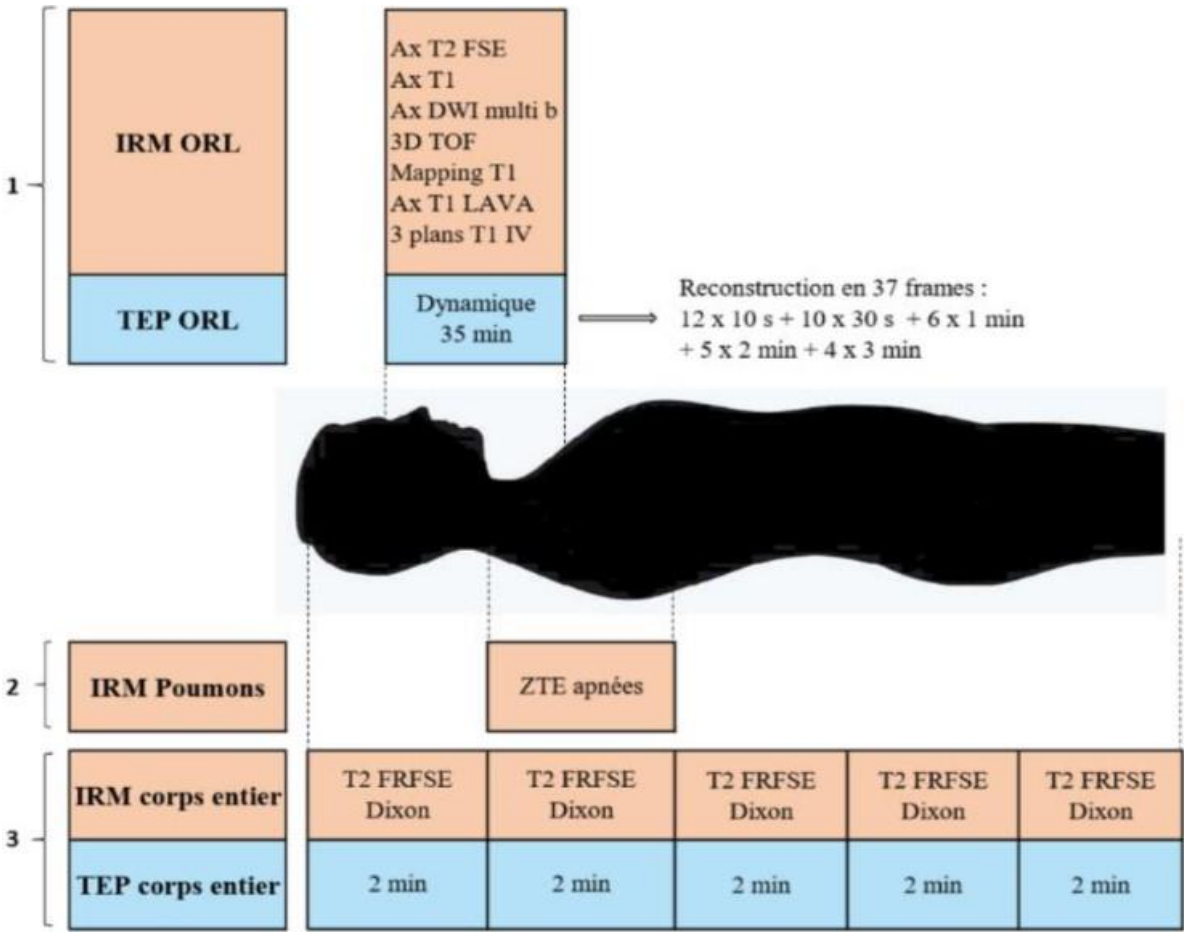


FIGURE 1. Protocole d'acquisition TEP/IRM : phases et étendue des champs de vue.

1.4 Acquisition TEP

Les patients étaient à jeun au minimum six heures avant de débiter l'examen, et devaient présenter une glycémie normale au moment de l'injection de produit de contraste. Les patients étaient installés dans la machine en décubitus dorsal, bras le long du corps. Une injection intra-veineuse de 4 MBq/kg de [¹⁸F]FDG était réalisée sous caméra, après déclenchement de l'acquisition TEP. Le protocole d'acquisition TEP comprenait 3 phases principales, schématisées en Fig.1 :

- Phase 1 : Acquisition dynamique de 35 min en mode list centrée sur l'étage ORL, durée nécessaire à l'acquisition des séquences IRM dédiées.
- Phase 2 : Phase de « pause » durant l'acquisition de la séquence IRM de gradient ZTE (zéro TE) centrée sur l'étage des poumons.
- Phase 3 : A 60 ± 10 min après l'injection du radiotracteur : acquisition statique TEP "corps entier", de la racine des cuisses au vertex, en 5 pas de 2 minutes, simultanément aux séquences IRM standard pour correction d'atténuation et repérage anatomique, en utilisant séquence Dixon et séquence T2 FRFSE (FRFSE : Fast Recovery Fast Spin Echo). A noter qu'une image ORL était extraite secondairement de cette acquisition statique « corps entier », afin de compléter la dynamique de 35 min par un point tardif à 60 ± 10 min.

1.5 Paramètres de reconstruction TEP

La correction d'atténuation reposait sur des cartes générées à partir de séquences IRM Dixon 2-points. L'atténuation du signal TEP occasionnée par la table et l'antenne

ORL y était automatiquement intégrée.

Trois reconstructions itératives de type d'algorithme OSEM étaient réalisées,(1) avec les corrections habituelles : atténuation, diffusés, coïncidences fortuites, décroissance radioactive, temps mort. Ces trois reconstructions étaient respectivement :

- Une reconstruction statique “corps entier” pour interprétation visuelle des images.
- Une reconstruction de la série dynamique en 37 frames comme suit : 12 x 10 s + 10 x 30 s + 6 x 1 min + 5 x 2 min + 4 x 3 min.
- Une reconstruction statique selon les mêmes paramètres que la dynamique afin d'en extraire un pas ORL tardif. Les caractéristiques de ces reconstructions sont détaillées dans le Tableau 1.

Reconstruction	Corps entier statique	Pas ORL tardif	Dynamique ORL
Taille de matrice	192 * 192	256 * 256	256 * 256
Algorithme OSEM (itérations / sous-ensembles)	2 / 28	6 / 28	6 / 28
Filtre Gaussien	FWHM 5 mm Axial pondération 1:4:1	Non	Non
Nombre de coupes	349	349	89
Epaisseur de coupes (mm)	2,8	2,8	2,8
Objectif	Interprétation visuelle	Extraction du frame tardif à partir des 4ème et 5ème pas	Durée : 35 min 37 Frames

TABLEAU 1. Caractéristiques des trois reconstructions TEP.

1.6 Acquisition IRM

Le protocole d'acquisition comprenait une série de séquences centrées sur l'étage ORL réalisées à l'aide d'une antenne dédiée (Head + Neck), suivie d'une séquence

ZTE pour l'exploration du parenchyme pulmonaire, et enfin d'une exploration corps entier T2 FRFSE et Dixon 2-points pour correction d'atténuation en 5 pas simultanément à l'acquisition TEP statique. Une injection d'acide gadotérique à la dose de 0,2 mL/kg (DOTAREM®, Guerbet) était réalisée pour l'étude de la perfusion et du rehaussement lésionnel. Les caractéristiques principales de ces séquences sont résumées dans le Tableau 2. Afin d'éviter les artéfacts de mouvements, il était demandé aux patients de déglutir avec modération entre les séquences IRM pendant la première partie de l'examen. Dans Phase 1 IRM ORL, la DCE-IRM est au nom de "Ax T1 LAVA", la DWI/IVIM-DWI est au nom de "Ax DWI multi-b".

Séquence	TE/TR	Flip Angle (Degrés)	Epaisseur de coupe (mm)	Nombre de coupes	FOV (cm)	Matrice	Durée
IRM ORL							
Ax T2 FRFSE	85 / 10100	142 (refoc)	5	50	26	384x320	02:52
Ax T1	10 / 500	90	3	44	26	384x288	03:15
Ax DWI multi-b	70 / 4820	180 (refoc)	4	33	30	96x128	04:01
3D TOF	3 / 23	16	1,2	120	20	416x288	03:51
T1 mapping	1,2 / 5,6	2, 5, 10, 15, 20, 25	5	8	26	160x160	00:18
Ax T1 LAVA	1,4 / 5,2	30	5	8	26	160x160	05:20
Ax T1 IDEAL IV+	860 / 10	142 (refoc)	3	44	26	416x288	03:37
Coro T1 IDEAL IV +	860 / 10	142 (refoc)	3	38	26	416x288	03:08
Sag T1 IDEAL IV +	502 / 11	142 (refoc)	3	22	26	416x288	02:09
IRM poumons							
ZTE poumons	0 / 1340	2	1,6	138	36	288x288	01:56
IRM corps entier							
T1 Dixon 2 points	1,7 / 4	5	5,2	120	45	256x128	00:18
T2 FRFSE	100 / 4000	111 (refoc)	5	32	45	320x256	13:46

TABLEAU 2. Caractéristiques des séquences IRM.

TE : temps d'écho ; TR : temps de répétition ; Ax : axiale ; Coro : coronale ; Sag : sagittale ; Refoc : angle de refocalisation ; IV + : après injection de Gd ; N/A : non applicable.

T2 FRFSE (Fast Recovery Fast Spin Echo) : séquence rapide hyper-pondérée T2, par impulsion supplémentaire de -90° accélérant la récupération du signal longitudinal.

DWI multi-b : DWI/IVIM-DWI à 9 valeurs de b : b = 0, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000.

3D TOF (Time Of Flight) : angio-IRM des troncs supra-aortiques par temps de vol, basée sur les mouvements de flux sanguin et les phénomènes d'entrée de coupe. T1 Mapping : Cartographie T1 avant injection générée par de multiples angles de bascule.

LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration) : séquence pondérée T1 écho de gradient ultra-rapide avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle (SPGR : Spoiled Gradient Echo Sequences), utilisée en DCE-IRM, historiquement développée pour le foie.

IDEAL (Iterative Decomposition of water and fat with Echo Asymmetry and Least-square estimation, GE Healthcare) : séquence Dixon de séparation de l'eau et de la graisse, appliquée ici à une séquence T1 FSE (FSE : Fast Spin Echo).

ZTE poumons : séquence à temps d'écho nul pour exploration du parenchyme pulmonaire. Afin d'améliorer la résolution, l'acquisition était réalisée au cours de plusieurs séries d'apnées, alternées avec des phases de repos.

T1 Dixon 2 points : séquence pondérée T1, avec séparation de l'eau et de la graisse, ici pour correction d'atténuation (MRAC).

1.7 Interprétation des images et traitement des données IRM pour la partie clinique

Pour le compte-rendu clinique l'analyse qualitative des images était systématiquement réalisée par un radiologue et un médecin nucléaire. Les données de TEP, de DCE-IRM et de DWI/IVIM-DWI, étaient exportées pour traitement sur les logiciels dédiés commerciaux (Olea Sphere, 3D Slicer). En analyses ultérieures, la ROI ou le VOI de chaque modalité d'imagerie était sélectionné, puis ses paramètres quantitatifs de ROI / VOI étaient calculés et analysés.

2. Traitement des images pour la partie recherche

2.1 Logiciels commerciaux de traitement d'images

2.1.1 Olea Sphere

Olea Sphere, un logiciel développé par la société française Olea Medical (La Ciotat, France), utilisé principalement dans les domaines d'imagerie médicale, notamment en oncologie et en neurologie, permettant d'analyser des images d'un grand nombre d'organes. Il est utile à la fois en routine clinique, mais aussi pour l'approfondissement des études en calculant rapidement toutes les cartes et mesure attendues selon les ROI ou VOI ciblés.

Olea Sphere prend en charge de nombreuses modalités d'imagerie, y compris la DCE-IRM (module "Perméabilité MR" dans Olea Sphere), l'IVIM-DWI (module "Multi-b" dans Olea Sphere), etc. Olea Sphere permet une délimitation plus précise de la zone

d'intérêt.

2.1.2 3D Slicer

Olea Sphere ne dispose pas d'un module pour analyser les images TEP. Ainsi, après avoir testé plusieurs logiciels, 3D Slicer a été finalement choisi pour notre étude pour réaliser l'analyse des images TEP.

3D Slicer est une application logicielle open source gratuite pour le calcul d'images médicales. En tant qu'outil de recherche clinique, 3D Slicer est similaire à une station de travail de radiologue qui prend en charge des visualisations polyvalentes mais fournit également des fonctionnalités avancées telles que la segmentation et l'enregistrement automatisé pour une variété de domaines d'application. 3D Slicer est gratuit et n'est pas lié à un matériel spécifique.(2)

Les VOI TEP que nous avons contourés pouvaient être parfaitement représentés dans 3D Slicer. Dans l'espace tridimensionnel, ces VOI pouvaient être bien visualisés et définis. De plus, grâce au module de quantification dédié, le module "Quantification > Quantitative Reporting", les analyses quantitatives pouvaient être réalisées pour obtenir les informations quantitatives dans ces VOI. Un rapport de mesure des paramètres quantitatifs était finalement obtenu, qui comprenait : nombre de voxels, volume, SUV_{min} , SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{median} , et écart type de SUV de chaque VOI.

2.2 Traitement d'image

2.2.1 DCE-IRM

Le traitement d'images de DCE-IRM comprenait la génération de différents types de courbes AIF, la génération de cartes paramétriques et le contourage du VOI, ainsi que le calcul de paramètres quantitatifs du VOI.

L'analyse des données DCE-IRM a été réalisée avec le logiciel Olea Sphere (version. 3.0.18, Olea Medical Solutions, La Ciotat, France), plus précisément, le module "Perméabilité MR". Ce logiciel utilise le modèle de Tofts étendu pour calculer les cartes paramétriques de K^{trans} , v_e , k_{ep} et v_p . Pour nos analyses les valeurs T1 pré-contraste ont été fixées à $T1_{sang} = 1650$ ms, $T1_{tissu} = 1400$ ms. $T1_{tissu}$ correspondait à une valeur moyenne pour les tumeurs ORL mesurées auparavant au laboratoire.

Relaxivité			
Agent de contraste:	DOTAREM	1.5T: 4,10	(mM-1.s-1) 3T: 3,70 (mM-1.s-1)
Constantes T1			
Sang T1 1.5T:	1350,00	(ms)	3T: 1650,00 (ms)
Tissu T1 1.5T:	1200,00	(ms)	3T: 1400,00 (ms)

FIGURE 2. Setting de la relaxivité, et des paramètres des constantes T1 de DCE-IRM dans Olea.

Le traitement d'image en DCE-IRM comprenait 3 étapes :

Première étape : la sélection d'AIF était réalisée dans 4 conditions différentes : a) Sélection automatique de points (voxels) AIF (AIFa) et correction de mouvement (Mc+ :

With Motion Correct), b) Sélection automatique de points (voxels) AIF (AIFa) sans correction de mouvement (Mc- : No Motion Correct), c) Sélection manuelle de points (voxels) AIF (AIFm) et correction de mouvement (Mc+ : With Motion Correct), d) Sélection manuelle de points (voxels) AIF (AIFm) sans correction de mouvement (Mc- : No Motion Correct).

Le mode AIFa était basé sur la méthode décrite par Mouridsen et al.(3) sélectionnait sans intervention de l'utilisateur jusqu'à 50 voxels maximum dans la totalité du volume imagé. En mode AIFm, 4 voxels étaient sélectionnés via un clic réalisé à main levée dans l'artère carotide interne par le radiologue Pr. F. Bidault. La Fig.3 montre un exemple de l'interface du module "Perméabilité MR", la courbe d'AIF et des cartes paramétriques obtenues en fonction de la méthode de sélection des voxels et de la correction du mouvement.

Les trois zones annotées dans cette figure sont les informations les plus importantes. Dans la zone verte, il s'agit de la zone de l'algorithme fournie par Olea Sphere, où il est possible sélectionner le modèle pharmacocinétique DCE-IRM souhaité, activer ou non la correction du mouvement, et ajuster les paramètres du signal, etc. Dans la zone rouge, à gauche, se trouvent les images DCE-IRM en 8 coupes, il est possible de sélectionner des points de voxel sur les coupes d'images. Dans le Fig.3, les points sélectionnés sont marqués par des petites croix rouges, généralement situés sur les grandes artères avec un hypersignal. Selon l'algorithme interne d'Olea, la courbe d'AIF est calculée et affichée à droite dans le cadre rouge, la tendance et le pic de la courbe d'AIF sont parfaitement présentés. Les cartes paramétriques sont calculées simultanément, comprenant 12 paramètres quantitatifs et semi-quantitatifs. Cependant, pour notre étude de la DCE-IRM du HNSCC, les quatre paramètres indiqués dans le cadre jaune étaient les plus importants.

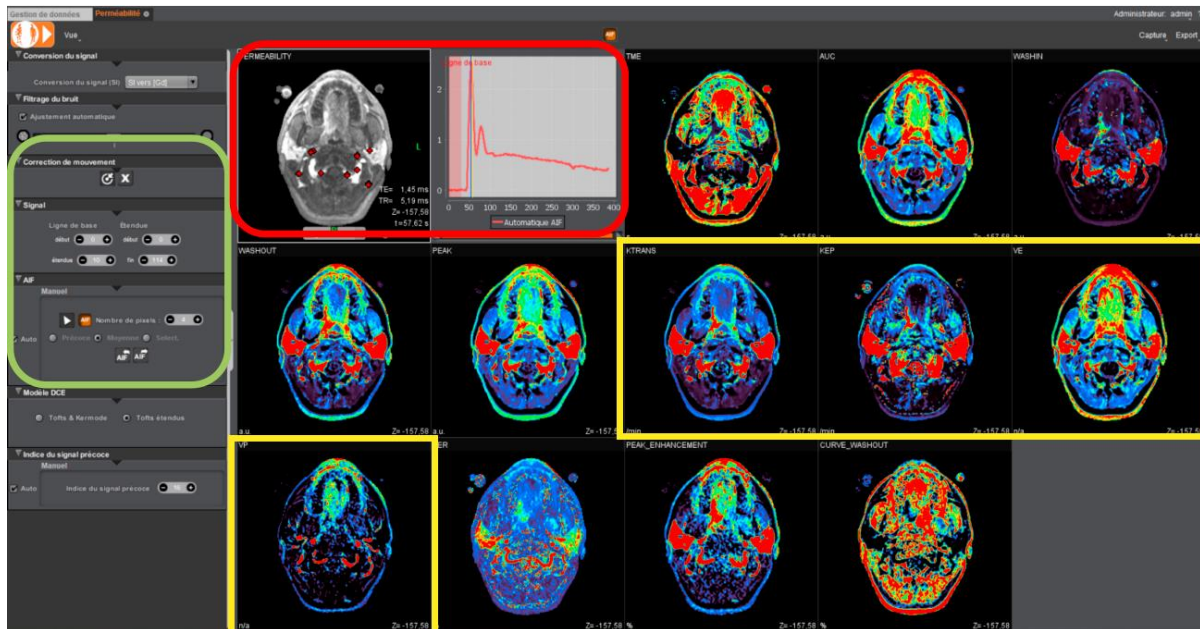


FIGURE 3. Interface "Perméabilité MR" d'Olea Sphere. Exemple pour un patient avec la méthode AIFaMc+. La partie verte présente la région de sélection des options de mesure de l'AIF (notamment automatique / manuelle, sans / avec correction de mouvement). La partie rouge présente une partie des voxels choisis pour mesure de l'AIF (ici sélectionnés en mode automatique) et la courbe AIF moyenne. La partie jaune présente les cartes paramétriques calculées, K^{trans} , V_e , k_{ep} , et v_p .

La Fig.4 montre la sélection de voxels et les courbes d'AIF obtenues selon quatre méthodes d'AIF. La méthode AIFa (jusqu'au 50 points) a beaucoup plus de points sélectionnés que la méthode AIFm (4 voxels). Les voxels sélectionnés automatiquement sont basés sur l'intensité du signal la plus forte. La courbe d'AIFa est calculée comme la moyenne des valeurs de ces voxels. La méthode AIFm sélectionne manuellement quatre voxels adjacents (choisis dans les grandes artères ORL). En comparant les résultats de la correction du mouvement, l'effet n'est pas très visible pour cet exemple de patient, bien qu'il soit présent. Toutefois, pour certains patients présentant des mouvements importants dans leurs images d'acquisition DCE-

IRM, la correction du mouvement a un impact bien plus significatif sur la courbe d'AIF.

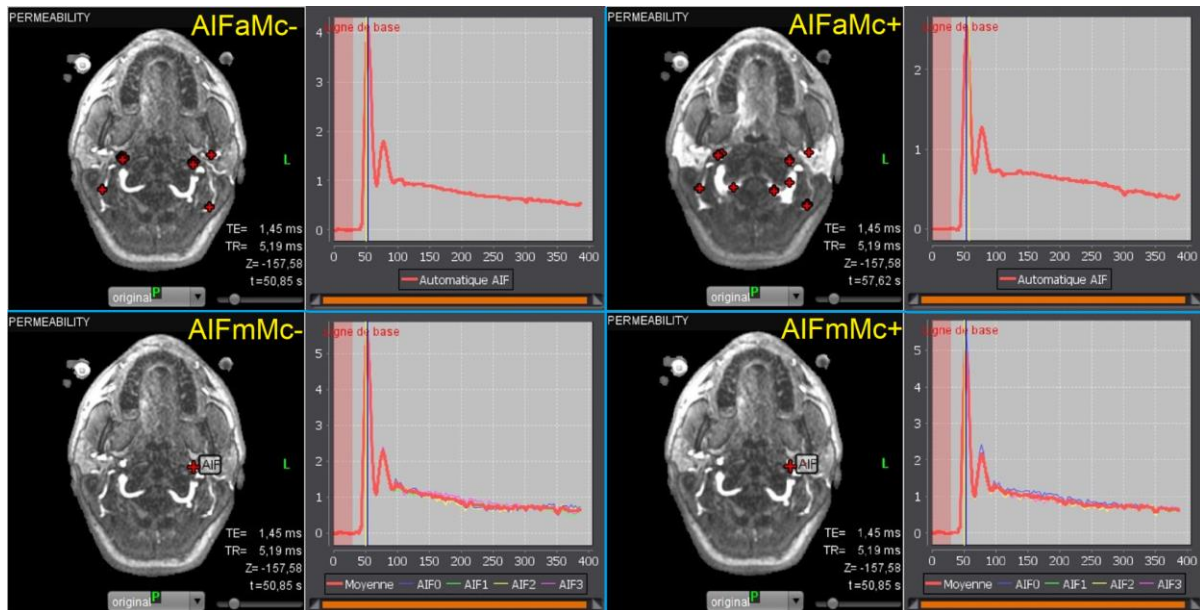


FIGURE 4. La sélection de voxels et les courbes d'AIF correspondantes pour les quatre méthodes d'AIF montrent les différences dans les points choisis ainsi que les variations des valeurs pic des courbes d'AIF.

Deuxième étape : nous avons choisi de caractériser les courbes d'AIF par leur amplitude, c'est-à-dire le pic de concentration au premier passage de l'agent de contraste (Fig.5).

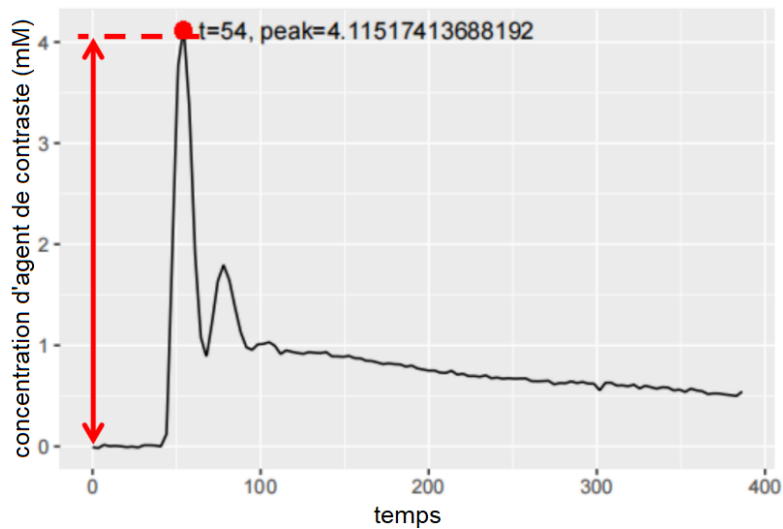


FIGURE 5. Exemple de courbe d'AIF exportée avec indication de valeur pic au premier passage de l'AC, ce pic survient à 54 secondes.

Troisième étape : les contourages des VOI ont été réalisés manuellement par Dr. F. Bidault, un radiologue avec plusieurs années d'expérience, pour la tumeur, pour le muscle, pour les ganglions sur les images acquises en 8 coupes de DCE-IRM. Les VOI étaient sauvegardés et appliqués aux cartes paramétriques calculées afin de pouvoir relever et comparer les valeurs des paramètres pharmacocinétiques quantitatifs (K^{trans} , v_e , k_{ep} et v_p) pour les deux tissus.

Dans la première étude de thèse, nous nous sommes concentrés sur l'impact des différents types d'AIF sur les paramètres pharmacocinétiques de DCE-IRM, en contourant uniquement les VOI de la tumeur ORL et du masséter (Fig. 6). Dans la deuxième étude, nous avons ajouté les VOI de Longus Capitis (LC) et Levator Scapulae (LS) (Fig.7). Dans la troisième phase, l'objectif principal était d'analyser les ganglions lymphatiques ORL et les métastases lymphatiques. Ainsi, les VOI ganglionnaires lymphatiques ont été contourés (Fig.8).

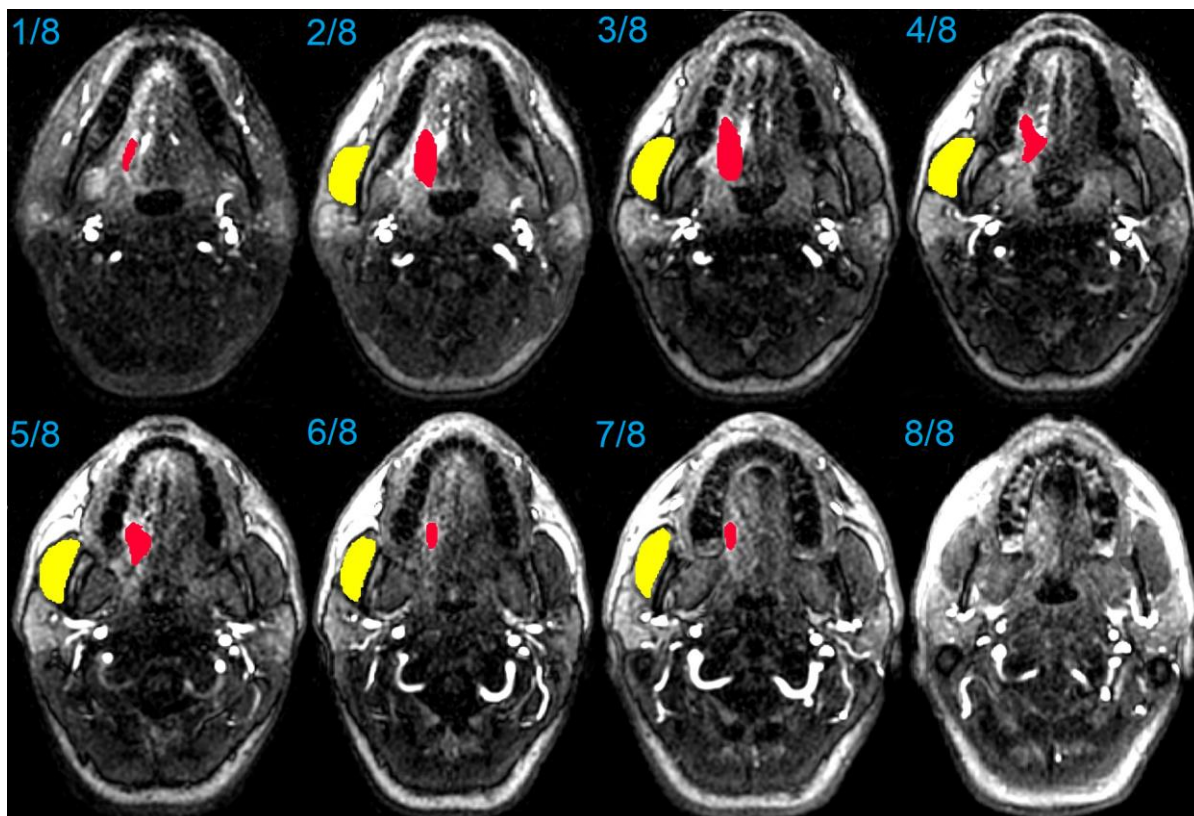


FIGURE 6. Exemple de VOI contourés sur les coupes axiales DCE-IRM de la région ORL pour un patient, en affichant VOI tumoral (rouge, volume = 5,85 cc) et VOI musculaire (jaune, volume = 12,24 cc), pendant la première phase d'étude.

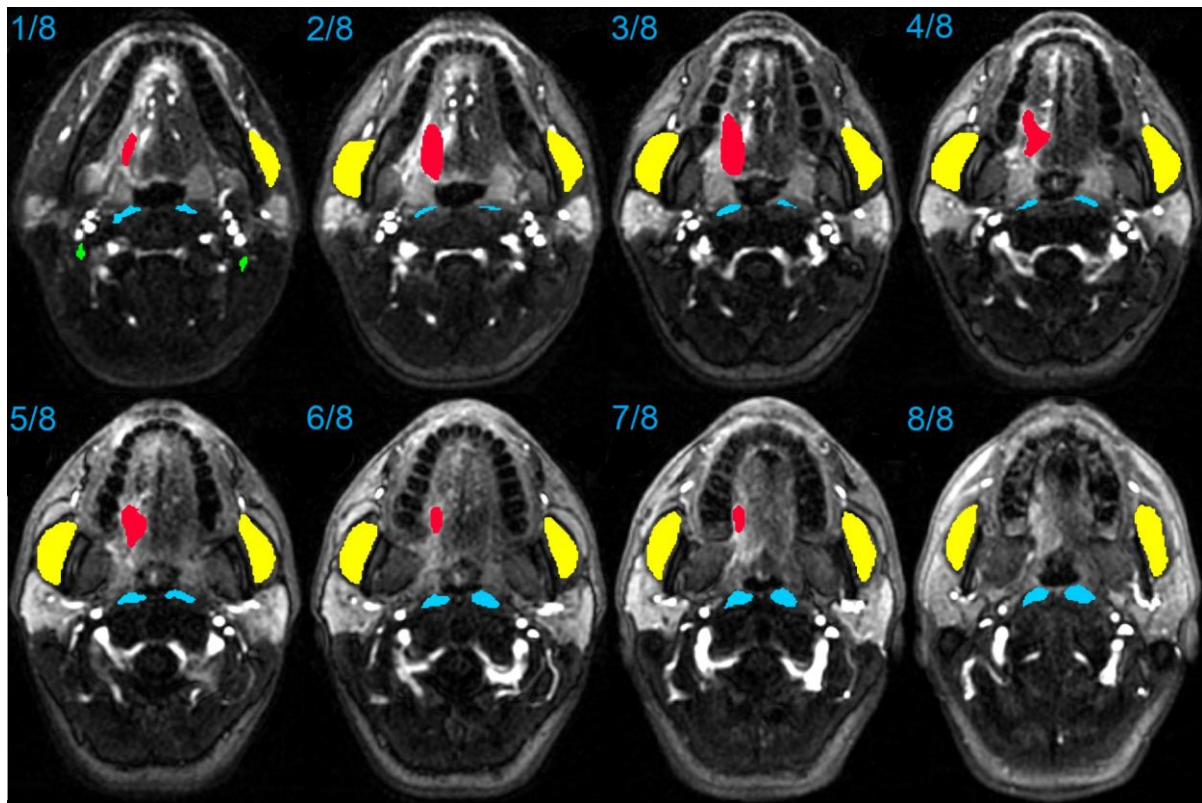


FIGURE 7. Exemple de VOI contourés sur les coupes axiales DCE-IRM de la région ORL pour un patient, en affichant VOI tumoral (rouge, volume = 5,85 cc), VOI de masséter de deux côté (jaune, volume = 13,82 cc [gauche] et 13,94 cc [droite]), VOI de LC de deux côté (bleu, volume = 2,21 cc [gauche] et 2,15 cc [droite]), et VOI de LS de deux côté (vert, volume = 0,10 cc [gauche] et 0,11 cc [droite]), pendant la deuxième étude.

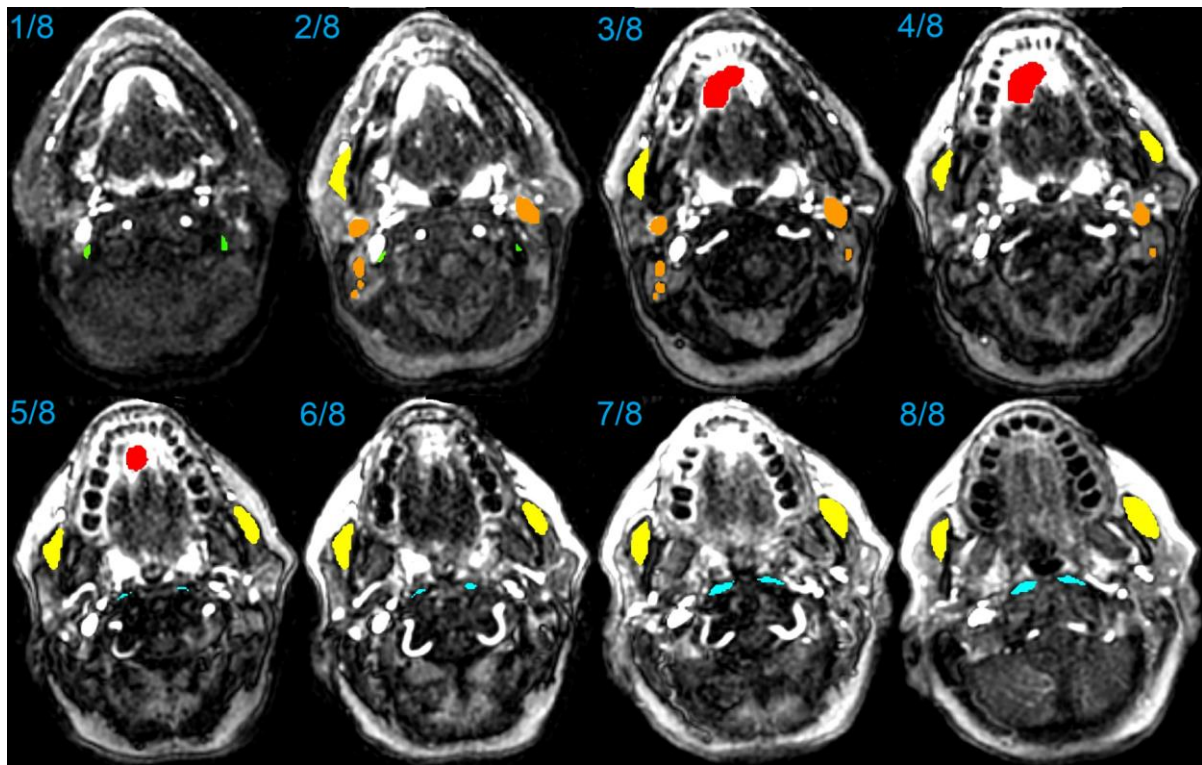


FIGURE 8. Exemple de VOI contourés sur les coupes axiales DCE-IRM de la région ORL pour un patient, en affichant VOI tumoral (rouge, volume = 2,67 cc), VOI de masséter de deux côté (jaune, volume = 3,35 cc [gauche] et 4,07 cc [droite]), VOI de LC de deux côté (bleu, volume = 0,39 cc [gauche] et 0,47 cc [droite]), VOI de LS de deux côté (vert, volume = 0,12 cc [gauche] et 0,12 cc [droite]), VOI des 6 ganglions lymphatiques dans différents groupes lymphatiques (tous en orange, volume[Node1] = 0,55 cc, volume[Node2] = 0,31 cc, volume[Node3] = 0,13 cc, volume[Node4] = 0,09 cc, volume[Node5] = 1,28 cc, volume[Node6] = 0,13 cc, respectivement), pendant la troisième phase d'étude.

2.2.2 TEP

Etant donné que les paramètres métaboliques TEP statiques ne sont pas influencés par l'AIF, il n'est pas nécessaire de prendre en compte la sélection de l'AIF. Les VOI de TEP-FDG étaient contourés directement dans Olea Sphere, incluant la tumeur ORL,

trois types de muscles, ainsi que les ganglions lymphatiques ORL. Cependant, comme les images TEP sont destinées à montrer la fixation du FDG, leur résolution n'est pas très élevée et une structure anatomique normale peut ne pas fixer significativement le FDG. Les images par séquence T2 "Ax T2 ganglions" étaient donc superposées aux images TEP pour bien réaliser précisément tous les VOI TEP et contourer les structures.

L'acquisition de TEP offre un FOV plus large, avec des images TEP comprenant 349 coupes, chacune de 2,8 mm d'épaisseur. Cela permet de disposer d'un FOV suffisant pour identifier autant de ganglions lymphatiques que possible présentant une haute fixation de FDG, ainsi que pour contourner les muscles ORL de manière plus complète.

La Fig.9 montre les VOI de la tumeur ORL et des trois muscles (MST, LC et LS) de deux côtés sur les images TEP-FDG.

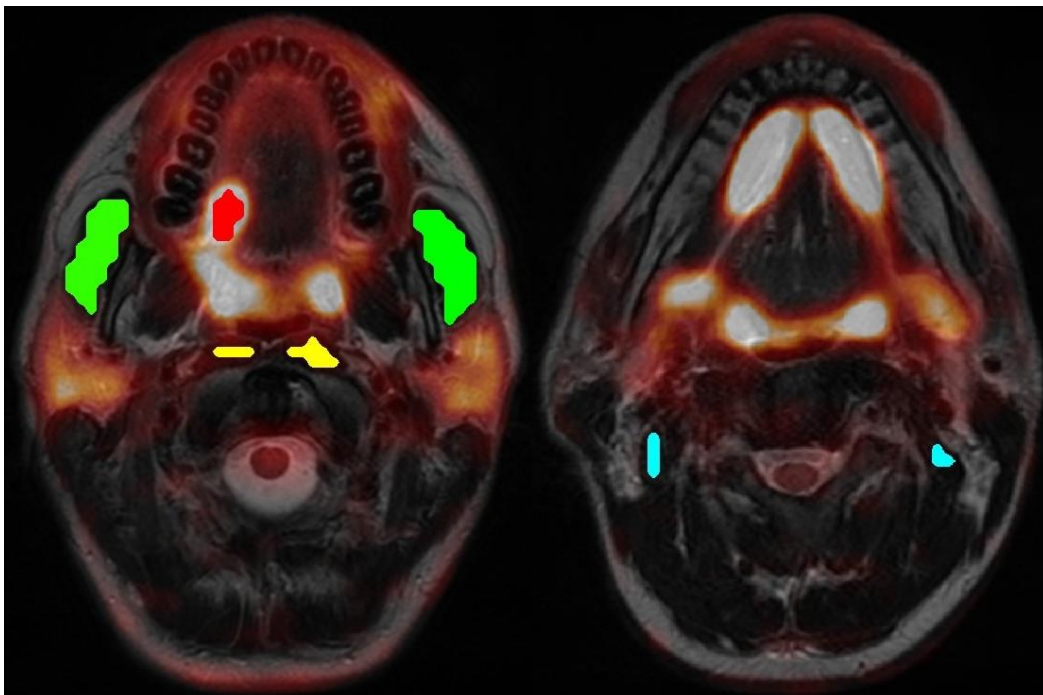


FIGURE 9. Exemple de VOI de la tumeur ORL (rouge) et de trois types de muscle ORL : MST (vert), LC (jaune) et LS (bleu), à deux niveaux de coupe axiale d'un même patient, VOI

correspondant utilisés pour les images TEP-FDG superposée. Les VOI TEP-FDG ont été délimités à l'aide des images T2w haute résolution sous-jacentes.

La Fig.10 montre les VOI des ganglions lymphatiques sur les images TEP en axial. Il s'agit de TEP "whole-body", les VOI ganglionnaires se situent dans toute la région ORL. Les figures présentées dans Fig.10 sont les coupes représentatives, montrant des ganglions et des adénopathies.

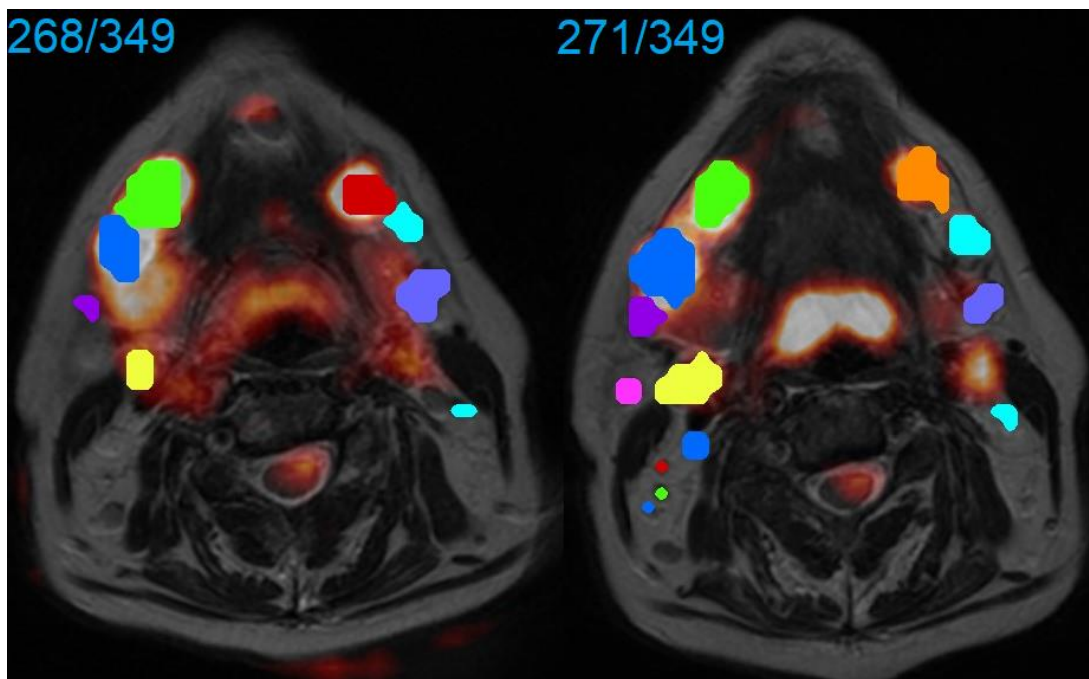


FIGURE 10. Exemple de VOI définis sur deux coupes axiales TEP (coupe 268/349 et coupe 271/349) à l'aide d'images T2w haute résolution, de la région ORL pour un patient, en affichant les VOI ganglionnaires, pendant la troisième phase d'étude.

Tous les VOI de TEP réalisés par Olea seront ensuite importés dans 3D Slicer pour les analyses quantitatives. Dans l'interface de travail, les VOI peuvent être visualisés

en trois dimensions. Grâce au module de quantification, les paramètres quantitatifs métaboliques de TEP peuvent être calculés, qui seront finalement regroupés dans un tableau récapitulatif (Fig.11).

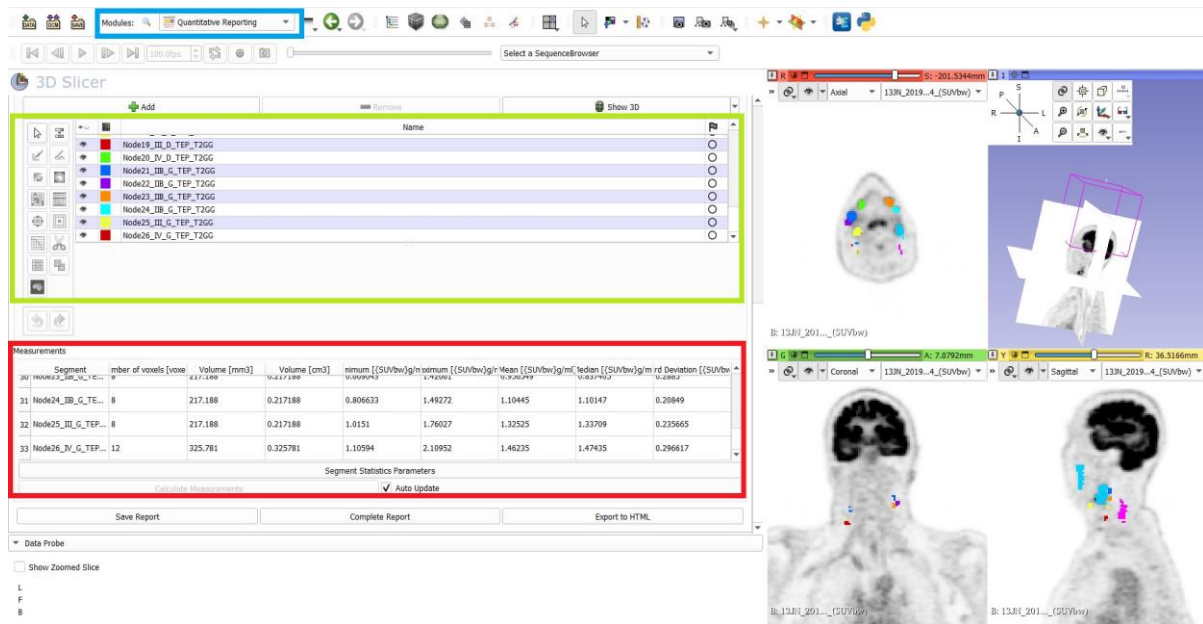


FIGURE 11. Section de calcul des paramètres TEP dans 3D Slicer. Le module de quantification “Quantification Reporting” a été sélectionné (encadré en bleu). A gauche, la segmentation des VOI importés pour le calcul (encadré en vert), et un tableau des paramètres calculés est généré automatiquement, incluant les informations de la taille (volume, voxel) et les paramètres SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{median} , et écart-type de SUV) de chaque voxel. Dans cet exemple d'un patient, ses paramètres TEP d'un VOI tumoral, de trois types de VOI musculaires de deux côtés, et 26 VOI ganglionnaires ont été calculés. A droite, l'image TEP et la visualisation 3D des VOI sont affichées, permettant une représentation visuelle intuitive de toutes les structures pathologiques et tous les VOI.

2.2.3 DWI / IVIM-DWI

Pour le calcul des cartes de paramètres et le contourage des VOI, l'analyse des

données DWI / IVIM-DWI a été réalisée aussi avec le Olea Sphere. L'objectif est de créer des cartes paramétriques de monoexponentielle DWI (ADC) et biexponentielle IVIM-DWI (D , D^* , f). Le mode "multi-b" est utilisé au calcul des cartes de paramètres de diffusion ; en sélectionnant différentes valeurs de b , nous pouvons générer séparément les cartes paramétriques pour la DWI ou l'IVIM-DWI. Ce module contient également le réglage d'ajustement automatique ainsi que la correction des mouvements.

La méthode de traitement d'image DWI(IVIM-DWI) comprenait trois étapes :

Première étape : création des VOI ganglionnaires sur les images pondérées en diffusion. Pour noter la concordance par ganglion des VOI DCE-IRM, TEP (T2), et DWI (IVIM-DWI) était vérifiée.

Deuxième étape : création des cartes paramétriques ADC à l'aide de la sélection différentes valeurs de b , pour monoexponentielle DWI et biexponentielle IVIM-DWI. (Fig.12 et Fig.13), application des volumes créés sur la carte et enfin d'extraire les paramètres de diffusion quantitatifs (ADC, D , D^* et f). Lorsqu'il s'agissait de la diffusion classique, la valeur de b inférieure était 200 pour éviter de voir le signal de perfusion. Fig.12 et Fig.13 présentent l'environnement du module "multi-b" : à gauche, le réglage automatique et la sélection de la méthode de calcul mono-exponentiel et biexponentiel en utilisant différentes valeurs de b . À droite, les différentes séries d'images clés avec le sélecteur de valeur de b pour calculer les cartes dérivées et les courbes brutes.

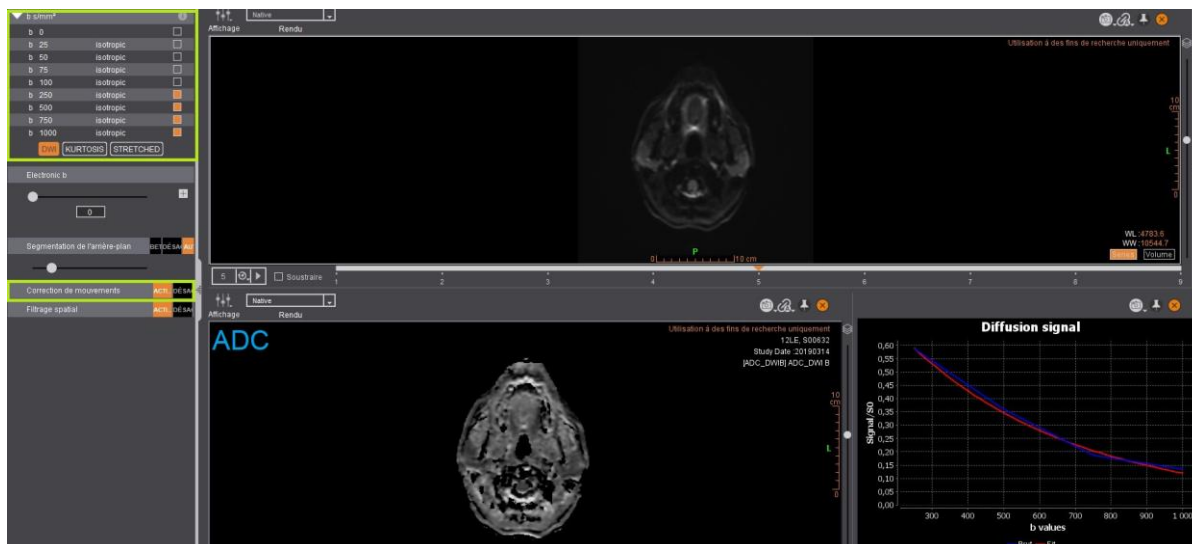


FIGURE 12. Environnement de calcul de la carte ADC de DWI, avec la correction du mouvement, en utilisant les valeurs de $b = 250 ; 500 ; 750 ;$ et $1000 \text{ (s/mm}^2\text{)}$.



FIGURE 13. Environnement de calcul de la carte de D, D^* et f de IVIM-DWI, avec la correction du mouvement, en utilisant les valeurs de $b = 0 ; 25 ; 50 ; 75 ; 100 ; 250 ; 500 ; 750 ;$ et $1000 \text{ (s/mm}^2\text{)}$.

Troisième étape : appliquer les VOI créés sur chaque carte paramétrique, en fusionnant les cartes de paramétriques calculées avec les VOI, il est possible de

déterminer les paramètres de diffusion des ganglions lymphatiques d'intérêt (Fig.14).

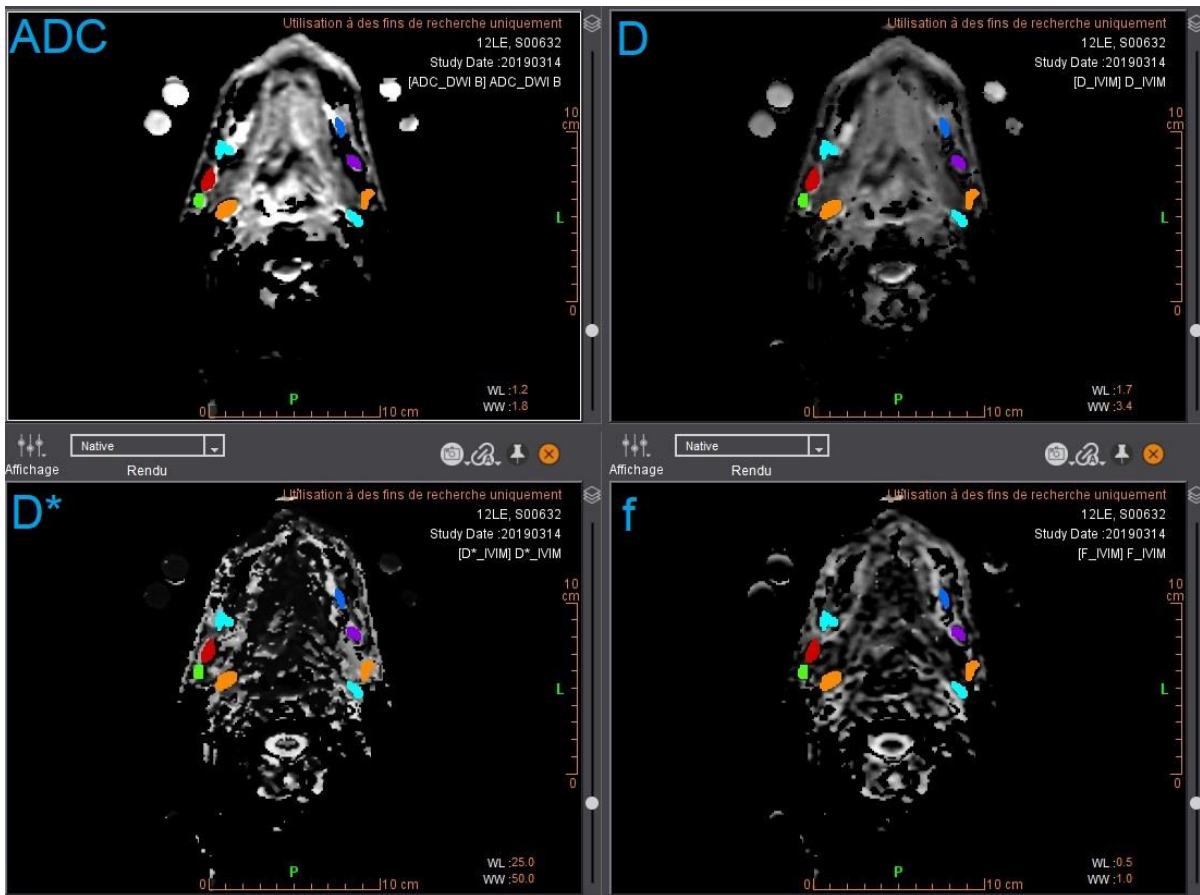


FIGURE 14. Exemple de cartes paramétriques de diffusion pour un patient, où toutes les cartes paramétriques sont sur une même coupe d'image (8/33). Les VOI de ganglions sont superposés sur les cartes calculées, permettant ainsi d'extraire les paramètres dans les zones des VOI.

3 Statistiques

3.1 Langage R et R studio

Le langage R est un outil d'analyse statistique, largement utilisé dans le domaine de l'imagerie médicale et bioinformatique. Le langage R dispose de fonctions de

traitements et d'analyses de données et d'images médicales, et peut produire les images telles que des boxplots, des matrices de corrélation, des histogrammes, des Heatmap, etc. R Studio est un environnement de développement intégré basé sur le langage R. Il fournit une interface permettant la programmation, l'analyse des données et la création graphique dans le langage R.

3.2 Tests statistiques et principes théoriques

3.2.1 Test de Friedman

Le test de Friedman est une méthode statistique non paramétrique utilisée pour comparer trois groupes ou plus de données appariées, en particulier lorsque les mesures sont répétées ou proviennent de groupes dépendants. Ce test repose sur le classement (ou les rangs) des données, ce qui le rend indépendant de la distribution normale et adapté aux données asymétriques ou discrètes. Il est particulièrement utile lorsque l'objectif est d'évaluer les différences de tendances centrales entre plusieurs groupes.

Le test de Friedman est une méthode non paramétrique basée sur les classements. Son idée de base est de trier chaque groupe d'observations par taille et de calculer la somme des classements de chaque groupe. En supposant que les sommes des classements de ces groupes appariés étaient similaires, aucune différence significative n'a été prise en compte entre les groupes. Si la différence de classement est significative, cela signifie qu'au moins un groupe a une tendance centrale différente de celle des autres groupes. Les hypothèses testées par Friedman incluent :

Hypothèse nulle (H_0) : Les tendances centrales des groupes sont similaires, c'est-à-

dire qu'il n'y a pas de différence significative entre eux. Et hypothèse alternative (H_1) : au moins un groupe présente une tendance centrale différente des autres.

Le résultat du test de Friedman comprend une valeur p . La valeur p est faible (généralement $< 0,05$) : il existe une différence significative entre au moins deux groupes, ce qui signifie qu'au moins un des groupes diffère en tendance centrale des autres. La valeur p est élevée (généralement $\geq 0,05$) : aucune différence significative entre les groupes n'est détectée, suggérant que leurs distributions sont similaires.

Si une différence significative est observée, il est souvent nécessaire d'effectuer des tests post-hoc (comme le test de Wilcoxon) pour identifier les groupes spécifiques présentant des différences.

3.2.2 Test non paramétrique de Wilcoxon

Le test de Wilcoxon est un test statistique non paramétrique conçu pour comparer deux ensembles de données appariées ou dépendantes, et il est particulièrement utile lorsque les données ne suivent pas une distribution normale. Ce test est basé sur le classement des différences entre les paires, ce qui le rend adapté pour des données ordinales ou lorsque les conditions de normalité ne sont pas respectées. Il est utilisé pour tester s'il existe une différence significative entre les valeurs médianes de deux échantillons dépendants. Le test de Wilcoxon pour échantillons appariés, utilisé pour comparer deux échantillons dépendants.

Les hypothèses du test de Wilcoxon pour échantillons appariés sont les suivantes :
Hypothèse nulle (H_0) : Les médianes des deux échantillons sont égales, ce qui signifie qu'il n'y a pas de différence significative entre les échantillons. Hypothèse alternative

(H_1) : Les médianes des deux échantillons sont différentes. L'interprétation des résultats est basée sur la valeur p obtenue par le test : la valeur p faible (généralement $< 0,05$) : cela signifie qu'il y a une différence statistiquement significative entre les échantillons, et l'on rejette donc l'hypothèse nulle. La valeur p élevée (généralement $\geq 0,05$) : cela indique qu'aucune différence significative n'est détectée entre les échantillons, et on ne rejette pas l'hypothèse nulle.

Le test de Wilcoxon est particulièrement utile en imagerie médicale pour évaluer les différences entre deux ensembles de données appariées. Voici des exemples d'applications courantes : l'évaluation de la performance de deux techniques d'imagerie : par exemple, comparer la précision diagnostique ou la qualité d'image entre deux modalités d'imagerie pour un même groupe de patients. Le test de Wilcoxon permet de vérifier si l'une des méthodes produit des images de qualité significativement différente de l'autre.

3.2.3 Correction de Benjamini Hochberg (BH)

Lorsque l'on effectue de nombreux tests statistiques, chaque test a une certaine probabilité de donner un résultat significatif par hasard, même en l'absence de différence réelle. La correction de Benjamini-Hochberg vise à contrôler ce taux de fausses découvertes en ajustant les seuils de significativité de manière moins conservatrice que d'autres méthodes (comme la correction de Bonferroni), ce qui permet de détecter davantage de véritables différences.

De plus, dans le contexte de la mammographie, la correction de Benjamini Hochberg peut être utilisée pour évaluer la performance comparative de différentes méthodes de

détection du cancer. Elle aide à contrôler le taux d'erreur de découverte fausse lors de l'analyse de données provenant de plusieurs essais cliniques indépendants.

3.2.4 Test de Spearman et Corrélation de Spearman

Le test de Spearman, ou "corrélation de Spearman", est une méthode statistique non paramétrique qui mesure la force et la direction d'une association monotone entre deux variables. Contrairement à la corrélation de Pearson, qui nécessite que les données soient linéaires et suivent une distribution normale, le test de Spearman ne fait aucune hypothèse sur la distribution des données, ce qui le rend plus robuste et particulièrement adapté aux données ordinales, asymétriques ou présentant des valeurs extrêmes.

Valeur du coefficient de corrélation r : La valeur de Spearman r se situe entre -1 et +1. Une valeur de 0 indique l'absence de corrélation, une valeur de 1 une corrélation parfaitement positive (les valeurs augmentent ensemble), et une valeur de -1 une corrélation parfaitement négative (une variable augmente tandis que l'autre diminue).

La corrélation de Spearman est largement utilisée en imagerie médicale pour évaluer les associations entre différentes mesures ou entre des données d'imagerie et des paramètres cliniques. Le test de Spearman est souvent utilisé pour évaluer la relation entre deux types d'imagerie pour des paramètres mesurés dans les deux modalités. La corrélation de Spearman permet de vérifier si les résultats sont associés sans supposer de linéarité parfaite.

3.3 Analyse statistique de chaque étude

Première étude de thèse : Influence de différentes méthodes de mesure de l'AIF sur les paramètres quantitatifs de DCE-IRM dans le cancer ORL.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de R version 4.0.4. Les résultats ont été présentés sous forme de valeurs moyennes avec écart type (tableau), de valeurs médianes, de premier et troisième quartiles (boxplots). Pour les 4 méthodes de mesure de l'AIF, nous avons d'abord effectué un test de Friedman non paramétrique pour les comparaisons multiples d'échantillons dépendants. Nous avons ensuite effectué des tests non paramétriques de Wilcoxon sur échantillons appariés (AIFaMc- vs. AIFaMc+, AIFmMc- vs. AIFmMc+, AIFaMc- vs. AIFmMc-, AIFaMc+ vs. AIFmMc+), sans et avec correction de Benjamini Hochberg (BH) pour les tests multiples, afin de comparer les valeurs de pic de l'AIF et les valeurs des paramètres quantitatifs (K^{trans} , v_e , k_{ep} , v_p) pour la tumeur, le muscle et les ratios tumeur/muscle. Les comparaisons croisées (AIFaMc+ vs. AIFmMc- ; AIFaMc- vs. AIFmMc+) n'étaient pas prises en compte dans notre plan d'étude de comparaison par paires car ces conditions combinaient la variation de deux conditions expérimentales. Une valeur $p \leq 0,05$ a été considérée comme le seuil de différence significative.

Deuxième étude de thèse : Le muscle comme tissu de référence pour la DCE-IRM dans le HNSCC : vers une validation par une approche multiparamétrique TEP- $[^{18}F]$ FDG/IRM.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de R version 4.0.4 (R Core Team (2021)).
R : Un langage et un environnement pour le calcul statistique. R Foundation for

Statistical Computing, Vienne, Autriche. URL <https://www.R-project.org/>). Les résultats ont été présentés sous forme de valeurs moyennes avec des écarts types, sous forme de boxplots (minimum, maximum, médiane, premier et troisième quartiles) et de nuages de points avec des lignes de régression non linéaires générées par la fonction R « lines (lowess) ». Pour comparer les valeurs mesurées dans les différents VOI musculaires, nous avons d'abord effectué un test de Friedman non paramétrique pour des comparaisons multiples d'échantillons dépendants. Nous avons ensuite effectué des tests non paramétriques de Wilcoxon sur échantillons appariés, sans et avec correction Benjamini Hochberg (BH) pour plusieurs tests, afin de comparer les valeurs des paramètres quantitatifs $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$, V_e_{mean} , $k_{\text{ep}_{\text{mean}}}$, SUV_{max} et SUV_{mean} . La valeur $p \leq 0,05$ a été considérée comme le seuil d'une différence significative.

Des tests de Spearman ont été réalisés pour analyser les corrélations entre les paires de tous les paramètres pour les différents VOI musculaires et pour les tumeurs en utilisant soit les valeurs absolues de PKP, soit TMR_PKP. Pour ces analyses de corrélation, les cartes K^{trans} , v_e , k_{ep} ont été calculées en utilisant soit AIFmMc+ soit AIFaMc+. Les corrélations ont été qualifiées selon Mukaka et al. (4) : $0 \leq \text{abs}(r) < 0,3$, corrélation négligeable ; $0,3 \leq \text{abs}(r) < 0,5$, faible corrélation ; $0,5 \leq \text{abs}(r) < 0,7$, corrélation modérée ; $0,7 \leq \text{abs}(r) < 0,9$, forte corrélation ; $0,9 \leq \text{abs}(r) < 1$, très forte corrélation. Les corrélations non significatives avec $\text{abs}(r) > 0,3$ ont été qualifiées de tendances à une faible corrélation.

Troisième étude de thèse : Classification ganglionnaire lymphatique ORL dans le HNSCC par la multiparamétrique TEP-[¹⁸F]FDG/IRM

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de R version 4.0.4 (R Core Team (2021)).

R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Pour représenter les populations de ganglions lymphatiques analysées selon différentes techniques de TEP/IRM, les flowcharts ont été construits. Les résultats ont été présentés sous forme de valeurs moyennes avec des écarts types, sous la forme de boxplots (minimum, maximum, médiane, premier et troisième quartiles) et de nuages de points, afin d'afficher la distribution des ganglions lymphatiques pour chaque technique d'IRM.

La courbe ROC (Receiver operating characteristic), représentait graphique montrant le couple sensibilité et spécificité 1 à différents réglages de seuil. L'AUC (Area Under the Curve, aire sous la courbe), était utilisée pour mesurer la performance des paramètres d'imagerie. Plus la valeur de l'AUC était élevée, meilleures étaient les performances diagnostiques. Les indices de Youden ont également été calculés simultanément avec la courbe ROC, pour déterminer la valeur seuil de la variable pour maximiser l'indice (de Youden) et ainsi obtenir le meilleur couple sensibilité et spécificité.

Afin de diagnostiquer les performances de chaque paramètre, tout en utilisant la courbe ROC, nous avons également utilisé Wilcoxon pour comparer chaque paramètre ganglionnaire entre de ganglion lymphatique négative et ganglion lymphatique positive au niveau de l'histopathologie.

Pour les ganglions ayant été explorés avec toutes les modalités d'imagerie un heatmap a été réalisé. Le Heatmap est un outil de visualisation de données qui peut par exemple afficher la corrélation entre les données via des changements de couleur, il représente la corrélation entre les données à travers la profondeur de la couleur, rendant les similitudes et les différences entre les données claires en un coup d'œil.

La couleur passe passait ici du bleu (corrélation négative) au rouge (corrélation positive). Plus la valeur est proche de 1 ou -1, plus la corrélation était forte.

4. Références

1. Sas N, Loriane W, Billoux T, Cachin F, Dedieu V. Caractérisation d'une méthode de segmentation adaptative en TEP avec l'algorithme de reconstruction itératif bayésien Q.Clear™ et comparaison avec OSEM. *Médecine Nucléaire*. 2019;43(2):215–216. doi: 10.1016/j.mednuc.2019.01.121.
2. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012;30(9):1323–1341. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.
3. Mouridsen K, Christensen S, Gyldensted L, Østergaard L. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magn Reson Med*. 2006;55(3):524–531. doi: 10.1002/mrm.20759.
4. Mukaka MM. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. .

Chapitre 4

Influence des différentes méthodes de mesure d'AIF sur les paramètres quantitatifs de la DCE-IRM dans le cancer ORL.

Ce travail exposé dans ce chapitre a été publié et comporte la référence PubMed :

Dong W, Volk A, Djaroum M, et al. Influence of Different Measurement Methods of Arterial Input Function on Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI Parameters in Head and Neck Cancer. *Magnetic Resonance Imaging*. 2022;jmri.28486. doi: 10.1002/jmri.28486.

1. Introduction

Le cancer de la tête et du cou (cancer ORL) est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde, avec 890 000 nouveaux cas et 450 000 décès en 2018.(1) Le principal type histologique des tumeurs du cancer ORL est le carcinome épidermoïde (HNSCC). Selon le rapport d'estimation de l'incidence et de la mortalité mondiales du cancer (GLOBOCAN) 2018, Johnson et al. ont constaté que l'incidence du cancer ORL continue d'augmenter et devrait croître de 30 %, avec 1,08 million de nouveaux cas annuels d'ici 2030.(1)

L'imagerie médicale complète l'examen physique et joue un rôle important dans le

classement des tumeurs et le choix du traitement (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers Version 2.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf). Plusieurs modalités d'imagerie fonctionnelle ont été développées pour évaluer et prédire la réponse au traitement, parmi lesquelles l'IRM dynamique avec contraste (DCE-IRM).(2,3)

La DCE-IRM est une technique d'imagerie fonctionnelle minimalement invasive basée sur l'acquisition dynamique à haute résolution temporelle d'images pondérées en T1 pour suivre le changement de signal au cours du passage de l'agent de contraste (CA : contrast agent) dans le système vasculaire et les tissus, typiquement un chélate de gadolinium injecté par voie intraveineuse. La DCE-IRM permet de caractériser la microvascularisation tissulaire. L'analyse de l'évolution temporelle du signal à l'aide de la modélisation pharmacocinétique, en général le modèle de Tofts étendu, fournit des cartes quantitatives de paramètres pharmacocinétiques (PKP) : constante de transfert volumique entre le plasma sanguin et l'espace extracellulaire extravasculaire (EES) K^{trans} (min^{-1}), volume fractionnel de l'EES v_e (sans dimension ou en %), constante de transfert entre l'EES et le plasma sanguin k_{ep} (min^{-1}), et volume plasmatique fractionnel v_p (sans dimension ou en %).(4–6)

La DCE-IRM quantitative nécessite une fonction d'entrée artérielle (AIF) décrivant la concentration du CA dans le compartiment vasculaire en fonction du temps. Cette AIF influence les valeurs des PKP. Il existe plusieurs méthodes pour mesurer une AIF, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Une AIF individuelle est une AIF extraite des images de chaque patient, tandis qu'une AIF de population est une moyenne des AIF mesurées chez un groupe de patients, appliquée ensuite au patient individuel.

<https://www.rsna.org/research/quantitative-imaging-biomarkers-alliance>)

recommande de mesurer l'AIF individuellement chaque fois que possible. Mesurer une AIF individuelle n'est pas simple, cela dépend de la séquence d'acquisition, du post-traitement des images, ainsi que de la localisation et du nombre de voxels utilisés pour la mesure de l'AIF.(6)

Les mesures individuelles de l'AIF peuvent être automatiques ou manuelles.(6)

Des études précédentes en DCE-IRM en oncologie ont comparé différents types d'AIF et leurs effets sur les PKP, principalement dans le domaine de l'IRM prostatique.(7–9) Par exemple, Ziayee et al. ont comparé l'AIF individuelle manuelle, l'AIF automatique individuelle, et l'AIF moyenne de population pour la DCE-IRM prostatique.(7) Sanz-Requena et al. ont comparé une AIF automatique basée sur l'analyse en composantes principales (PCA ; principal component analysis), une AIF manuelle, et une AIF moyenne de population pour des examens DCE-IRM de la prostate incluant des tumeurs et des contrôles.(8) Meng et al. ont comparé l'AIF individuelle manuelle, l'AIF moyenne de population la plus utilisée, et l'AIF moyenne de population à double exponentielle pour le cancer de la prostate.(9) Par ailleurs, dans le domaine des maladies artérielles périphériques, Li et al. ont comparé des AIF obtenues par différentes méthodes automatiques et manuelles au niveau des muscles du mollet, sans toutefois prendre en compte les PKP obtenus.(10)

Dans le domaine du cancer de la tête et du cou, l'AIF est souvent mesurée manuellement dans les gros vaisseaux sanguins cervicaux à proximité de la tumeur, par exemple les artères carotides sont couramment utilisées.(6,11) Les examens sont généralement effectués avec des coupes axiales, et les effets d'inflow peuvent entraîner une sous-estimation des amplitudes de l'AIF.(12–16) Les auteurs ont

proposé des solutions pour réduire l'effet d'inflow. Yuan et al. ont proposé des méthodes basées sur la courbe concentration-temps des veines pour compenser l'effet d'inflow artériel et réduire les erreurs d'estimation des paramètres cinétiques en DCE-IRM pour la tête et le cou.(16) Han et al. ont proposé de réduire l'effet d'inflow en utilisant la présaturation du flux sanguin situé en amont de la région anatomique imagée.(17)

Dans le domaine des études de la tête et du cou, des chercheurs ont comparé les méthodes d'AIF individuelles et celles basées sur une AIF de population : Onxley et al. ont trouvé des différences significatives entre une AIF individuelle et une AIF moyenne de population.(18) Koopman et al. ont étudié les PKP obtenus avec une AIF provenant de différentes artères cérébrales.(11) De plus, les PKP musculaires ont été comparés en utilisant une AIF manuelle et une AIF moyenne de population.

La sélection de l'AIF manuelle est chronophage et peut être sujette à des variations entre les observateurs. Les logiciels commerciaux comprennent des algorithmes pour la sélection entièrement automatisée = de voxels d'AIF. Cependant, selon la QIBA, "ces derniers nécessitent éventuellement des ajustements", selon l'organe et la séquence (Profil QIBA : DCE MRI Quantification (DCEMRI-Q), https://qibawiki.rsna.org/images/1/12/DCE-MRI_Quantification_Profile_v1.0.pdf).

2. L'objectif

L'objectif de cette étude était d'étudier et de quantifier, à l'aide d'un logiciel commercial, l'influence de la méthode de mesure AIF (entièrement automatique ou manuelle, avec ou sans correction de mouvement) sur les valeurs des PKP quantitatifs en DCE-IRM,

pour le HNSCC ainsi que pour les muscles faciaux, considérés comme des tissus de référence potentiels.

3. Matériels et Méthodes

3.1 Patients et protocole clinique

Cette étude a été réalisée conformément aux Ethical Guidelines of the Declaration of Helsinki, et tous les sujets ont fourni un consentement éclairé par écrit. Elle a été approuvée par le comité national d'évaluation de la recherche biomédicale sur les êtres humains. Les critères d'inclusion étaient des adultes présentant un HNSCC avec une indication pour réaliser une tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), avec une intention de chirurgie ganglionnaire. Les examens étaient réalisés avec un imageur TEP/IRM. Les principaux critères d'exclusion étaient les contre-indications à l'examen TEP-FDG ou à l'IRM.

Ce travail a inclus 34 patients (23 hommes [âge : 63 ± 14 ans], 11 femmes [âge : 67 ± 12 ans]) ayant passé une TEP/IRM entre septembre 2018 et juin 2020. Tous les cancers ORL présentaient des preuves histologiques de HNSCC. Les patients n'avaient subi aucune intervention chirurgicale ni aucun traitement avant l'imagerie.

3.2 Protocole IRM

Les examens ont été réalisés sur un système TEP/IRM de 3 Tesla (Signa™, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA, antenna Head + Neck 40). L'acquisition par DCE-

IRM faisait partie du protocole d'imagerie multimodale comprenant également l'imagerie morphologique, l'imagerie pondérée par diffusion DWI, et la TEP-FDG.

L'examen DCE-IRM a été réalisé avec injection d'acide gadotérique (DOTAREM, Guerbet, Villepinte, France) à une dose de 0,1 mmol/kg 25 secondes après le début de l'acquisition, avec un débit de 2 mL/sec. L'acquisition DCE-IRM était basée sur une séquence d'écho de gradient tridimensionnelle (SPGR) (dénomination industrielle : Liver acquisition with volume acquisition [LAVA]). Les principales caractéristiques de la séquence DCE-IRM étaient : plan de coupe axial ; temps d'écho (TE) = 1,4 msec ; temps de répétition (TR) = 5,2 msec ; angle de bascule = 30° ; nombre de coupes par phase = 8 ; durée d'une phase = 3 secondes ; épaisseur de coupe = 5 mm ; champ de vue (FOV ; field of view) = 26 x 26 cm ; matrice = 160 x 160 pixels ; durée totale = 390 secondes (correspondant à 130 phases), accélération de reconstruction de type ARC (Autocalibrating Reconstruction for Cartesian imaging). Une bande de saturation d'épaisseur de 6 cm était positionnée parallèlement et adjacente au côté inférieur de la région d'acquisition de l'imagerie, afin de compenser l'effet d'inflow.

3.3 Traitement des images

L'analyse des données DCE-IRM a été réalisée à l'aide du logiciel Olea Sphere® (version 3.0.18, Olea Medical Solutions, La Ciotat, France), plus précisément du module " MR Permeability ". Ce logiciel a utilisé le modèle Tofts étendu pour calculer les cartes paramétriques K^{trans} , v_e , k_{ep} et v_p . Les hématocrites ont été fixés à : hématocrite des gros vaisseaux $hct_{LV} = 0,45$, hématocrite des petits vaisseaux $hct_{SV} = 0,25$. Pour l'analyse, les valeurs T1 avant contraste à 3T ont été fixées à $T1_{sang} =$

1650 ms, $T1_{\text{tissue}} = 1400$ ms et DOTAREM $r1$ relaxivity = $3,50$ ($\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). (19–21)

Quatre conditions différentes de sélection AIF ont été réalisées : 1) Sélection automatique des voxels AIF sans correction de mouvement, AIFaMc-, 2) Sélection automatique des voxels AIF avec correction de mouvement, AIFaMc+, 3) Sélection manuelle des voxels AIF sans correction de mouvement, AIFmMc-, 4) Sélection manuelle des voxels AIF avec correction de mouvement, AIFmMc+ (Fig.1).

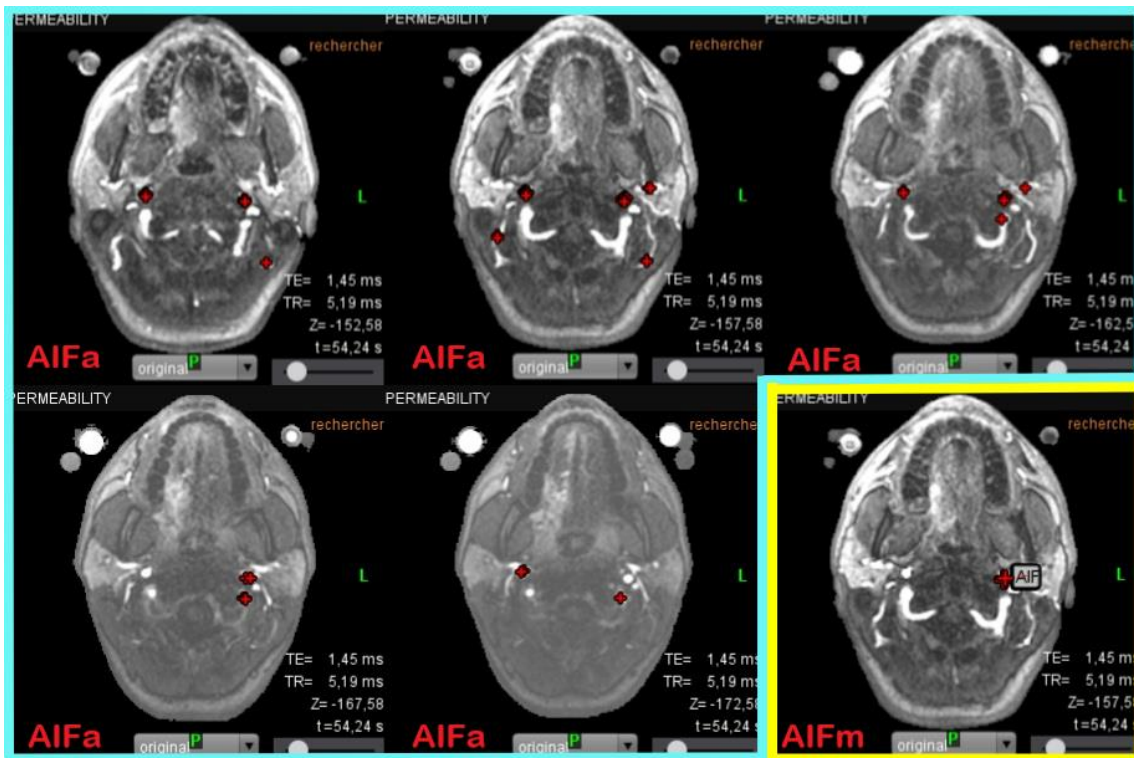


FIGURE 1. Sélection de voxels AIF. Exemple de sélection automatique (bleu) et manuelle (jaune).

Le mode AIF automatique (AIFa) implémenté dans Olea Sphere® était basé sur la méthode décrite par Mouridsen et al. et sélectionnait jusqu'à 50 voxels de l'ensemble du volume imagé (FOV 3D) sans intervention de l'utilisateur. (22) Pour la méthode AIF manuelle (AIFm), 4 voxels ont été sélectionnés sur une seule coupe dans une artère carotide interne (ICA : internal carotid artery) par un radiologue (FB) avec 19 ans

d'expérience en IRM de la tête et du cou. L'emplacement du voxel AIFm a été revérifié par un deuxième radiologue (SA) avec 14 ans d'expérience. La méthode de correction de mouvement implémentée dans le logiciel Olea Sphere® correspondait à un recalage rigide dans le plan d'acquisition de toutes les images DCE-IRM. Les VOI tissulaires ont été délimités manuellement pour la tumeur et pour un muscle masséter sur des images acquises par DCE-IRM. Les VOI ont été enregistrés et appliqués aux cartes paramétriques calculées afin de mesurer les valeurs des paramètres quantitatifs pour les deux tissus (Fig. 2).

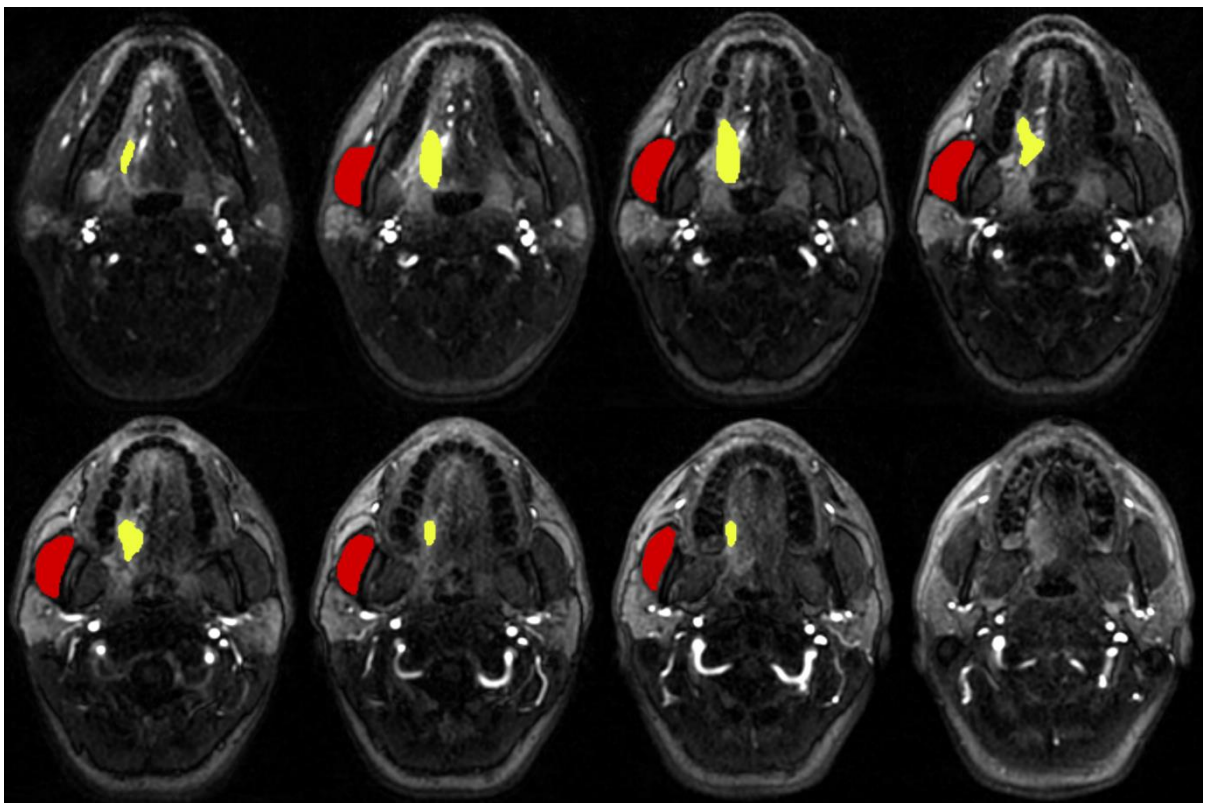


FIGURE 2. Exemple de VOI pour un patient. VOI tumoral (jaune, volume = 5,85 cc, localisation : base de la langue), VOI musculaire (rouge, volume = 12,24 cc, localisation : masséter). Les images représentent, de gauche à droite et de haut en bas, les huit coupes acquises par DCE-IRM, au temps post-injection de 54,24 secondes.

L'AIF a été caractérisée par son amplitude maximale correspondant au pic de concentration au premier passage du CA (Fig. 3).

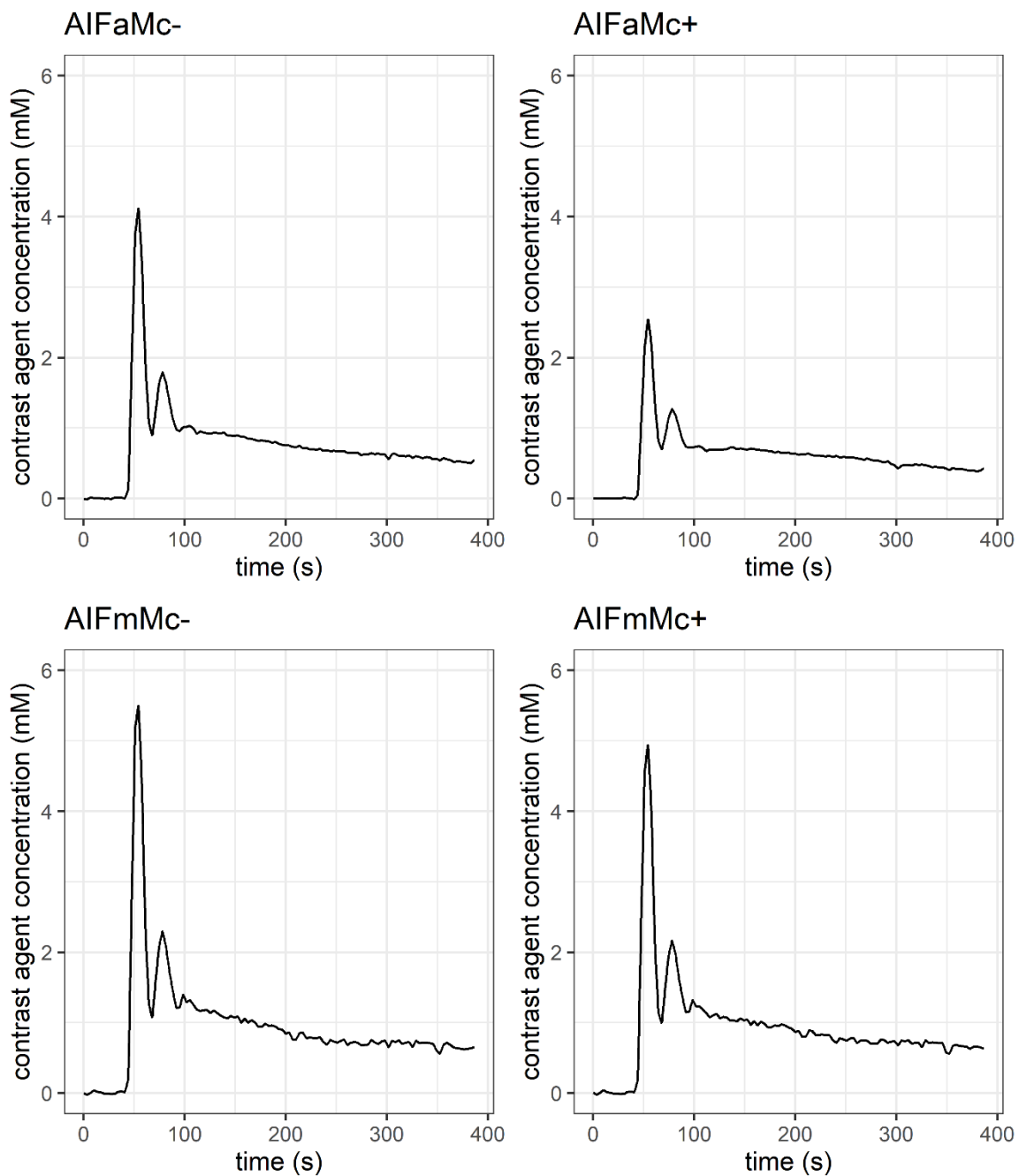


FIGURE 3. Exemple de courbes temporelles de l'AIF à partir de quatre méthodes de mesure de l'AIF pour le même patient. Notez les différences dans les valeurs de pic. Les valeurs de pic pour les quatre méthodes AIF au temps 54 secondes sont les suivantes : pic AIFaMc- = 4,12 mM, pic AIFaMc+ = 2,54 mM, pic AIFmMc- = 5,50 mM, pic AIFmMc+ = 4,94 mM.

3.4 Statistiques

Des critères d'exclusion ont été appliqués aux données des patients afin de mener une analyse sur une population aussi homogène que possible. Les artéfacts (déglutition pendant l'acquisition, artéfacts dentaires), l'absence d'ICA dans le FOV 3D, la tumeur non visible dans le FOV 3D, ou l'absence du muscle masséter dans le FOV 3D ont conduit à l'exclusion. Deux radiologues expérimentés en IRM tête et cou (F.B. 19 ans d'expérience et S.A. 14 ans) sont parvenus à un consensus sur l'application de ces critères d'exclusion.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de R version 4.0.4. Les résultats ont été présentés sous forme de valeurs moyennes avec écart-type (tableau), de valeurs médianes, de premier et troisième quartiles (boxplots). Pour les quatre méthodes de mesure de l'AIF, nous avons d'abord effectué un test non paramétrique de Friedman pour des comparaisons multiples d'échantillons dépendants. Ensuite, nous avons réalisé des tests non paramétriques de Wilcoxon pour échantillons appariés (AIFaMc- vs. AIFaMc+; AIFmMc- vs. AIFmMc+; AIFaMc- vs. AIFmMc-; AIFaMc+ vs. AIFmMc+), sans et avec correction de Benjamini-Hochberg (BH) pour les tests multiples, afin de comparer les valeurs maximales de l'AIF et les valeurs des paramètres quantitatifs (K^{trans} , v_e , k_{ep} , et v_p) pour la tumeur, le muscle, et les ratios tumeur/muscle. Les "comparaisons croisées" (AIFaMc+ vs. AIFmMc-; AIFaMc- vs. AIFmMc+) n'ont pas été prises en compte dans notre plan d'étude de comparaison par paires, car ces conditions combinaient la variation de deux conditions expérimentales. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme le seuil de différence significative.

4. Résultats

Les artéfacts ou la tumeur non visible dans le champ de vue 3D ont conduit à l'exclusion de huit patients. Plus précisément, trois tumeurs dans la cavité buccale n'étaient pas visibles à l'IRM, trois tumeurs dans l'oropharynx (uvule) présentaient des artéfacts de déglutition, et deux tumeurs dans la cavité buccale présentaient des artéfacts dentaires.

Parmi les 26 patients restants, les voxels pour l'AIFm ont pu être définis à l'intérieur de l'artère carotide interne chez 24 patients. Pour deux patients, les voxels AIFm n'ont pu être définis qu'à l'intérieur de l'artère carotide commune, car la tumeur était située dans la partie inférieure de la région tête et cou. Ces patients ont été exclus de l'analyse finale.

De plus, parmi les 24 patients restants, les VOI musculaires ont pu être définis à l'intérieur d'un muscle masséter chez 22 patients. Pour les deux autres patients, les VOI musculaires n'ont pu être définis qu'à l'intérieur d'un muscle levator scapulae (élevateur de la scapula), et ces patients ont été exclus de l'analyse finale.

Après ces exclusions, le même protocole d'analyse a été appliqué sur un total de 22 patients.

4.1 Variabilité des pics de l'AIF

Les pics des quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les différences significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+, AIFmMc- vs. AIFmMc+, AIFaMc- vs. AIFmMc-, et AIFaMc+ vs.

AIFmMc+ (Fig. 3 et 4). Les différences sont restées significatives après correction de BH. Les valeurs moyennes des pics pour AIFaMc-, AIFaMc+, AIFmMc-, et AIFmMc+ étaient respectivement de $(3,09 \pm 0,90)$ mM, $(2,62 \pm 0,82)$ mM, $(4,53 \pm 0,93)$ mM, $(4,36 \pm 0,86)$ mM. La comparaison AIFa vs. AIFm a présenté la plus grande différence de valeur moyenne des pics. La valeur moyenne du pic de l'AIFmMc+ était supérieure de 66,4 % à celle de l'AIFaMc+.

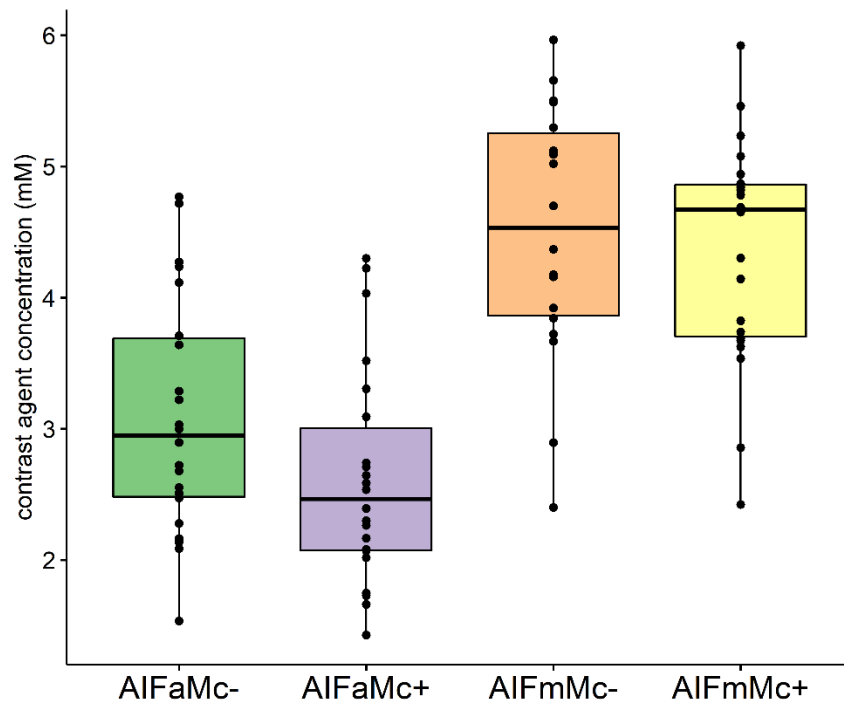


FIGURE 4. Boxplots des valeurs maximales d'AIF obtenues avec quatre méthodes de mesure d'AIF pour tous les patients. Les valeurs correspondantes (moyenne \pm écart type) sont données dans le texte principal.

4.2 Variabilité des PKP

Toutes les valeurs moyennes des PKP (\pm écart-type) pour les 22 patients sont résumées dans le Tableau 1.

TABLEAU 1. Paramètres pharmacocinétiques pour 4 méthodes AIF

	K^{trans} (min ⁻¹)	v_e (dimensionless)	k_{ep} (min ⁻¹)	v_p (dimensionless)
Tumeur				
AIFaMc-	0,589 ± 0,336	0,443 ± 0,168	1,497 ± 0,872	0,034 ± 0,019
AIFaMc+	0,688 ± 0,452	0,464 ± 0,164	1,631 ± 1,104	0,046 ± 0,025
AIFmMc-	0,380 ± 0,190	0,391 ± 0,146	1,090 ± 0,406	0,022 ± 0,012
AIFmMc+	0,392 ± 0,188	0,392 ± 0,152	1,112 ± 0,337	0,022 ± 0,013
Muscle				
AIFaMc-	0,158 ± 0,154	0,208 ± 0,085	0,774 ± 0,473	0,004 ± 0,004
AIFaMc+	0,161 ± 0,134	0,216 ± 0,071	0,794 ± 0,518	0,006 ± 0,006
AIFmMc-	0,103 ± 0,071	0,174 ± 0,050	0,620 ± 0,288	0,002 ± 0,003
AIFmMc+	0,106 ± 0,080	0,176 ± 0,053	0,614 ± 0,320	0,002 ± 0,003
Tumeur/Muscle (Ratio)				
AIFa Mc-	5,665 ± 4,611	2,258 ± 0,654	2,283 ± 1,337	16,990 ± 15,788
AIFa Mc+	5,904 ± 5,091	2,240 ± 0,683	2,450 ± 1,644	15,683 ± 14,833
AIFm Mc-	4,871 ± 3,243	2,299 ± 0,656	2,027 ± 1,001	25,477 ± 23,396
AIFm Mc+	4,867 ± 2,967	2,279 ± 0,673	2,132 ± 1,022	29,666 ± 28,036

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type.

AIFaMc- = fonction d'entrée artérielle automatique sans correction de mouvement.

AIFaMc+ = fonction d'entrée artérielle automatique avec correction de mouvement.

AIFmMc- = fonction d'entrée manuelle sans correction de mouvement.

AIFmMc+ = fonction d'entrée manuelle avec correction de mouvement.

TABLEAU 1. Paramètres pharmacocinétiques pour 4 méthodes AIF.

Les comparaisons deux à deux selon la méthode AIF, pour les paramètres K^{trans} et v_e , k_{ep} et v_p , pour les deux tissus (tumeur et muscle), ainsi que pour les ratios de paramètres (tumeur/muscle) sont présentées dans les Fig. 5 à 16. Les niveaux de signification sont indiqués sur les figures comme suit : $p \leq 0,05$ (*), $p \leq 0,01$ (**), $p \leq 0,001$ (***), $p > 0,05$ (ns).

4.3 Valeurs de K^{trans}

Pour les tumeurs, les valeurs de K^{trans} pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé des différences significatives sous les différentes conditions d'AIF, à l'exception de la comparaison AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,059$) (Fig. 5). Le statut de significativité est resté le même après correction de BH. Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient les suivants : $K^{\text{trans}}(\text{AIFaMc+})/K^{\text{trans}}(\text{AIFaMc-}) = 1,17$; $K^{\text{trans}}(\text{AIFaMc-})/K^{\text{trans}}(\text{AIFmMc-}) = 1,55$; $K^{\text{trans}}(\text{AIFaMc+})/K^{\text{trans}}(\text{AIFmMc+}) = 1,76$.

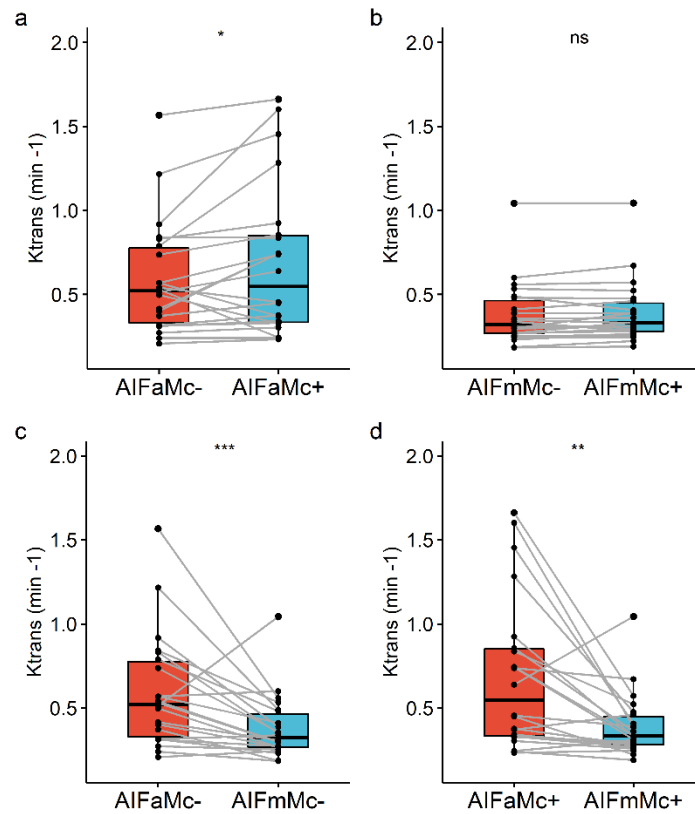


FIGURE 5. Boxplots des valeurs de K^{trans} tumorales et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesure de l'AIF.

Pour les muscles, les valeurs de K^{trans} pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé des différences significatives uniquement pour les comparaisons entre AIF automatique et manuel, à savoir AIFaMc- vs. AIFmMc- et AIFaMc+ vs. AIFmMc+ . Les différences n'étaient pas significatives pour AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,14$) et pour AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,063$) (Fig. 6). Le statut de significativité est resté inchangé après correction de BH. Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient les suivants : $K^{\text{trans}}(\text{AIFaMc-})/K^{\text{trans}}(\text{AIFmMc-}) = 1,53$; $K^{\text{trans}}(\text{AIFaMc+})/K^{\text{trans}}(\text{AIFmMc+}) = 1,52$.

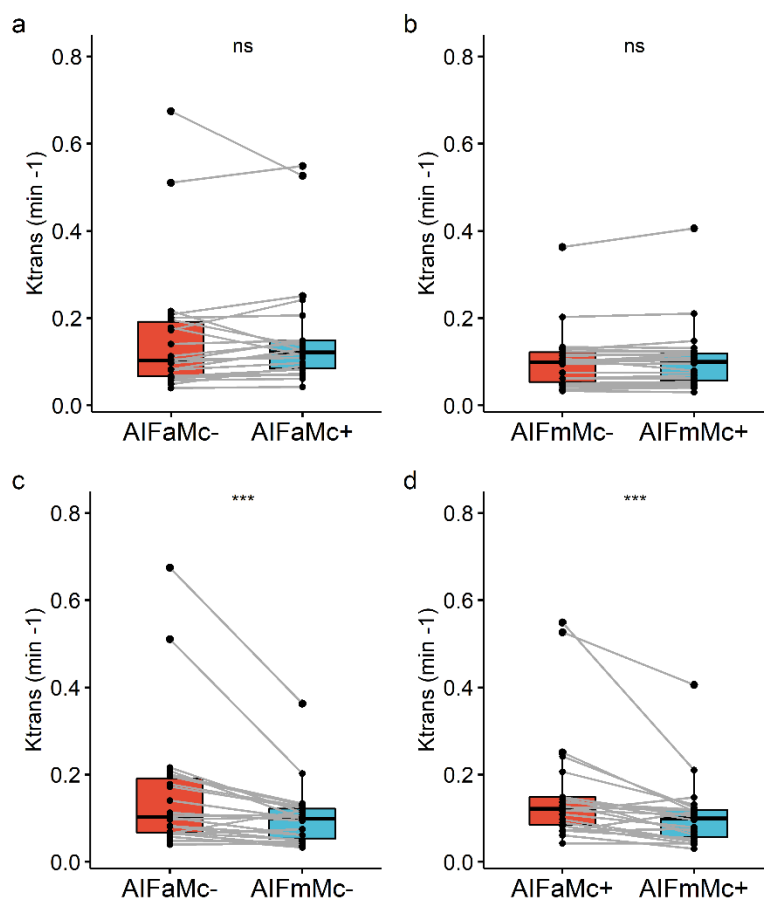


FIGURE 6. Boxplots des K^{trans} musculaires et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesures de l'AIF.

Pour le rapport tumeur/muscle, les valeurs de K^{trans} pour les quatre méthodes d'AIF n'étaient pas significativement différentes les unes des autres selon le test de Friedman ($p = 0,074$). Le test de Wilcoxon a fourni les différences non significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,61$), AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,16$), AIFaMc+ vs. AIFmMc+ ($p = 0,13$) (Fig. 7). Le rapport K^{trans} tumeur/muscle a montré une différence significative uniquement pour la comparaison AIFaMc- vs. AIFmMc-. Après correction de BH, cette différence n'était plus significative ($p = 0,082$). Le rapport de valeur moyenne pour la différence significative était $K^{\text{trans}}(\text{AIFaMc-})/K^{\text{trans}}(\text{AIFmMc-})$

= 1,16.

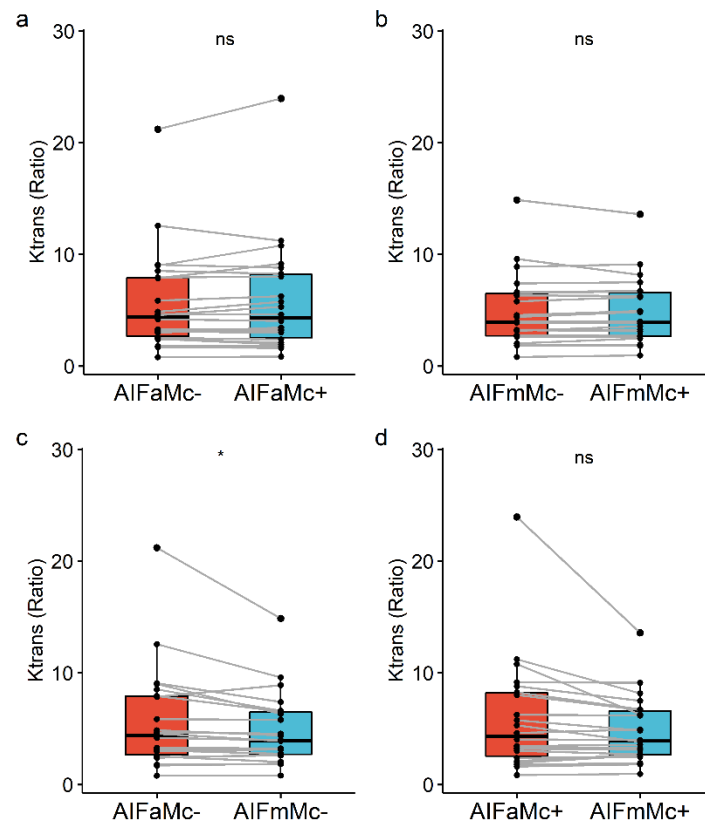


FIGURE 7. Boxplots des valeurs K^{trans} du rapport tumeur/muscle et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesure de l'AIF.

4.4 Valeurs de v_e

Pour les tumeurs, les valeurs de v_e pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les différences non significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,092$), AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,48$), AIFaMc- vs. AIFmMc- ($p = 0,054$), et AIFaMc+ vs. AIFmMc+ ($p = 0,054$) (Fig. 8). Cependant, nous avons observé que le test de Wilcoxon a montré une différence significative pour la comparaison "croisée" AIFaMc+ vs. AIFmMc-, qui

n'était pas prise en compte dans cette étude (cf. Matériels et Méthodes).

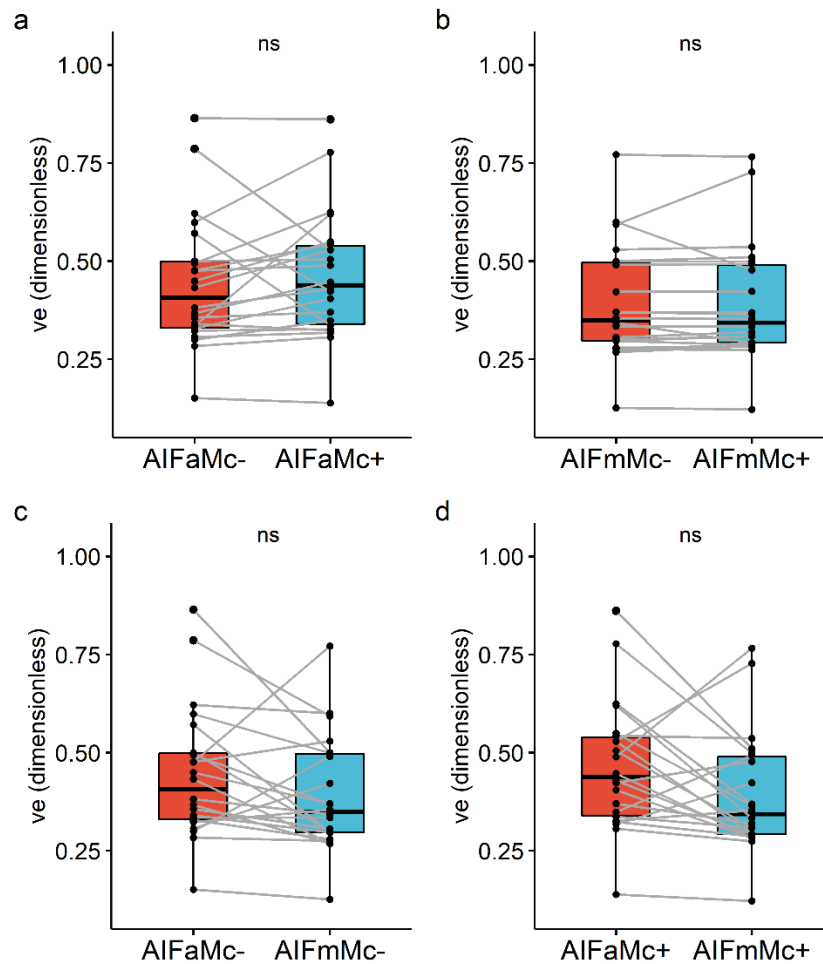


FIGURE 8. Boxplots des valeurs v_e tumorales et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesure de l'AIF.

Pour les muscles, les valeurs de v_e pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les différences non significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,074$) et AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,48$) (Fig.9). Les valeurs de v_e pour le muscle ont montré des différences significatives uniquement pour les comparaisons entre AIF automatique et manuelle, à savoir AIFaMc- vs. AIFmMc- et AIFaMc+ vs. AIFmMc+. Le statut de

significativité est resté inchangé après correction de BH. Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient : $v_e(\text{AIFaMc-})/v_e(\text{AIFmMc-}) = 1,20$; $v_e(\text{AIFaMc+})/v_e(\text{AIFmMc+}) = 1,23$.

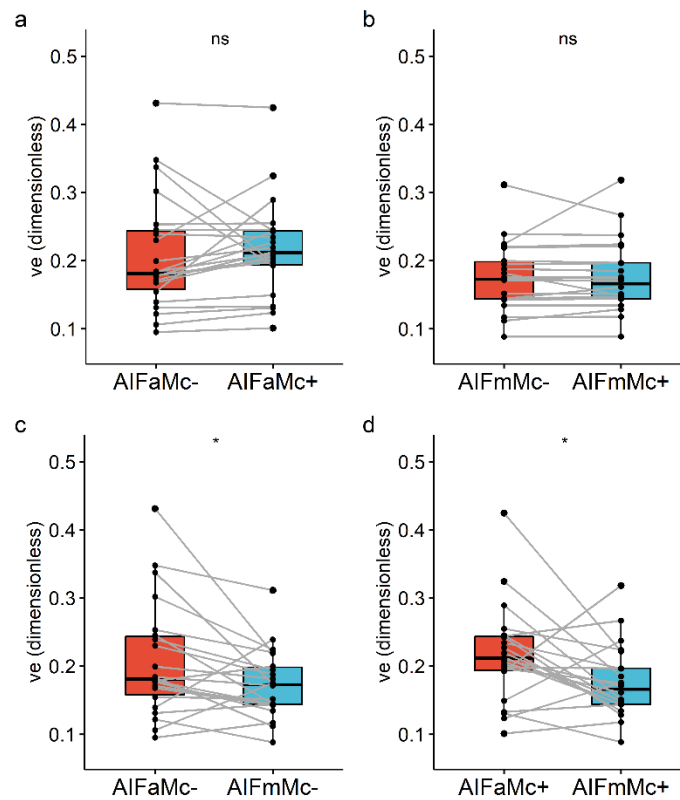


FIGURE 9. Boxplots des valeurs v_e musculaires et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesure de l'AIF.

Pour le rapport tumeur/muscle, les valeurs de v_e pour les quatre méthodes d'AIF n'étaient pas significativement différentes les unes des autres selon le test de Friedman ($p = 0,26$). Le test de Wilcoxon a révélé les différences non significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,14$), AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,75$), AIFaMc- vs. AIFmMc- ($p = 0,074$), et AIFaMc+ vs. AIFmMc+ ($p = 0,13$) (Fig. 10).

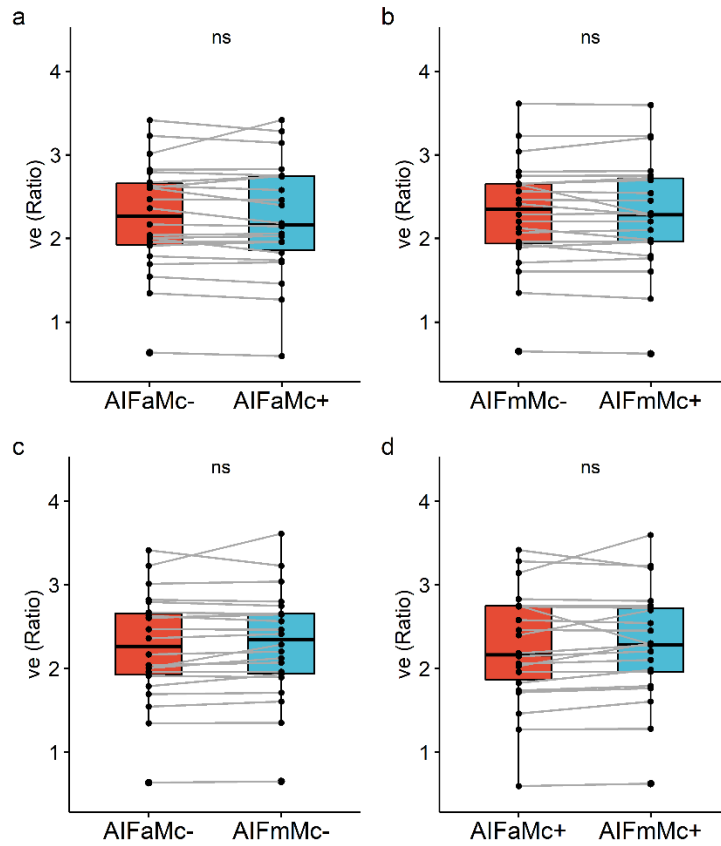


FIGURE 10. Boxplots des valeurs v_e du rapport tumeur/muscle et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesure de l'AIF.

4.5 Valeurs de k_{ep}

Pour les tumeurs, les valeurs de k_{ep} pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les différences non significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,18$) et AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,11$). Les valeurs de k_{ep} pour la tumeur ont montré des différences significatives uniquement pour les comparaisons entre AIF automatique et manuelle, à savoir AIFaMc- vs. AIFmMc- et AIFaMc+ vs. AIFmMc+ (Fig.11). Le statut de signification est resté inchangé après correction de BH. Les rapports de valeurs

moyennes pour les différences significatives étaient : $k_{ep}(AIFaMc-)/k_{ep}(AIFmMc-) = 1,37$; $k_{ep}(AIFaMc+)/k_{ep}(AIFmMc+) = 1,47$.

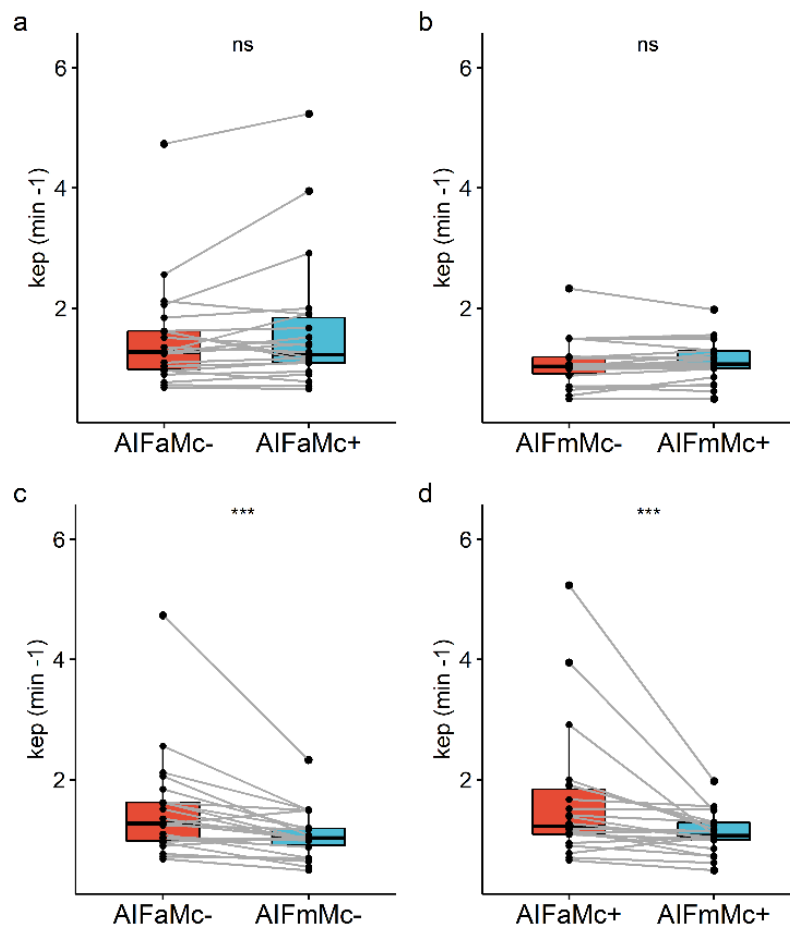


FIGURE 11. Boxplots des valeurs k_{ep} tumorales et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesures AIF.

Pour les muscles, les valeurs de k_{ep} pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les différences non significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,52$) et AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,85$). Les valeurs de k_{ep} pour le muscle ont montré des différences significatives uniquement pour les comparaisons entre AIF automatique et manuel, à savoir AIFaMc- vs. AIFmMc- et AIFaMc+ vs. AIFmMc+ (Fig.12). Le statut de

significativité est resté inchangé après correction de BH. Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient : $k_{ep}(AIFaMc-)/k_{ep}(AIFmMc-) = 1,25$; $k_{ep}(AIFaMc+)/k_{ep}(AIFmMc+) = 1,29$.

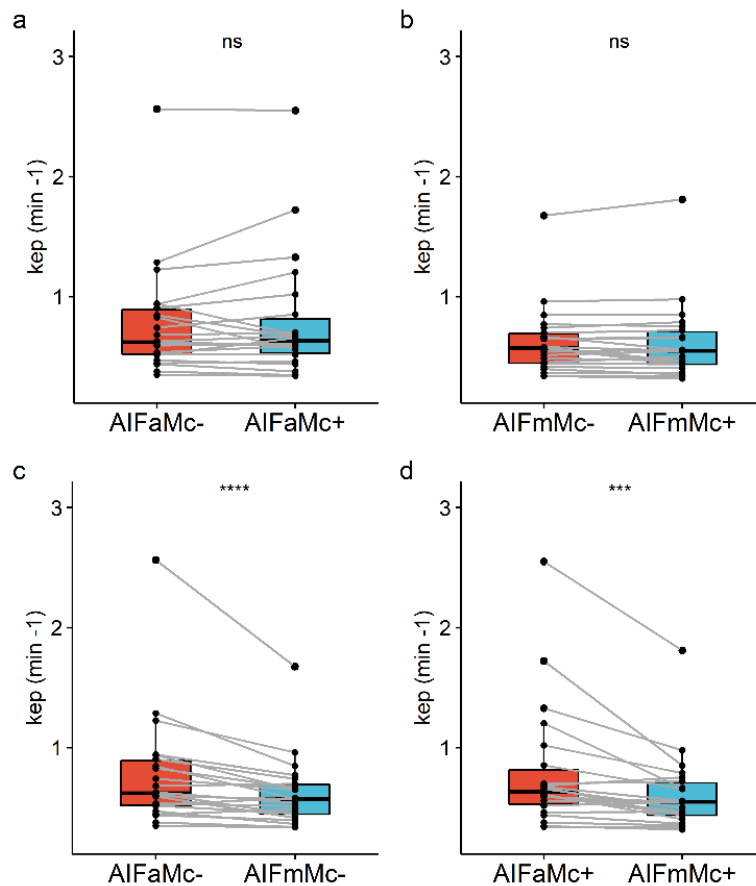


FIGURE 12. Boxplots des valeurs de k_{ep} musculaire et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesures AIF.

Pour le rapport tumeur/muscle, les valeurs de k_{ep} pour les quatre méthodes d'AIF n'étaient pas significativement différentes les unes des autres selon le test de Friedman ($p = 0,055$). Le test de Wilcoxon a révélé les différences non significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,19$) et AIFaMc+ vs. AIFmMc+ ($p = 0,068$). Le rapport k_{ep} tumeur/muscle a montré des différences significatives pour les

comparaisons AIFmMc- vs. AIFmMc+ et AIFaMc- vs. AIFmMc- (Fig.13). Le statut de significativité est resté inchangé après correction de BH. Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient : $k_{ep}(AIFmMc+)/k_{ep}(AIFmMc-) = 1,05$; $k_{ep}(AIFaMc-)/k_{ep}(AIFmMc-) = 1,13$.

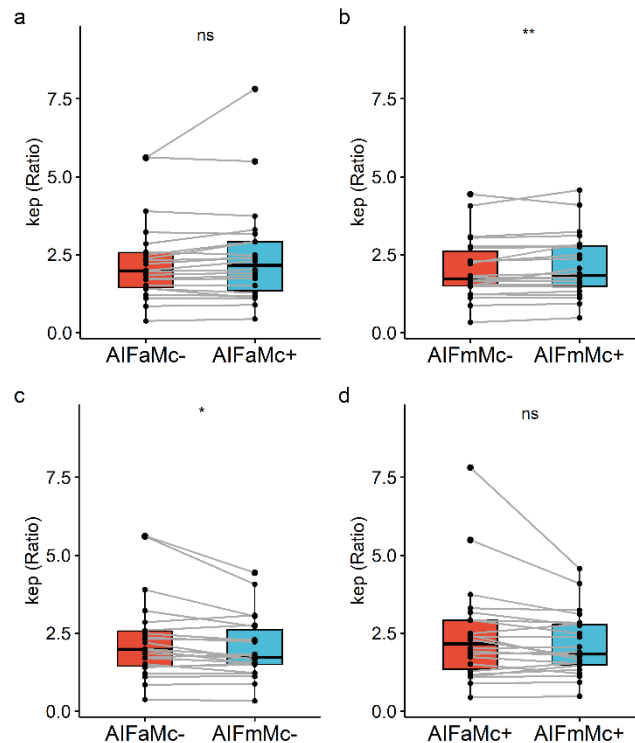


FIGURE 13. Boxplots des valeurs k_{ep} du rapport tumeur/muscle et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesures de l'AIF.

4.6 Valeurs de v_p

Pour les tumeurs, les valeurs de v_p pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les différences significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+, AIFaMc- vs. AIFmMc-, et AIFaMc+ vs. AIFmMc+. Les valeurs de v_p pour la tumeur ont montré une différence

non significative uniquement pour la comparaison AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,44$) (Fig.14). Le statut de significativité est resté inchangé après correction de BH. Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient : $v_p(\text{AIFaMc+})/v_p(\text{AIFaMc-}) = 1,35$; $v_p(\text{AIFaMc-})/v_p(\text{AIFmMc-}) = 1,55$; $v_p(\text{AIFaMc+})/v_p(\text{AIFmMc+}) = 2,09$.

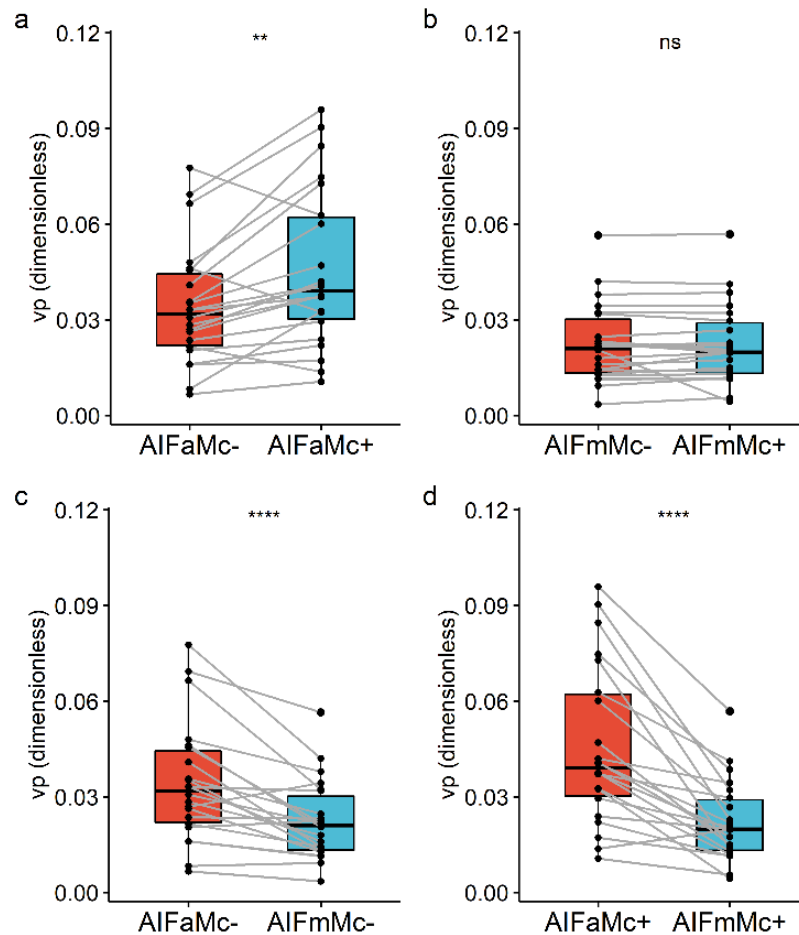


FIGURE 14. Boxplots des valeurs v_p tumorales et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesures AIF.

Pour les muscles, les valeurs de v_p pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les

différences significatives suivantes : AIFaMc- vs. AIFaMc+, AIFaMc- vs. AIFmMc-, et AIFaMc+ vs. AIFmMc+. Les valeurs de v_p pour le muscle ont montré une différence non significative uniquement pour la comparaison AIFmMc- vs. AIFmMc+ ($p = 0,054$) (Fig.15). Le statut de significativité est resté inchangé après correction de BH. Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient :

$$v_p(\text{AIFaMc+})/v_p(\text{AIFaMc-}) = 1,50 ; v_p(\text{AIFaMc-})/v_p(\text{AIFmMc-}) = 2,00 ;$$

$$v_p(\text{AIFaMc+})/v_p(\text{AIFmMc+}) = 3,00.$$

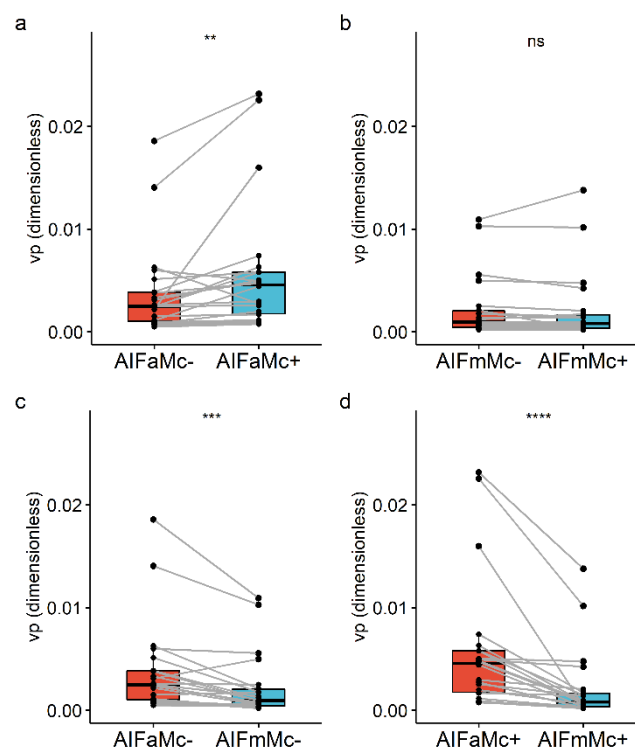


FIGURE 15. Boxplots des valeurs de v_p musculaire et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesures de l'AIF.

Pour le rapport tumeur/muscle, les valeurs de v_p pour les quatre méthodes d'AIF ont montré des différences significatives selon le test de Friedman. Le test de Wilcoxon a révélé les différences significatives suivantes : AIFmMc- vs. AIFmMc+, AIFaMc- vs.

AIFmMc-, et AIFaMc+ vs. AIFmMc+. Le rapport v_p tumeur/muscle a montré une différence non significative uniquement pour la comparaison AIFaMc- vs. AIFaMc+ ($p = 0,8$) (Fig.16). Le statut de significativité est resté inchangé après correction de BH.

Les rapports de valeurs moyennes pour les différences significatives étaient :

$$v_p(\text{AIFmMc+})/v_p(\text{AIFmMc-}) = 1,16 ; v_p(\text{AIFaMc-})/v_p(\text{AIFmMc-}) = 0,67 ;$$

$$v_p(\text{AIFaMc+})/v_p(\text{AIFmMc+}) = 0,53.$$

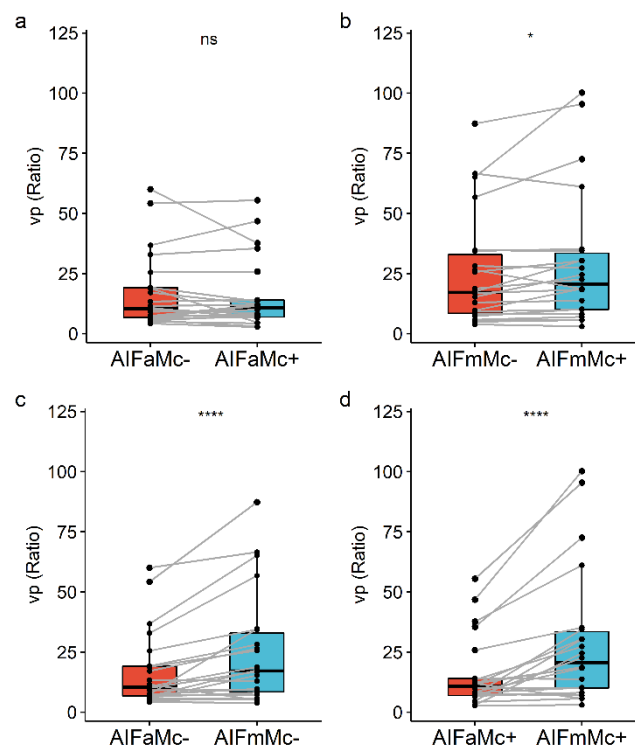


FIGURE 16. Boxplots des valeurs v_p du rapport tumeur/muscle et comparaisons statistiques pour les quatre méthodes de mesures de l'AIF.

5. Discussion

Cette étude a comparé quatre méthodes de mesure de l'AIF et leurs effets sur les paramètres PKP K^{trans} , v_e , k_{ep} , et v_p dans un contexte clinique de caractérisation des cancers ORL par DCE-IRM. Nous avons observé que les déviations standards relatives de v_p étaient très élevées dans les tissus musculaires, probablement en raison de faibles valeurs moyennes. De plus, les données disponibles dans la littérature concernant les PKP musculaires se limitent à K^{trans} , v_e , et k_{ep} .(11,23–25) En conséquence, cette discussion se réfère uniquement à K^{trans} , v_e , et k_{ep} .

En comparant une AIF générée entièrement automatiquement (AIFa) avec une AIF générée après sélection manuelle des voxels (AIFm) dans l'artère carotide interne, nous avons observé que les valeurs moyennes des pics de l'AIF étaient significativement plus élevées pour l'AIFm par rapport à l'AIFa. En conséquence, la plupart des paramètres PKP mesurés dans les régions tumorales ou musculaires en utilisant l'AIFa étaient significativement plus élevés que ceux mesurés avec l'AIFm. La relation entre les variations des pics d'AIF et les valeurs des PKP, à savoir la sous-estimation du pic d'AIF entraînant une surestimation des valeurs des paramètres, est attendue théoriquement et a également été démontrée par des simulations.(26)

La différence significative des pics d'AIF entre les différentes méthodes dans notre étude peut être expliquée par la méthode de sélection des voxels d'AIF et la correction de l'effet d'entrée de coupe. Pour la sélection manuelle des voxels, un petit nombre de voxels a été placé au centre d'une large artère carotide. Ainsi, les voxels peuvent être considérés comme représentant l'espace intravasculaire artériel avec un minimum de phénomène de volume partiel. De plus, une sous-estimation potentielle du pic d'AIF due aux effets d'entrée est en partie compensée par l'utilisation de la bande de

présaturation. La méthode de sélection automatique des voxels, implémentée dans Olea Sphere®, sélectionne jusqu'à 50 voxels d'AIF à partir de l'ensemble du volume imagé, et l'AIFa finale est la moyenne des signaux de tous les voxels. Lors de l'inspection visuelle de la localisation des voxels, nous avons observé que tous ne sont pas situés au centre des larges artères cervicales, ce qui pourrait conduire à un phénomène de volume partiel sur les voxels et à une valeur moyenne plus basse. Un mode de mesure semi-automatique de l'AIF avec une restriction par l'opérateur de la recherche de voxels AIFa aux régions contenant des artères cervicales de grand calibre pourrait constituer un compromis entre AIFa et AIFm, mais nécessiterait également un temps supplémentaire de l'opérateur. Des études sur la prostate par Ziayee et al. et Sanz-Requena et al. ont montré des AIFa et AIFm similaires, probablement en raison du fait que, à cet endroit, les voxels AIFa et AIFm sont tous situés à l'intérieur de larges vaisseaux.(7,8)

Nous avons également étudié l'effet de la correction de mouvement sur l'AIF. Des différences significatives ont été observées pour les pics d'AIF (AIFMc- vs. AIFMc+), mais celles-ci étaient beaucoup plus petites que celles observées entre AIFa et AIFm. Les PKP correspondants n'étaient pas significativement différents, à l'exception des K^{trans} tumoraux (AIFaMc+) vs. K^{trans} tumoraux (AIFaMc-). Ainsi, l'AIFm semble être moins influencée par le mouvement que l'AIFa et devrait donc être préférée.

Une limitation générale des paramètres PKP dérivés de la DCE-IRM est l'absence de norme de référence avec laquelle les comparer.

Les paramètres PKP dérivés de la DCE-IRM ont été étudiés auparavant dans la région de la tête et du cou ainsi que dans d'autres muscles squelettiques, cependant, la comparaison des valeurs absolues est rendue difficile en raison de la diversité des

protocoles d'acquisition et d'analyse, non standardisés.

Koopman et al. ont étudié les muscles de la tête et du cou, en mesurant individuellement l'AIF dans différentes artères cérébrales. Ils ont trouvé des valeurs PKP musculaires plus élevées que les nôtres en utilisant une AIF provenant de l'artère carotide interne ($v_e = 0,74$, $K^{\text{trans}} = 0,21$). Les explications possibles incluent l'absence de compensation de l'effet d'entrée dans leur étude, ce qui a conduit à des valeurs de pic d'AIF plus faibles, l'utilisation du modèle standard de Tofts, et l'utilisation d'une valeur de base du T1 sanguin plus élevée (1932 msec). Cependant, comme dans notre étude, ils ont observé des valeurs de paramètres plus faibles pour des pics d'AIF plus élevés.

Chen et al. ont étudié les tumeurs de la tête et du cou ainsi que les muscles (muscle longus capitis) en utilisant le modèle standard de Tofts.(23) Leurs valeurs pour les PKP musculaires étaient $K^{\text{trans}} = (0,160 \pm 0,088) \text{ min}^{-1}$ et $v_e = (0,229 \pm 0,147)$. Ces valeurs sont dans la même gamme que les nôtres ; cependant, dans leur étude, ils ont mélangé des mesures avec une AIF manuelle dans une artère carotide et celles avec une AIF de population. De plus, la compensation des effets d'inflow sur l'AIF n'a pas été mentionnée dans cette étude. Comme dans notre étude, ils ont observé des valeurs de paramètres beaucoup plus élevées dans les tumeurs que dans les tissus musculaires.

Padhani et al. ont étudié divers muscles pelviens en utilisant une fonction d'entrée synthétique standard et le modèle de Tofts standard.(24) Leurs valeurs de K^{trans} et v_e étaient proches des nôtres, malgré les différences dans les localisations anatomiques et les méthodes de mesure : K^{trans} variait de 0,083 à 0,245 min^{-1} (avec des écarts types allant de 55 % à 84 %), et v_e variait de 0,10 à 0,14 (avec des écarts types allant de

19 % à 30 %).

Les valeurs PKP des tumeurs sont encore plus difficiles à comparer en raison de l'hétérogénéité des tumeurs. Néanmoins, on peut noter que les valeurs moyennes pour les tumeurs de la tête et du cou publiées par Chen et al., avec $K^{\text{trans}} = (0,251 \pm 0,066) \text{ min}^{-1}$ et $v_e = (0,344 \pm 0,081)$, sont proches de nos valeurs avec AIFm.

Dans notre étude, l'effet lié au type d'AIF était similaire pour les tumeurs et les tissus musculaires. En effet, en considérant les ratios tumeur/muscle pour K^{trans} , v_e et k_{ep} , aucune différence significative n'a été détectée par le test de Friedman. Les tests de Wilcoxon pair à pair ont détecté des différences significatives uniquement pour k_{ep} , entre AIFmMc- et AIFmMc+ ainsi qu'entre AIFaMc- et AIFmMc-, avec une différence maximale de 13 %. Les ratios PKP entre les tissus tumoraux et normaux ne sont pas fréquemment utilisés pour analyser les tumeurs en DCE-IRM. Sureka et al. ont utilisé les ratios K^{trans} et k_{ep} dans les tissus tumoraux et normaux de la prostate pour distinguer le cancer de la prostate de la prostatite chronique.(27)

Les résultats de notre étude suggèrent que d'importantes variations dans la mesure de l'AIF, entraînant des variations similaires des valeurs des paramètres tissulaires, peuvent être au moins partiellement compensées en considérant les ratios des paramètres entre les tissus tumoraux et musculaires. Étant donné que des tissus musculaires faciaux sont toujours présents dans un FOV typique de cancer ORL, cette procédure relativement simple pourrait être utile pour les études rétrospectives ou prospectives multicentriques sur le cancer de la tête et du cou lorsque les protocoles d'acquisition des données DCE-IRM n'ont pas été ou ne peuvent pas être standardisés (par exemple, protocoles avec ou sans compensation des effets d'inflow, résolutions temporelles différentes), ou lorsque des erreurs d'AIF sont suspectées (mouvements

des patients, bruit). Une condition préalable à cette procédure est que la perfusion et les caractéristiques microvasculaires des muscles faciaux soient suffisamment stables pour capturer les informations fournies par les valeurs PKP tumorales. El Rafei et al. ont signalé une variabilité élevée des PKP dans les muscles autour de l'articulation de la hanche, et ont discuté l'utilisation des tissus musculaires comme tissu de référence.(25) Cependant, en plus de la localisation musculaire différente, leur acquisition DCE-IRM avait une résolution temporelle relativement faible (13,5 secondes), et ils n'ont pas mentionné de procédure de compensation des effets d'entrée de coupe, ce qui peut contribuer à la variabilité de l'AIF et des paramètres tissulaires. Selon leurs résultats, l'utilisation de VOI correspondant à la région musculaire a réduit la variabilité, comme nous l'avons fait dans notre étude. Il convient de noter que les coefficients de variation (CV : coefficient of variation) observés dans notre étude pour les muscles masséter avec AIFmMc+ ($CV(K^{trans}) = 72 \%$, $CV(v_e) = 30 \%$, $CV(k_{ep}) = 51 \%$) étaient environ la moitié des CV moyens rapportés dans leur étude ($CV(K^{trans}) = 128 \%$, $CV(v_e) = 61 \%$, $CV(k_{ep}) = 90 \%$).

Des études supplémentaires seront nécessaires pour évaluer la variabilité et la répétabilité des PKP des muscles faciaux, ainsi que pour explorer l'utilité des ratios de paramètres dans la caractérisation du cancer ORL et le suivi thérapeutique.

Limitations

Un seul radiologue a sélectionné les voxels AIFm et tracé les VOI des muscles et des tumeurs, bien que ces choix aient été vérifiés par un second radiologue. De plus, nous avons utilisé un logiciel unique pour le post-traitement des données et la génération

des cartes de PKP. Les futures études devraient examiner la variabilité interobservateur pour la définition manuelle de l'AIF, ainsi que comparer différents logiciels pour la définition automatique de l'AIF dans la région de la tête et du cou, afin de définir une méthode standardisée optimisée pour la mesure de l'AIF. La performance d'un protocole optimisé devrait ensuite être évaluée sur une population de patients plus importante à l'aide d'études multicentriques avec différents systèmes d'IRM. En outre, la répétabilité des mesures sur le tissu musculaire devrait être effectuée chez le même patient afin d'évaluer la variabilité intra-patient des PKP des muscles faciaux.

Nous avons utilisé des valeurs T1 précontraste prédéfinies fixes pour le sang et les tissus, au lieu des valeurs de la cartographie T1. Comme la cartographie T1, généralement réalisée à l'aide de séquences SPGR à angle de bascule variable, peut introduire une variabilité supplémentaire, nous avons préféré dans cette étude, axée sur les effets de la variabilité AIF, l'utilisation de valeurs T1 précontraste fixes correspondant aux valeurs publiées ou mesurées des tissus cibles. Néanmoins, un protocole DCE-IRM optimisé devrait comprendre une cartographie T1 précontraste avec une séquence de cartographie optimisée et standardisée. (28,29)

6. Conclusion

Ce travail souligne l'importance du choix de l'AIF en IRM de DCE-IRM, démontrant son influence sur le calcul des PKP et mettant en avant la nécessité de protocoles standardisés pour l'acquisition et le traitement des données en DCE-IRM des cancers ORL. Les résultats pourraient soutenir l'utilisation de l'AIF manuelle dans l'artère carotide interne, la compensation des effets d'inflow, et l'emploi des ratios tumeur/muscle comme paramètre supplémentaire moins sensible aux variations de l'AIF, notamment pour les études multicentriques ou le suivi longitudinal des patients. Les études futures devraient permettre d'optimiser davantage ce protocole.

7. Références

1. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
2. Mui AWL, Lee AWM, Lee VHF, et al. Prognostic and therapeutic evaluation of nasopharyngeal carcinoma by dynamic contrast-enhanced (DCE), diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS). *Magnetic Resonance Imaging*. 2021;83:50–56. doi: 10.1016/j.mri.2021.07.003.
3. Gaddikeri S, Gaddikeri RS, Tailor T, Anzai Y. Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging in Head and Neck Cancer: Techniques and Clinical Applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(4):588–595. doi: 10.3174/ajnr.A4458.
4. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(12):1187–1204. doi: 10.1016/j.diii.2013.10.010.
5. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223–232. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S.
6. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e101–e121. doi: 10.1002/jmri.26518.
7. Ziayee F, Müller-Lutz A, Gross J, et al. Influence of arterial input function (AIF) on quantitative prostate dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI and zonal prostate anatomy. *Magnetic Resonance Imaging*. 2018;53:28–33. doi: 10.1016/j.mri.2018.06.004.
8. Sanz-Requena R, Prats-Montalbán JM, Martí-Bonmatí L, et al. Automatic individual arterial input functions calculated from PCA outperform manual and population-averaged approaches for the pharmacokinetic modeling of DCE-MR images: PCA-Based Automatic Individual AIF. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(2):477–487. doi: 10.1002/jmri.24805.
9. Meng R, Chang SD, Jones EC, Goldenberg SL, Kozlowski P. Comparison between Population Average and Experimentally Measured Arterial Input Function in Predicting Biopsy Results in Prostate Cancer. *Academic Radiology*. 2010;17(4):520–525. doi: 10.1016/j.acra.2009.11.006.
10. Li X, Conlin CC, Decker ST, et al. Sampling arterial input function (AIF) from peripheral arteries: Comparison of a temporospatial-feature based method against conventional manual method. *Magnetic Resonance Imaging*. 2019;57:118–123. doi: 10.1016/j.mri.2018.11.017.

11. Koopman T, Martens RM, Lavini C, et al. Repeatability of arterial input functions and kinetic parameters in muscle obtained by dynamic contrast enhanced MR imaging of the head and neck. *Magnetic Resonance Imaging*. 2020;68:1–8. doi: 10.1016/j.mri.2020.01.010.
12. Nazarpour M. Effect of concentration of contrast agent on the inflow effect for measuring absolute perfusion by use of inversion recovery T1-weighted TurboFLASH images. *Radiol Phys Technol*. 2012;5(1):86–91. doi: 10.1007/s12194-011-0140-3.
13. Peeters F, Annet L, Hermoye L, Van Beers BE. Inflow correction of hepatic perfusion measurements using T1-weighted, fast gradient-echo, contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2004;51(4):710–717. doi: 10.1002/mrm.20032.
14. Ivancevic MK, Zimine I, Montet X, et al. Inflow effect correction in fast gradient-echo perfusion imaging: Inflow Effect Correction. *Magn Reson Med*. 2003;50(5):885–891. doi: 10.1002/mrm.10633.
15. Keil VC, Mädler B, Gieseke J, et al. Effects of arterial input function selection on kinetic parameters in brain dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 2017;40:83–90. doi: 10.1016/j.mri.2017.04.006.
16. Yuan J, Chow SKK, Zhang Q, Yeung DKW, Ahuja AT, King AD. The Use of Dynamic Tracer Concentration in Veins for Quantitative DCE-MRI Kinetic Analysis in Head and Neck. Zhan W, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59885. doi: 10.1371/journal.pone.0059885.
17. Han M, Hargreaves BA. Reduction of flow artifacts by using partial saturation in RF-spoiled gradient-echo imaging: Flow Artifact Reduction by Partial Saturation. *Magn Reson Med*. 2011;65(5):1326–1334. doi: 10.1002/mrm.22729.
18. Onxley JD, Yoo DS, Muradyan N, MacFall JR, Brizel DM, Craciunescu OI. Comprehensive Population-Averaged Arterial Input Function for Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2014;89(3):658–665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.006.
19. Lu H, Clingman C, Golay X, van Zijl PCM. Determining the longitudinal relaxation time (T1) of blood at 3.0 Tesla. *Magn Reson Med*. 2004;52(3):679–682. doi: 10.1002/mrm.20178.
20. Bojorquez JZ, Bricq S, Acquitter C, Brunotte F, Walker PM, Lalande A. What are normal relaxation times of tissues at 3 T? *Magnetic Resonance Imaging*. 2017;35:69–80. doi: 10.1016/j.mri.2016.08.021.
21. Shen Y, Goerner FL, Snyder C, et al. T1 Relaxivities of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Contrast Agents in Human Whole Blood at 1.5, 3, and 7 T: *Investigative Radiology*. 2015;50(5):330–338. doi: 10.1097/RLI.000000000000132.
22. Mouridsen K, Christensen S, Gyldensted L, Østergaard L. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magn Reson Med*. 2006;55(3):524–531. doi: 10.1002/mrm.20759.

23. Chen L, Ye Y, Chen H, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Differentiating Between Primary Tumor, Metastatic Node and Normal Tissue in Head and Neck Cancer. *CMIR*. 2018;14(3):416–421. doi: 10.2174/1573405614666171205105236.
24. Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR Biomed*. 2002;15(2):143–153. doi: 10.1002/nbm.732.
25. El Rafei M, Teixeira P, Norberciak L, Badr S, Cotten A, Budzik J-F. Dynamic contrast-enhanced MRI perfusion of normal muscle in adult hips: Variation of permeability and semi-quantitative parameters. *European Journal of Radiology*. 2018;108:92–98. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.08.023.
26. Lavini C. Simulating the effect of input errors on the accuracy of Tofts' pharmacokinetic model parameters. *Magnetic Resonance Imaging*. 2015;33(2):222–235. doi: 10.1016/j.mri.2014.10.004.
27. Sureka B, Elhence P, Khera PS, et al. Quantitative contrast-enhanced perfusion kinetics in multiparametric MRI in differentiating prostate cancer from chronic prostatitis: results from a pilot study. *BJR*. 2019;92(1100):20190181. doi: 10.1259/bjr.20190181.
28. Stikov N, Boudreau M, Levesque IR, Tardif CL, Barral JK, Pike GB. On the accuracy of T_1 mapping: Searching for common ground: Accuracy of T_1 Mapping. *Magn Reson Med*. 2015;73(2):514–522. doi: 10.1002/mrm.25135.
29. Heye T, Boll DT, Reiner CS, Bashir MR, Dale BM, Merkle EM. Impact of precontrast T_{10} relaxation times on dynamic contrast-enhanced MRI pharmacokinetic parameters: T_{10} mapping versus a fixed T_{10} reference value: Impact of T_{10} on DCE-MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39(5):1136–1145. doi: 10.1002/jmri.24262.

Chapitre 5

Le muscle comme tissu de référence pour la DCE-IRM dans le HNSCC : vers une validation par une approche multiparamétrique TEP-[¹⁸F]FDG/IRM.

Le travail exposé dans ce chapitre a été soumis comme article et est en cours d'examen par le journal au moment de la rédaction de la thèse.

1. Introduction

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) est un groupe de tumeurs malignes développées à partir de l'épithélium muqueux.(1) Selon les estimations 2022 de l'Observatoire mondial du cancer (GLOBOCAN) sur l'incidence et la mortalité par cancer produites par le Centre international de recherche sur le cancer, le HNSCC est le septième cancer le plus courant dans le monde avec 946 456 nouveaux cas et 482 000 décès par an, pour les deux sexes et tous les âges.(2)

Plusieurs modalités d'imagerie fonctionnelle ont été décrites pour prédire et évaluer la réponse du cancer au traitement, l'IRM dynamique avec contraste (DCE-IRM) étant l'une de ces méthodes. La DCE-IRM est une technique d'imagerie fonctionnelle mini-invasive basée sur l'acquisition dynamique à haute résolution temporelle d'images pondérées en T1 pour suivre l'évolution du signal lors du passage de l'agent de contraste (CA : contrast agent) à travers le système vasculaire et dans les tissus,

généralement un chélate de gadolinium injecté par voie intraveineuse. L'analyse de l'évolution temporelle du signal à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique, généralement le modèle Tofts étendu, fournit des cartes quantitatives des paramètres pharmacocinétiques (PKP) qui sont des biomarqueurs potentiels pour la caractérisation tumorale.(3) Parmi les PKP, la constante de transfert K^{trans} (min^{-1}) correspond au taux de transfert de l'agent de contraste du plasma sanguin vers l'espace extravasculaire-extracellulaire (EES : Extravascular Extracellular Space), et est donc liée à la perfusion tumorale et à la perméabilité microvasculaire.(4) Le volume fractionnaire de l'EES v_e (sans dimension) et la constante de transfert entre l'EES et le plasma sanguin k_{ep} (min^{-1}) sont deux autres PKP principaux.

Cependant, les valeurs de PKP dépendent de la mesure d'une fonction d'entrée artérielle (AIF) qui n'est pas standardisée, et sa mesure précise et reproductible est difficile.(5) Cela complique les comparaisons de valeurs de PKP provenant de différentes installations d'IRM. L'utilisation d'un tissu de référence subissant un effet AIF similaire à celui de la tumeur peut aider à minimiser l'effet de la variabilité de l'AIF sur les valeurs de PKP tumorales. Nous avons récemment proposé l'utilisation de rapports tumeur/muscle (TMR) des valeurs de PKP (ci-après appelés "TMR_PKP"), et les premiers résultats ont suggéré que le TMR_PKP basé sur le muscle masséter était moins sensible aux méthodes de mesure de l'AIF que les valeurs absolues de PKP du HNSCC.(6)

Par conséquent, le TMR_PKP pourrait être intéressant pour les études multicentriques ou le suivi longitudinal des patients, chaque fois que des mesures d'AIF reproductibles ne peuvent être garanties. Cependant, cette approche doit être étudiée plus en détail. En effet, plusieurs prérequis et attentes doivent être satisfaits pour rendre cette approche utile pour la DCE-IRM clinique du HNSCC : 1. Le muscle choisi comme

référence doit être au repos, les valeurs de PKP étant considérées comme stables. L'activité musculaire peut en effet provoquer des changements des valeurs de PKP liées à la perfusion.(7,8) 2. En raison d'un champ de vue (FOV) plutôt étroit dans la direction z (généralement quelques cm), centré sur l'emplacement de la tumeur pour la DCE-IRM clinique du HNSCC, plusieurs muscles de la tête et du cou à différents emplacements doivent satisfaire au premier prérequis. 3. Le TMR_PKP doit fournir des informations plus précises que les valeurs absolues de PKP de la tumeur.

Pour aborder ces points, les valeurs de PKP et les valeurs de captation standardisées (SUV : Standardized Uptake Value) ont été mesurées simultanément chez des patients atteints de HNSCC au cours d'un protocole d'imagerie combiné sur un imageur hybride TEP/IRM. Les valeurs de PKP ont été mesurées à l'aide d'une AIF manuel et d'une AIF automatique.

2. L'objectif

Le premier objectif de ce travail était d'effectuer des mesures dans trois muscles ORL différents dans des conditions cliniques typiques requises pour l'examen TEP, et de comparer les valeurs SUV et PKP avec les données musculaires au repos publiées dans la littérature.

Le deuxième objectif était d'étudier les relations entre le SUV tumoral et, d'une part, les valeurs absolues de PKP tumorales et, d'autre part, les valeurs de TMR_PKP. Les corrélations entre les valeurs de SUV et les valeurs absolues de PKP dans les tumeurs ont déjà été étudiées par plusieurs groupes, mais les résultats sont jusqu'à présent incohérents,(9) ce qui peut être dû en partie à la variabilité des valeurs absolues de

PKP en fonction des techniques de mesure de l'AIF.

3. Matériels et Méthodes

3.1 Patients et protocole clinique

L'étude était conforme aux directives éthiques de la Déclaration d'Helsinki et tous les sujets ont fourni un consentement éclairé écrit. Elle a été approuvée par le Comité national d'examen de la recherche biomédicale sur les êtres humains. Les critères d'inclusion étaient les adultes présentant un HNSCC avec une indication pour effectuer à la fois une IRM et une tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), avec une indication prévisible de chirurgie. Les principaux critères d'exclusion étaient les contre-indications aux examens IRM ou TEP-FDG. Ce travail a porté sur 34 patients (23 hommes [âge : 63 ± 14], 11 femmes [âge : 67 ± 12]) qui ont passé une TEP/IRM entre septembre 2018 et juin 2020. Toutes les tumeurs ORL malignes présentaient des preuves histopathologiques de HNSCC. Les patients n'avaient pas eu de chirurgie ni de traitement du HNSCC avant l'imagerie.

3.2 Protocole TEP-FDG/IRM

Les examens ont été réalisés sur un système hybride TEP/IRM (Signa™, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), combinant l'IRM 3,0 Tesla et la technologie TEP de deuxième génération avec des photomultiplicateurs au silicium, permettant une reconstruction en temps de vol.

Pour l'IRM, le protocole d'acquisition comprenait une série de séquences centrées sur

la région tête et cou, réalisées à l'aide d'une antenne dédiée Head + Neck 40 canaux. Les acquisitions DCE-IRM étaient basées sur une séquence d'écho de gradient tridimensionnelle de type SPGR (SPGR : Spoiled Gradient Recalled Echo) (nom industriel de la séquence : Liver acquisition with volume acquisition [LAVA]). Les principales caractéristiques de la séquence DCE-IRM étaient : plan de coupe axial ; temps d'écho (TE) = 1,4 ms ; temps de répétition (TR) = 5,2 ms ; angle de bascule = 30° ; épaisseur de coupe = 5 mm ; nombre de coupes par phase = 8 ; durée d'une phase = 3 secondes ; champ de vue (FOV) = 26 x 26 cm ; matrice d'acquisition = 160 x 160 ; matrice de reconstruction = 256 x 256 ; volume de voxel = 5,16 mm³ ; durée totale = 390 secondes (correspondant à 130 phases), reconstruction par la méthode d'accélération par échantillonnage cartésien (ARC). Une bande de saturation de 6 cm d'épaisseur a été positionnée parallèlement et adjacente au côté inférieur de la région d'acquisition de l'imagerie, pour compenser l'effet d'inflow. L'examen DCE-IRM a été réalisé avec injection d'acide gadotérique (DOTAREM, Guerbet, Villepinte, France) à une dose de 0,1 mmol/kg 25 secondes après le début de l'acquisition, et avec un débit de 2 mL/sec.

Pour la TEP-FDG, les patients étaient à jeun depuis au moins six heures avant de commencer l'examen, et ils devaient avoir des niveaux de glycémie normaux. Ils ont été placés en décubitus dorsal, les bras le long du corps, sans parler. 60 ± 10 min après l'injection de 4 MBq/kg de [¹⁸F]FDG, une acquisition statique "corps entier" a été réalisée, de la racine des cuisses au vertex, en 5 étapes de 2 minutes, simultanément avec des séquences IRM standards de correction d'atténuation et d'identification anatomique. Les principales caractéristiques de la séquence statique corps entier TEP-FDG étaient : matrice = 192 x 192 pixels ; épaisseur de coupe = 2,8 mm ; volume voxel = 27,15 mm³.

Une séquence en écho de gradient Dixon appelée MR based attenuation correction (MRAC) a fourni des images DIXON et 4 classes de tissus (air extérieur, poumon, tissus mous et graisse) permettant de réaliser une correction d'atténuation basée sur l'IRM de l'activité du [¹⁸F]FDG.(10)

Une séquence pondérée en T2 fast spin echo a été réalisée pour ajouter des informations anatomiques à l'acquisition TEP-FDG. Les principales caractéristiques de la séquence pondérée en T2 étaient : plan axial ; TE = 84,3 ms ; TR = 10112,0 ms ; angle de bascule = 142° ; épaisseur/écart de coupe = 5,0/0,5 mm ; champ de vue (FOV) = 26 x 26 cm ; matrice d'acquisition = 384 x 320, matrice de reconstruction = 512 x 512 ; volume du voxel = 1,29 mm³.

3.3 Traitement des images

L'analyse des données DCE-MRI a été réalisée à l'aide du logiciel Olea Sphere® (version 3.0.18 ; Olea Medical Solutions, La Ciotat, France), plus précisément du module « MR Permeability ». Ce logiciel a utilisé le modèle Tofts étendu pour calculer les cartes PKP. Les hémocrites ont été fixées à : hémocrite des gros vaisseaux $hct_{LV} = 0,45$ et hémocrite des petits vaisseaux $hct_{SV} = 0,25$, les valeurs de T1 avant contraste à 3T ont été fixées à $T1_{sang} = 1650$ msec, $T1_{tissu} = 1400$ msec et DOTAREM $r1$ relaxivity = 3,50 (mM⁻¹s⁻¹).

Sur la base de nos travaux précédents, pour le calcul des cartes PKP, nous avons utilisé soit une AIF à quatre voxels sélectionnée manuellement à l'intérieur de l'artère carotide, avec correction de mouvement (AIFmMc+) soit une AIF multicoupe sélectionnée automatiquement (jusqu'à 50 voxels) avec correction de mouvement (AIFaMc+).(6,11)

Les volumes d'intérêt multicoupes (VOI) pour la DCE-IRM et la TEP-FDG ont été délimités manuellement à l'intérieur des tumeurs et des muscles ORL, respectivement sur des images acquises par DCE-IRM et sur des images anatomiques pondérées en T2. Les muscles sélectionnés étaient : masséter (MST), longus capitis (LC), levator scapulae (LS). Pour chaque muscle, les VOI des côtés gauche et droit ont été délimités (Fig.1).

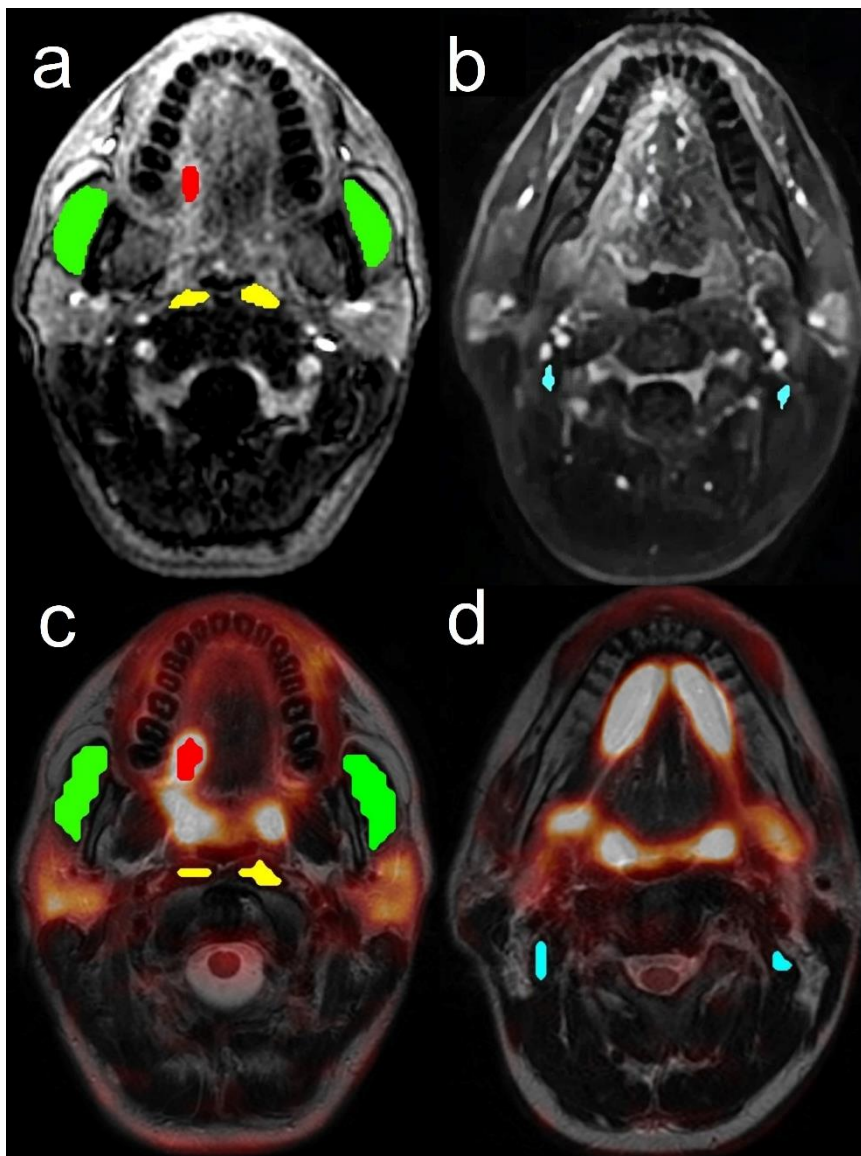


FIGURE 1. Exemple de VOI défini à sur la tumeur ORL (rouge) et de trois types de muscles HN : MST (vert), LC (jaune), LS (bleu), à deux niveaux de coupes axiales (même patient). (a, b) VOI utilisé pour les images DCE-MRI. (c, d) VOI correspondant utilisé pour les images TEP-

FDG (superposition colorée). Les VOI TEP-FDG ont été délimités à l'aide d'images pondérées T2 haute résolution sous-jacentes. Les différences visibles de formes de VOI entre DCE-IRM et TEP-FDG sont dues à une taille de voxel différente.

Les valeurs moyennes de K^{trans} ($K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$), de v_e ($v_{e \text{ mean}}$) et de k_{ep} ($k_{\text{ep mean}}$) du VOI DCE-IRM ont été mesurées à l'aide d'Olea Sphere®. Le SUV_{mean} (SUV moyen) et le SUV_{max} (SUV maximal) du VOI TEP ont été mesurés à l'aide du logiciel 3D Slicer après importation du VOI défini dans Olea Sphere®.(12) Pour calculer les TMR_PKP, les VOI musculaires homolatéraux au côté de la tumeur ont été sélectionnés.

3.4 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de R version 4.0.4 (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Les résultats ont été présentés sous forme de valeurs moyennes avec des écarts types, sous la forme de boxplots (minimum, maximum, médiane, premier et troisième quartiles) et de nuages de points avec des lignes de régression non linéaires générées par la fonction R « lines (lowess) ». Pour comparer les valeurs mesurées dans les différents VOI musculaires, nous avons d'abord effectué un test de Friedman non paramétrique pour des comparaisons multiples d'échantillons dépendants. Ensuite, nous avons effectué des tests non paramétriques de Wilcoxon sur échantillons appariés, sans et avec correction de Benjamini Hochberg (BH) pour des tests multiples, afin de comparer les valeurs des paramètres quantitatifs $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$, $v_{e \text{ mean}}$, $k_{\text{ep mean}}$, SUV_{max} et SUV_{mean} . Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme le seuil d'une différence significative.

Les tests de Spearman ont été réalisés pour analyser les corrélations entre les paires de tous les paramètres pour les différents VOI musculaires et pour les tumeurs en utilisant soit les valeurs absolues de PKP, soit les valeurs des TMR_PKP. Pour ces analyses de corrélation, les cartes K^{trans} , v_e , k_{ep} ont été calculées en utilisant l'AIFmMc+ et l'AIFaMc+. Les corrélations ont été qualifiées selon Mukaka et al.(13) : $0 \leq \text{abs}(r) < 0,3$, corrélation négligeable ; $0,3 \leq \text{abs}(r) < 0,5$, faible corrélation ; $0,5 \leq \text{abs}(r) < 0,7$, corrélation modérée ; $0,7 \leq \text{abs}(r) < 0,9$, forte corrélation ; $0,9 \leq \text{abs}(r) < 1$, très forte corrélation. Les corrélations non significatives avec $\text{abs}(r) > 0,3$ ont été qualifiées de tendances à une faible corrélation.

4. Résultats

Sur les 34 patients examinés, 17 patients ont été exclus de l'analyse ultérieure pour les raisons suivantes : des artéfacts (implantation dentaire, artère pulsatile à proximité) et des mouvements importants du patient pendant l'examen d'imagerie ont conduit à l'exclusion de 5 patients. L'absence de visibilité claire d'au moins un muscle droit ou gauche ou de la tumeur (structure en dehors du FOV, artéfacts de mouvement importants dans le sens du codage en phase) a conduit à l'exclusion de 12 patients. Pour chacun des 17 patients restants, 6 VOI musculaires et 1 VOI tumoral ont pu être clairement définis. Le même protocole d'analyse d'image a été réalisé pour ces 17 patients.

Le Tableau 1 présente les tailles de VOI pour la DCE-IRM et la TEP-FDG.

Modalité d'imagerie	Type de tissu du VOI	Nombre de voxels moyen (min, max)	Volume (cm ³) moyen (min, max)
DCE-IRM	Tumeur	1236,6 (144, 3301)	6,4 (0,7, 17, 0)
	MST	1157,2 (182, 2679)	6,0 (0,9, 13,8)
	LC	151,1 (7, 429)	0,8 (0,04, 2,21)
	LS	129,1 (5, 636)	0,7 (0,03, 3,28)
TEP-FDG	Tumeur	263,4 (79, 1480)	7,2 (0,9, 9,1)
	MST	297,3 (120, 658)	8,1 (3,3, 17,9)
	LC	46,9 (10, 117)	1,3 (0,3, 3,2)
	LS	185,3 (18, 524)	5,0 (0,5, 18,4)

TABLEAU 1. Moyenne (min, max) du nombre de voxels et des volumes pour les deux modalités d'imagerie, DCE-IRM et TEP-FDG. (MST = Masséter, LC = Longus Capitis, LS = Levator Scapulae)

Le Tableau 2 présente toutes les valeurs des paramètres et TMR_PKP (moyenne \pm écart type) pour les deux méthodes de mesure de l'AIF. Comme indiqué précédemment, les valeurs absolues de PKP calculées avec AIFaMc+ étaient plus

élevées que celles calculées avec AIFmMc+. (6) Les valeurs moyennes des muscles du côté gauche et du côté droit regroupés allaient de $0,085 \text{ min}^{-1}$ (LS) à $0,115 \text{ min}^{-1}$ (MST) pour $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$, (+35 %), de $0,12$ (LS) à $0,186$ (MST) pour $v_e \text{ mean}$ (+55 %), de $0,619 \text{ min}^{-1}$ (LC) à $0,747 \text{ min}^{-1}$ (LS) pour k_{ep} (+21 %), de $0,782$ (LS) à $1,251$ (LC) pour SUV_{mean} (+60 %), et de $1,267$ (LS) à $1,831$ (LC) pour SUV_{max} (+45 %). Les valeurs absolues de PKP tumoraux et de SUV étaient sensiblement plus élevées que les valeurs de PKP musculaires et de SUV musculaires. Plus précisément, $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$, $v_e \text{ mean}$ et $k_{\text{ep}} \text{ mean}$ étaient respectivement environ 4,4, 2,6, 1,7 fois plus élevés dans les tumeurs que dans les muscles. SUV_{max} et SUV_{mean} étaient respectivement environ 7,9 et 7,1 fois plus élevés dans les tumeurs que dans les muscles.

Paramètres	DCE-IRM											TEP-[¹⁸ F]FDG		
	K^{trans}_{mean} (min ⁻¹)	K^{trans}_{mean} (min ⁻¹)	$TMR_K^{trans}_{mean}$ (min ⁻¹)	$TMR_K^{trans}_{mean}$ (min ⁻¹)	V_e mean AIFmMc+	V_e mean AIFaMc+	TMR_V_e mean AIFmMc+	TMR_V_e mean AIFaMc+	k_{ep} mean (min ⁻¹)	k_{ep} mean (min ⁻¹)	TMR_k_{ep} mean AIFmMc+	TMR_k_{ep} mean AIFaMc+	SUV _{max}	SUV _{mean}
	AIFmMc+	AIFaMc+	AIFmMc+	AIFaMc+					AIFmMc+	AIFaMc+				
Tumeur	0,426 ± 0,197	0,717 ± 0,433			0,418 ± 0,146	0,512 ± 0,157			1,069 ± 0,226	1,489 ± 0,851			12,1 ± 3,7	7,1 ± 2,7
LMST	0,134 ± 0,090	0,214 ± 0,166	3,832 ± 1,983	4,276 ± 2,780	0,197 ± 0,042	0,257 ± 0,091	2,102 ± 0,456	2,057 ± 0,478	0,705 ± 0,349	0,878 ± 0,529	1,771 ± 0,704	1,942 ± 0,926	1,6 ± 0,4	0,9 ± 0,1
RMST	0,096 ± 0,044	0,156 ± 0,117	4,943 ± 2,228	5,438 ± 3,009	0,175 ± 0,040	0,229 ± 0,070	2,373 ± 0,491	2,286 ± 0,513	0,580 ± 0,201	0,713 ± 0,372	2,062 ± 0,833	2,337 ± 1,188	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,1
LLC	0,084 ± 0,031	0,133 ± 0,066	5,741 ± 3,461	6,457 ± 4,498	0,151 ± 0,038	0,194 ± 0,066	2,788 ± 0,660	2,738 ± 0,688	0,606 ± 0,239	0,722 ± 0,305	2,003 ± 0,824	2,293 ± 1,306	1,8 ± 0,5	1,2 ± 0,4
RLC	0,097 ± 0,030	0,150 ± 0,057	4,595 ± 2,203	5,025 ± 2,571	0,164 ± 0,050	0,206 ± 0,061	2,598 ± 0,701	2,562 ± 0,689	0,633 ± 0,238	0,756 ± 0,269	1,848 ± 0,651	2,038 ± 0,884	1,9 ± 0,6	1,3 ± 0,4
LLS	0,073 ± 0,036	0,111 ± 0,072	6,636 ± 2,757	7,310 ± 3,825	0,118 ± 0,044	0,149 ± 0,055	3,682 ± 0,900	3,619 ± 0,955	0,692 ± 0,312	0,812 ± 0,367	1,823 ± 0,777	2,051 ± 0,987	1,2 ± 0,2	0,8 ± 0,2
RLS	0,097 ± 0,069	0,166 ± 0,122	6,226 ± 3,993	6,535 ± 4,688	0,123 ± 0,042	0,157 ± 0,050	3,469 ± 0,757	3,357 ± 0,705	0,801 ± 0,417	1,008 ± 0,581	1,684 ± 0,896	1,835 ± 1,068	1,3 ± 0,4	0,8 ± 0,1

TABLEAU 2. Valeurs des paramètres et valeurs TMR_PKP des modalités d'imagerie DCE-IRM et TEP-[¹⁸F]FDG pour la tumeur et trois muscles des deux côtés. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type. (LMST = Masséter gauche, RMST = Masséter droit, LLC = Longus Capitis gauche, RLC = Longus Capitis droit, LLS = Levator Scapulae gauche, RLS = Levator Scapulae droit)

4.1 Variabilité des valeurs de PKP et SUV entre les VOI musculaires

Les boxplots des valeurs de PKP, calculées avec AIFmMc+, ainsi que les SUV_{mean} et SUV_{max} pour les six VOI musculaires, ainsi que leurs comparaisons statistiques, sont présentées dans la Fig.2. Selon les tests de Friedman, il y avait des différences globales significatives ($p \leq 0,0016$) entre les valeurs de PKP, à l'exception de $k_{ep\ mean}$, et entre SUV_{max} et SUV_{mean} des différents VOI musculaires. Les comparaisons de Wilcoxon par paires ont montré de multiples différences significatives pour la moyenne v_e , SUV_{max} et SUV_{mean} , mais seulement deux différences significatives pour le K^{trans}_{mean} et, aucune différence significative pour k_{ep} . Les résultats étaient les mêmes avec ou sans correction BH.

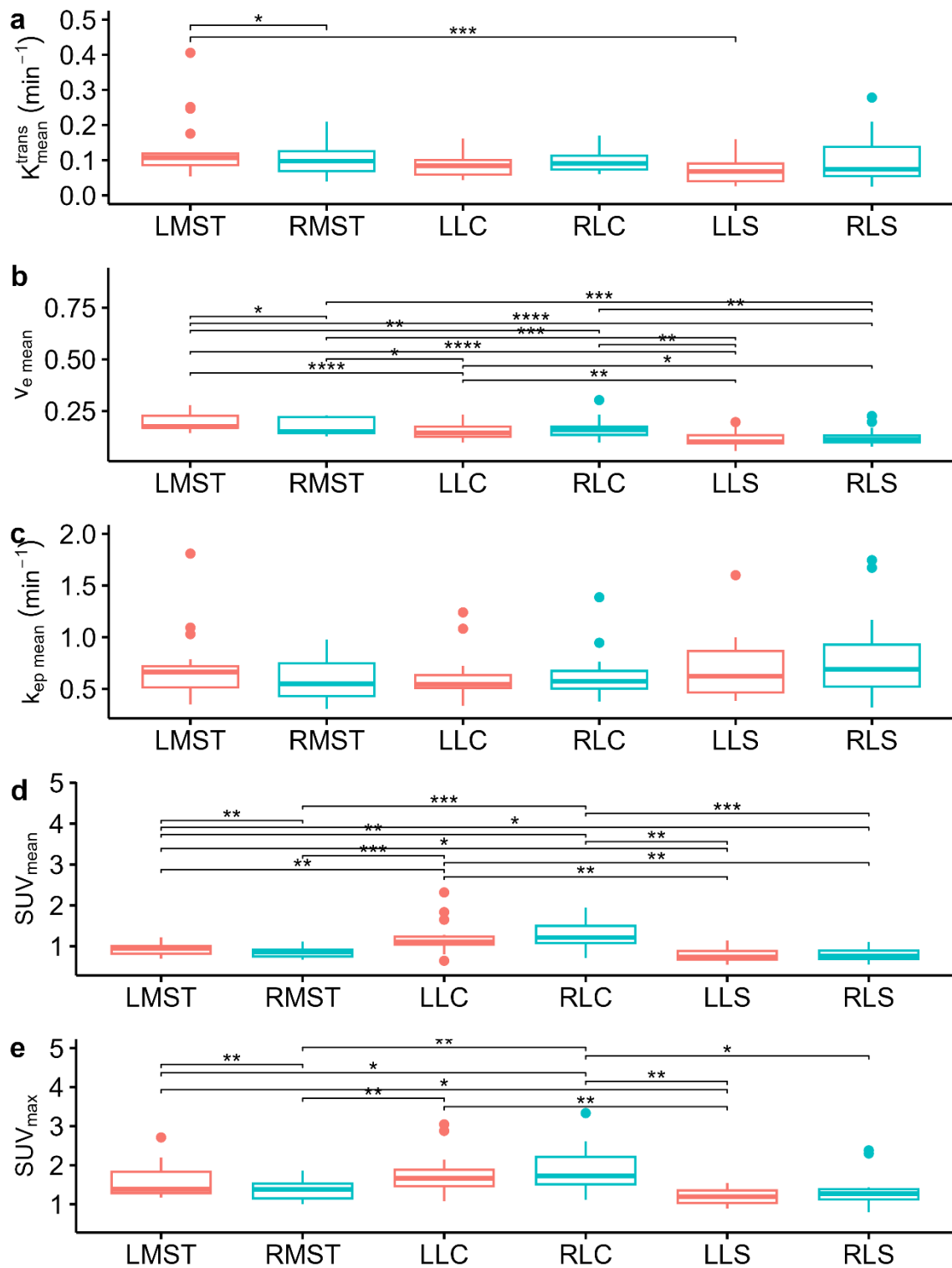


FIGURE 2. Boxplots des valeurs PKP dans les VOI de six muscles et comparaisons statistiques : (a) $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$, valeurs groupées des côtés gauche et droit (moyenne \pm sd) : MST : $0,115 \pm 0,072 \text{ min}^{-1}$, LC : $0,091 \pm 0,031 \text{ min}^{-1}$, LS : $0,085 \pm 0,055 \text{ min}^{-1}$. (b) V_e_{mean} , valeurs groupées des côtés gauche et droit : MST : $0,186 \pm 0,042$, LC : $0,158 \pm 0,044$, LS : $0,120 \pm 0,042$. (c) k_{ep} moyenne, valeurs groupées des côtés gauche et droit : MST : $0,642 \pm 0,288 \text{ min}^{-1}$, LC : $0,619 \pm 0,235 \text{ min}^{-1}$, LS : $0,747$

$\pm 0,367 \text{ min}^{-1}$. (d) SUV_{mean} , valeurs groupées des côtés gauche et droit : MST : $0,892 \pm 0,139$, LC : $1,251 \pm 0,374$, LS : $0,782 \pm 0,151$. (e) SUV_{max} , valeurs groupées des côtés gauche et droit : MST : $1,482 \pm 0,363$, LC : $1,831 \pm 0,557$, LS : $1,267 \pm 0,331$.

Muscles du côté gauche : rouge, muscles du côté droit : bleu.

(LMST = Masséter gauche, RMST = Masséter droit, LLC = Longus Capitis gauche, RLC = Longus Capitis droit, LLS = Levator Scapulae gauche, RLS = Levator Scapulae droit. $p \leq 0,05$ (*), $p \leq 0,01$ (**), $p \leq 0,001$ (***), $p \leq 0,0001$ (****).)

La plupart des différences entre les valeurs du côté gauche et du côté droit du même muscle n'étaient pas significatives, à l'exception des différences dans les VOI MST, les valeurs moyennes du côté gauche étant supérieures aux valeurs moyennes du côté droit, pour $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ (+39 %), $V_e \text{ mean}$ (+13 %) et SUV_{max} (+14 %).

4.2 Corrélations entre SUV_{max} , SUV_{mean} et PKP musculaires absolus

Ces corrélations sont présentées dans la Fig.3. Concernant le SUV_{max} , lors de l'utilisation de l'AIFmMc+ pour le calcul de PKP (Fig.3 : (a), (b), (c)), aucune corrélation ou tendance significative n'a été observée entre le SUV_{max} et tous les PKP pour les trois muscles (tous les $\text{abs}(r) \leq 0,269$).

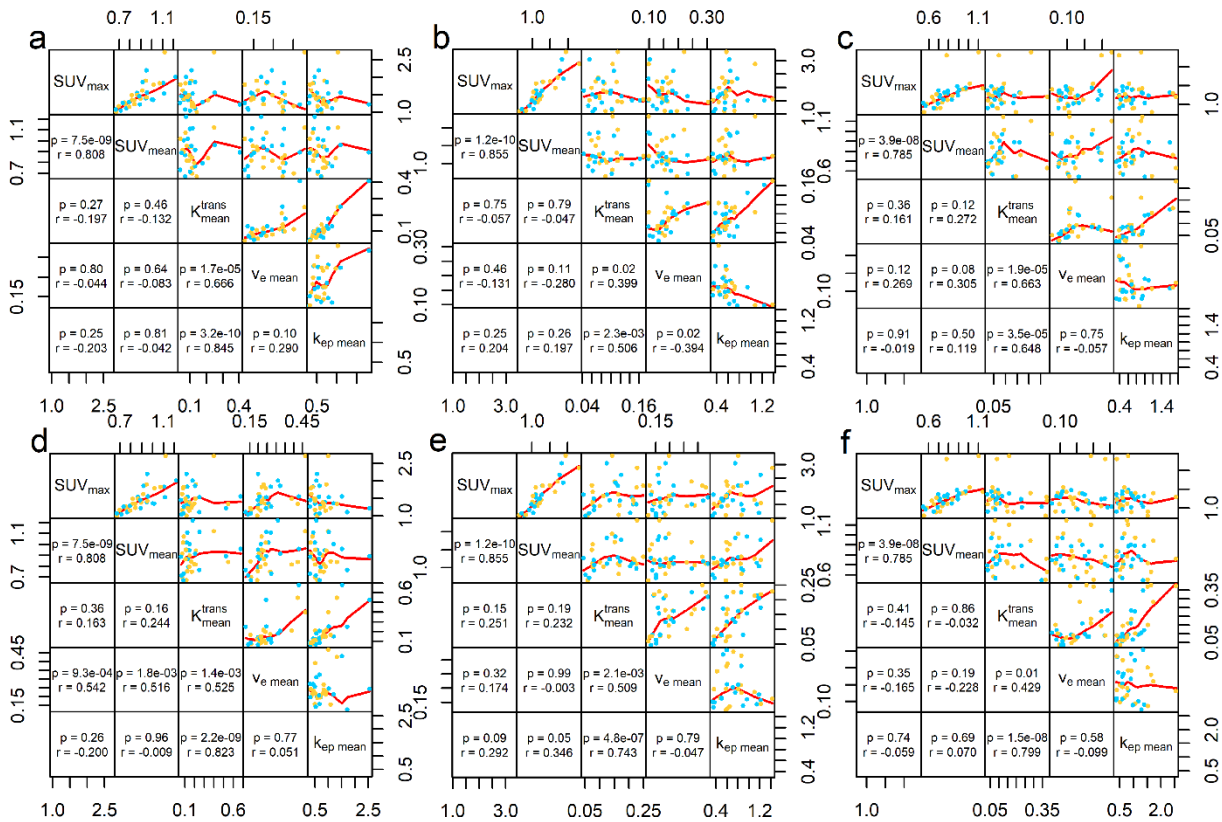


FIGURE 3. Matrice de dispersion de SUV et PKP calculée avec AIFmMc+ (a, b, c) et AIFaMc+ (d, e, f). Résultats de corrélation exprimés par les valeurs de p (p) et les coefficients de corrélation de Spearman (r) pour les trois muscles MST (a, d), LC (b, e) et LS (c, f). Les côtés gauche et droit des muscles sont étiquetés en bleu et jaune. Les lignes de régression de la corrélation de Spearman sont présentées en rouge.

De même, lors de l'utilisation de l'AIFaMc+ pour le calcul de PKP (Fig.3 : (d), (e), (f)), à l'exception d'une corrélation modérée significative entre le SUV_{max} et le $V_e\ mean$ dans le muscle MST ($r = 0,542$), aucune autre corrélation ou tendance significative n'a été observée (tous les $abs(r) \leq 0,292$).

Concernant le SUV_{mean} , aucune corrélation ou tendance significative n'a été observée avec AIFmMc+ (tous les $abs(r) \leq 0,305$). Une faible corrélation significative a été observée entre SUV_{mean} et k_{ep} avec AIFaMc+ dans le muscle LC ($r = 0,346$), ainsi qu'une corrélation

modérée significative entre SUV_{mean} et v_e avec AIFaMc+ dans le muscle MST ($r = 0,516$). Aucune autre corrélation ou tendance significative n'a été observée (tous les $abs(r) \leq 0,244$).

4.3 Corrélations entre SUV_{max} tumoral, SUV_{mean} et PKP tumoraux absolus

Ces corrélations sont présentées dans la Fig.4. Concernant le SUV_{max} , lors de l'utilisation de l'AIFmMc+ pour le calcul du PKP (Fig.4 (a)), aucune corrélation significative n'a été observée entre le SUV_{max} et tous les PKP absolus ($0,06 < p < 0,42$), cependant des tendances à une faible corrélation ont été observées entre le SUV_{max} et, à la fois, K^{trans}_{mean} ($r = 0,419$) et $k_{ep} mean$ ($r = 0,471$). Lors de l'utilisation d'AIFaMc+ (Fig.4 (b)), une faible corrélation significative a été observée entre le SUV_{max} et le $k_{ep} mean$ ($r = 0,495$), ainsi qu'une tendance à une faible corrélation entre le SUV_{max} et K^{trans}_{mean} ($r = 0,426$, $p = 0,09$).

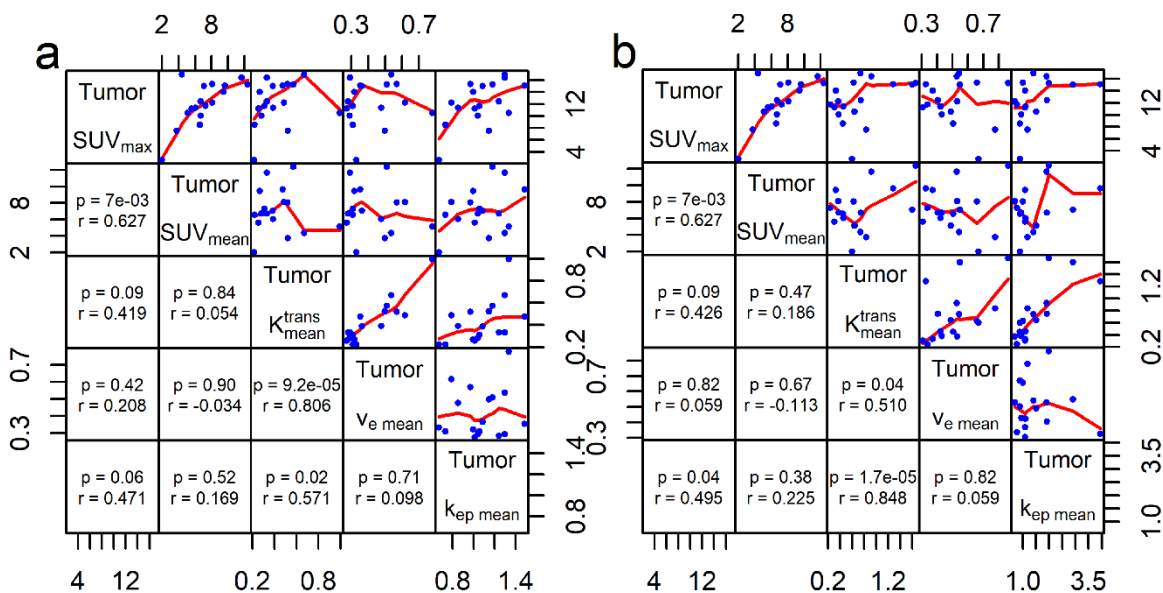


FIGURE 4. Matrice de dispersion des SUV et PKP tumoraux calculée avec (a) AIFmMc+, (b) AIFaMc+, et corrélations exprimées par les valeurs de p (p) et les coefficients de corrélation de Spearman (r). Les lignes de régression de la corrélation de Spearman sont présentées en rouge.

Concernant le SUV_{mean} , aucune corrélation ou tendance significative n'a été observée avec les PKP absolus ($0,42 < p < 0,52$, tous les $abs(r) \leq 0,225$).

4.4 Corrélations entre SUV_{max} , SUV_{mean} et TMR_PKP de la tumeur

Ces corrélations sont présentées dans la Fig.5. Concernant le SUV_{max} , lors de l'utilisation de l'AIFmMc+ pour le calcul de la PKP, des corrélations modérées significatives ont été observées avec $TMR_{K^{trans}_{mean}}$ ($r = 0,544$) et $TMR_{k_{ep\ mean}}$ ($r = 0,534$) avec le muscle MST comme référence (Fig. 5(a)), des corrélations modérées significatives ont été observées avec $TMR_{K^{trans}_{mean}}$ ($r = 0,642$) et $TMR_{k_{ep\ mean}}$ ($r = 0,615$) avec le muscle LC comme référence (Fig. 5(b)).

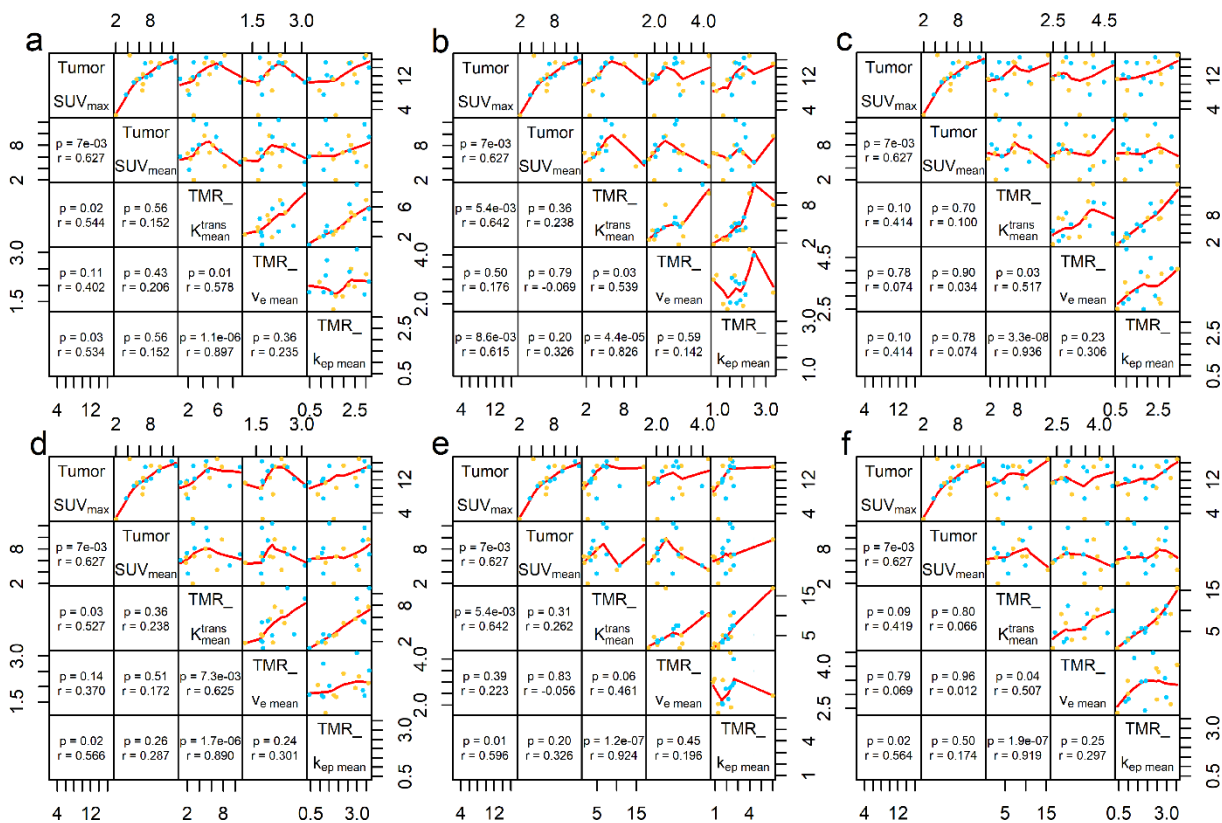


FIGURE 5. Matrice de dispersion des SUV tumoraux et TMR_PKP calculée avec AIFmMc+ (a, b, c) et AIFmC+ (d, e, f). Résultats de corrélation exprimés par les valeurs de p (p) et les coefficients de

corrélation de Spearman (r) pour les trois muscles homolatéraux de référence MST (a, d), LC (b, e) et LS (c, f). Les muscles homolatéraux gauche et droit sont étiquetés en bleu et jaune. Les lignes de régression de la corrélation de Spearman sont présentées en rouge.

Une tendance à une faible corrélation a été observée avec $TMR_{Ve\ mean}$ ($p = 0,11$, $r = 0,402$) avec le muscle MST comme référence. De plus, des tendances à une faible corrélation ont été observées avec $TMR_{K^{trans}\ mean}$ ($p = 0,10$, $r = 0,414$) et $TMR_{k_{ep}\ mean}$ ($p = 0,10$, $r = 0,414$) avec le muscle LS comme référence (Fig. 5(c)).

De manière très similaire, lors de l'utilisation de l'AIFaMc+ pour le calcul de la PKP, pour le SUV_{max} , des corrélations modérées significatives ont été observées avec $TMR_{K^{trans}\ mean}$ ($r = 0,527$) et $TMR_{k_{ep}\ mean}$ ($r = 0,566$) avec le muscle MST comme référence (Fig. 5(d)), des corrélations modérées significatives ont été observées avec $TMR_{K^{trans}\ mean}$ ($r = 0,642$) et $k_{ep\ mean}$ ($r = 0,596$) avec le muscle LC comme référence (Fig. 5(e)), une corrélation modérée significative avec $TMR_{k_{ep}\ mean}$ ($r = 0,564$), et une tendance à une faible corrélation avec $TMR_{K^{trans}\ mean}$ ($r = 0,412$) ont été observées avec le muscle LS comme référence (Fig. 5(f)). De plus, une tendance à une faible corrélation a été observée avec $TMR_{Ve\ mean}$ ($p = 0,14$, $r = 0,37$) et le muscle MST comme référence.

Concernant le SUV_{mean} , à l'exception d'une tendance à une très faible corrélation avec le $TMR_{k_{ep}\ mean}$ en utilisant soit AIFmMc+ soit AIFaMc+ ($p = 0,20$, $r = 0,326$) avec le muscle LC comme référence, aucune autre corrélation ou tendance significative n'a été observée ($0,26 < p < 0,96$, tous les $abs(r) \leq 0,287$).

5. Discussion

L'objectif général de cette étude était de déterminer si divers tissus musculaires de la région ORL sont adaptés et utiles comme tissus de référence pour les mesures de PKP dans les tumeurs ORL par DCE-IRM.

Ce travail a été motivé par nos précédentes conclusions préliminaires suggérant que la normalisation des PKP tumoraux par les PKP musculaires du MST fournit des valeurs TMR_PKP moins sensibles aux méthodes de mesure AIF et aux erreurs que les valeurs absolues des PKP tumoraux.(6)

Une condition préalable à l'utilisation du tissu musculaire comme référence pour les valeurs de PKP est son statut d'activité au repos.(14) En effet, il a été démontré pour les muscles squelettiques que les valeurs de K^{trans} , qui sont liées à la perfusion tissulaire, dépendent de l'activité musculaire, avec une augmentation significative après l'exercice.(15) L'activité musculaire ORL peut être due aux mouvements involontaires de la tête, à la mastication et au bruxisme. Dans le cas d'une telle activité musculaire, une augmentation de la captation de [^{18}F]FDG a été observée sur les images TEP.(7,8)

Dans notre étude, l'état d'activité des muscles ORL a été étudié par des mesures combinées TEP et DCE-IRM effectuées simultanément sur un imageur hybride. Les valeurs SUV_{max} et SUV_{mean} ont été considérées comme des indicateurs sensibles de l'état d'activité musculaire.(7,16–19) Trois muscles différents à différents endroits ont été choisis. En effet, en raison d'un FOV typiquement étroit dans la direction z (4 cm pour notre protocole) pour la DCE-IRM axiale, des muscles différents peuvent être dans le FOV centré sur la tumeur.

Dans nos conditions de mesure, qui comprenaient notamment des préparations standard de patients pour les examens TEP, les valeurs moyennes SUV et $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ pour tous les

types de muscles ORL explorés se sont avérées similaires aux valeurs de l'état de repos des muscles squelettiques rapportées par d'autres groupes. Plus précisément, Karunanithi et al. ont mentionné que l'absorption habituelle de FDG dans les muscles squelettiques est légère et homogène avec un SUV_{max} compris entre 0,5 et 2,2.(17) Takata et al. ont fourni des valeurs SUV_{mean} à l'état de repos dans plusieurs muscles des membres supérieurs allant de 0,6 à 1, et ils ont montré que dans les muscles en exercice, ces valeurs peuvent doubler.(20) Dans notre étude, les valeurs moyennes de SUV_{max} du muscle ORL variaient entre 1,3 et 1,9, et les valeurs moyennes de SUV_{mean} variaient entre 0,8 et 1,3, compatibles avec l'état de repos.

De même, les valeurs de K^{trans} dans les muscles squelettiques des membres inférieurs à l'état de repos mesurées par Wright et al. étaient inférieures à $0,2 \text{ min}^{-1}$ et doubleraient à peu près avec l'exercice.(15) De plus, les valeurs de K^{trans} mesurées dans les muscles ORL par Yuan et al. étaient de $(0,14 \pm 0,02) \text{ min}^{-1}$, (21) et pour Bisdas et al. les valeurs de K^{trans} rapportées dans le muscle paravertébral étaient de $(0,1 \pm 0,38) \text{ min}^{-1}$.(22)

Dans notre étude, les valeurs moyennes de K^{trans}_{mean} du muscle ORL variaient entre 0,07 et 0,13 (min^{-1}) et étaient similaires à ces valeurs publiées précédemment. À partir des valeurs SUV mesurées simultanément compatibles avec l'état de repos, nous avons conclu que ces faibles valeurs de K^{trans} sont représentatives du tissu musculaire à l'état de repos.

Les corrélations de SUV_{max} et SUV_{mean} avec les valeurs PKP ont été examinées dans les tissus musculaires pour obtenir des indications supplémentaires sur l'état d'activité musculaire. Il n'y avait pas de corrélation significative entre les valeurs des PKP liés à la perfusion, c'est-à-dire K^{trans}_{mean} , $k_{ep \text{ mean}}$, et les valeurs de SUV_{max} ou SUV_{mean} liés à l'activité métabolique, à l'exception d'une faible corrélation significative observée entre $k_{ep \text{ mean}}$ et SUV_{mean} avec AIFaMc+ dans le muscle LC ($r = 0,35$). Tous les autres coefficients de corrélation étaient inférieurs à 0,3 (avec $p > 0,05$). On peut en effet s'attendre à cela pour

les muscles au repos, car les paramètres liés à la perfusion et les paramètres liés à l'activité métabolique devraient fluctuer de manière aléatoire autour des valeurs de base de l'état de repos.

Cependant, nous avons observé de manière surprenante des corrélations modérées significatives entre le V_e mean et les deux SUV, SUV_{max} et SUV_{mean} , mais uniquement pour le muscle MST et pour AIFaMc+. Cette observation peut être anecdotique et due à une distribution de données particulière, car nous avons identifié des valeurs extrêmes du V_e mean dans l'ensemble de données correspondant.

Dans l'ensemble, les faibles valeurs de K^{trans}_{mean} , k_{ep} mean, SUV_{max} , SUV_{mean} dans les muscles ORL, ainsi que l'absence de corrélations entre les PKP liée à la perfusion et les SUV, sont de forts indicateurs que les muscles étaient effectivement au repos dans nos conditions expérimentales, justifiant leur utilisation comme tissus de référence pour les PKP tumoraux, c'est-à-dire l'utilisation des valeurs TMR_PKP au lieu des valeurs absolues de PKP.

Afin d'étudier l'impact et les avantages potentiels de l'utilisation des valeurs de TMR_PKP à la place des valeurs absolues de PKP tumorale pour caractériser la microvascularisation tumorale, nous avons étudié les corrélations des valeurs de PKP avec les valeurs de SUV.

En effet, une corrélation positive peut être attendue en cas de prolifération tumorale avec la néoangiogenèse qui devrait augmenter la perfusion et la perméabilité capillaire ainsi que l'absorption du glucose.(23)

Cette hypothèse est étayée par des études antérieures sur le HNSCC, par Surov et al. rapportant, d'une part, des corrélations positives significatives faibles à modérées de la surface vasculaire et du nombre de vaisseaux avec le SUV_{max} et le SUV_{mean} ,(24) et, d'autre part, des corrélations positives modérées de k_{ep} avec le nombre de vaisseaux.(25)

Plusieurs groupes ont étudié les relations entre les valeurs absolues de PKP et de SUV dans les tumeurs HNSCC, mais les résultats étaient jusqu'à présent incohérents.

Surov et al. ont rapporté une tendance à une corrélation positive modérée de SUV_{max} avec K^{trans} uniquement dans les tumeurs de bas grade G1/2 ($r = 0,54$, $p = 0,089$, $n = 11$). (9)

Gawlitza et al. ont observé des corrélations faibles significatives entre SUV_{mean} et K^{trans} ($r = 0,43$), SUV_{mean} et k_{ep} ($r = 0,44$), ainsi qu'une tendance à la significativité statistique lors de la corrélation de SUV_{max} et K^{trans} ($r = 0,37$; $p = 0,07$), SUV_{max} et k_{ep} ($r = 0,39$; $p = 0,06$). (23)

Bisdas et al. ont rapporté pour toutes les relations K^{trans} , k_{ep} versus SUV des coefficients de corrélation négligeables non significatifs (tous les $abs(r) \leq 0,2$). Cependant, ils ont décrit une corrélation significativement faible entre SUV_{mean} et v_e ($r = 0,42$, $n = 27$), qui n'a pas été trouvée dans d'autres études, et qui était également en contraste avec nos résultats selon lesquels ni SUV_{max} ni SUV_{mean} n'étaient significativement corrélés avec v_e (tous les $abs(r) \leq 0,21$). (22)

Leifels et al. ont signalé une tendance à une faible corrélation entre K^{trans} et SUV_{mean} ($r = 0,32$, $p = 0,08$, $n = 34$), et une corrélation significative de ces paramètres dans un sous-groupe de tumeurs G1/2 ($n = 13$). (26)

Han et al. n'ont signalé que des corrélations négligeables non significatives entre les paramètres TEP et DCE-IRM ($r < 0,25$, $n = 34$). (27)

Plus récemment, Bülbül et al. ont rapporté de manière intéressante une corrélation négative modérée significative entre K^{trans} et SUV_{max} dans les tumeurs ORL. ($r = -0,63$, $n = 14$). (28)

Dans notre étude, des tendances vers de faibles corrélations positives ont été observées entre K^{trans} tumoral absolu, k_{ep} et SUV_{max} ($0,42 \leq r \leq 0,5$) avec AIFmMc+ et AIFaMc+, avec SUV_{max} par rapport à k_{ep} atteignant la significativité avec l'AIFaMc+.

Cependant, des corrélations négligeables non significatives ont été observées entre toutes les valeurs PKP et de SUV_{mean} (toutes $abs(r) \leq 0,23$).

Les résultats sur les corrélations avec les valeurs absolues de PKP rapportés par Gawlitza et al., Surov et al. et Leifels et al. étaient les plus similaires aux nôtres, peut-être parce qu'ils ont également été obtenus sur un imageur hybride TEP/IRM réduisant la variabilité due aux définitions du VOI. Cependant, il existe également des différences, qui peuvent être dues à l'utilisation de différents modèles pharmacocinétiques (modèle Tofts original versus modèle Tofts & Kermode étendu), de différents paramètres d'acquisition, de différents types d'AIF. En particulier, les corrélations avec SUV_{mean} peuvent être sensibles à la définition du VOI.

Selon notre hypothèse, une source importante de variabilité est la méthodologie d'AIF utilisée pour calculer les valeurs PKP, et l'utilisation de valeurs TMR_PKP au lieu de PKP absolus devrait réduire cette variabilité. Les résultats présentés dans cet article sont en faveur de cette hypothèse.

Alors qu'il y avait des tendances à de faibles corrélations entre SUV_{max} et K^{trans} , k_{ep} en utilisant des valeurs tumorales absolues, ces corrélations sont devenues toutes significatives et modérées lors de l'utilisation des valeurs TMR_PKP avec MST et LC comme muscles de référence, ceci avec les deux méthodes AIF, AIFmMc+ et AIFaMc+ ($0,527 \leq r \leq 0,642$), les coefficients de corrélation les plus élevés étant observés pour le muscle LC. Pour le muscle de référence LS, SUV_{max} versus k_{ep} avec AIFaMc+ a montré une corrélation modérément significative avec un coefficient de corrélation plus élevé qu'avec le k_{ep} tumoral absolu. Pour les trois autres relations dans ce muscle, les corrélations sont restées des tendances à de faibles corrélations.

Cependant, comme pour les valeurs tumorales absolues, aucune corrélation significative n'a été observée entre SUV_{mean} et TMR_PKP de K^{trans}_{mean} et $k_{ep\ mean}$.

Il semble donc que l'utilisation des valeurs de TMR_PKP à la place des valeurs absolues de PKP tumorales entraîne une diminution de la variabilité des valeurs de PKP provenant de la méthode de mesure AIF et des erreurs AIF, et cette procédure peut révéler les relations significatives, théoriquement physiologiquement attendues, entre SUV_{max} et K^{trans}_{mean} , même avec un petit nombre de patients.

À notre connaissance, deux études précédentes ont examiné l'utilisation de tissu musculaire de référence, toutes deux pour le cancer de la prostate.

Guljas et al. ont récemment rapporté que l'utilisation de valeurs quantitatives de PKP DCE-IRM par rapport au muscle obturateur interne comme tissu de référence conduisait à une plus grande précision diagnostique pour la détection du cancer de la prostate.(29) Dans leur étude, ils ont également souligné que le muscle était considéré comme étant au repos dans leurs conditions expérimentales.

Noworolski et al. ont également étudié le tissu prostatique normal et anormal par DCE-IRM. Ils n'ont pas calculé les valeurs de PKP, mais ils ont signalé une diminution de la variabilité interpatient lorsque les données étaient normalisées par rapport au tissu musculaire. Ils ont également souligné que les effets de l'exercice sur la perfusion musculaire étaient présumés minimales dans leurs conditions expérimentales.(30)

Limitations

Notre étude présente certaines limitations. Tous les patients étaient dans l'état de repos requis pour réaliser un examen TEP-FDG. Un tel état de repos n'est généralement pas requis pour une IRM seule. Nous n'avons pas exploré l'état d'activité des muscles chez les patients sans recommandation d'état de repos. Un seul radiologue (ayant 20 ans

d'expérience) a sélectionné les voxels pour l'AIFm et tracé les VOI des muscles et de la tumeur, bien qu'un second radiologue ait vérifié les résultats. Le faible nombre de patients constitue une limite pour l'analyse statistique. Les études futures devraient examiner l'utilisation de TMR_PKP avec plusieurs imageurs IRM et plusieurs logiciels afin de confirmer leur utilité pour des études multicentriques et la pratique clinique.

6. Conclusion

Les valeurs moyennes de $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$, $k_{\text{ep mean}}$ et de SUV des muscles ORL se situaient dans les plages de valeurs publiées pour les muscles squelettiques en état de repos, avec de légères différences significatives entre les muscles et sans corrélation entre les paramètres des deux modalités d'imagerie. De plus, l'utilisation du TMR_PKP est conforme à l'hypothèse physiologique d'une relation existante entre la perfusion et la captation de FDG dans les tumeurs malignes (ici le HNSCC). Les résultats soutiennent l'utilisation des muscles ORL en état de repos comme tissu de référence pour la DCE-IRM et confirment notre étude précédente suggérant le TMR_PKP comme métrique pour minimiser la dépendance à l'AIF.

7. Références

1. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clinicians*. 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
3. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223–232. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S.
4. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(12):1187–1204. doi: 10.1016/j.diii.2013.10.010.
5. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *Magnetic Resonance Imaging*. 2019;49(7). doi: 10.1002/jmri.26518.
6. Dong W, Volk A, Djaroum M, et al. Influence of Different Measurement Methods of Arterial Input Function on Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI Parameters in Head and Neck Cancer. *Magnetic Resonance Imaging*. 2022;jmri.28486. doi: 10.1002/jmri.28486.
7. Yamane T, Matsusaka Y, Fukushima K, Seto A, Matsunari I, Kuji I. Atlas of non-pathological solitary or asymmetrical skeletal muscle uptake in [18F]FDG-PET. *Jpn J Radiol*. 2022;40(8):755–767. doi: 10.1007/s11604-022-01264-3.
8. Kawabe J, Higashiyama S, Okamura T, et al. FDG Uptake by Tongue and Muscles of Mastication Reflecting Increased Metabolic Activity of Muscles After Chewing Gum: Clinical Nuclear Medicine. 2003;28(3):220–221. doi: 10.1097/01.RLU.0000053491.31308.09.
9. Associations Between Histogram Analysis DCE MRI Parameters and Complex 18F-FDG-PET Values in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AR*. 2018;38(3). doi: 10.21873/anticancer.12395.
10. Chen Y, An H. Attenuation Correction of PET/MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2017;25(2):245–255. doi: 10.1016/j.mric.2016.12.001.
11. Mouridsen K, Christensen S, Gyldensted L, Østergaard L. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magnetic Resonance in Med*. 2006;55(3):524–531. doi: 10.1002/mrm.20759.
12. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012;30(9):1323–1341. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.

13. Mukaka MM. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. .
14. Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(2):143–153. doi: 10.1002/nbm.732.
15. Wright KL, Seiberlich N, Jesberger JA, et al. Simultaneous magnetic resonance angiography and perfusion (MRAP) measurement: Initial application in lower extremity skeletal muscle. *Magnetic Resonance Imaging*. 2013;38(5):1237–1244. doi: 10.1002/jmri.24020.
16. Jackson RS, Schlarman TC, Hubble WL, Osman MM. Prevalence and Patterns of Physiologic Muscle Uptake Detected with Whole-Body 18F-FDG PET. .
17. Karunanithi S, Soundararajan R, Sharma P, Naswa N, Bal C, Kumar R. Spectrum of Physiologic and Pathologic Skeletal Muscle ¹⁸F-FDG Uptake on PET/CT. *American Journal of Roentgenology*. 2015;205(2):W141–W149. doi: 10.2214/AJR.14.13457.
18. Nakase J, Inaki A, Mochizuki T, et al. Whole Body Muscle Activity during the FIFA 11+ Program Evaluated by Positron Emission Tomography. Chen C-T, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73898. doi: 10.1371/journal.pone.0073898.
19. Parida GK, Roy SG, Kumar R. FDG-PET/CT in Skeletal Muscle: Pitfalls and Pathologies. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2017;47(4):362–372. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.02.003.
20. Takata Y, Nakase J, Inaki A, et al. Skeletal muscle metabolism on whole-body positron emission tomography during pitching. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2021;18(1):21. doi: 10.1186/s12970-021-00418-4.
21. Yuan J, Chow SKK, Yeung DKW, Ahuja AT, King AD. Quantitative evaluation of dual-flip-angle T1 mapping on DCE-MRI kinetic parameter estimation in head and neck. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2012;2(4).
22. Bisdas S, Seitz O, Middendorp M, et al. An exploratory pilot study into the association between microcirculatory parameters derived by MRI-based pharmacokinetic analysis and glucose utilization estimated by PET-CT imaging in head and neck cancer. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2358–2366. doi: 10.1007/s00330-010-1803-x.
23. Gawlitza M, Purz S, Kubiessa K, et al. In Vivo Correlation of Glucose Metabolism, Cell Density and Microcirculatory Parameters in Patients with Head and Neck Cancer: Initial Results Using Simultaneous PET/MRI. Zhang Z, editor. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134749. doi: 10.1371/journal.pone.0134749.
24. Surov A, Meyer HJ, Höhn A-K, Wienke A, Sabri O, Purz S. 18F-FDG-PET Can Predict Microvessel Density in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. 2019;11(4):543. doi: 10.3390/cancers11040543.
25. Surov A, Meyer HJ, Gawlitza M, et al. Correlations Between DCE MRI and Histopathological Parameters in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Translational Oncology*. 2017;10(1):17–21. doi: 10.1016/j.tranon.2016.10.001.

26. Leifels L, Purz S, Stumpp P, et al. Associations between ¹⁸F-FDG-PET, DWI, and DCE Parameters in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Depend on Tumor Grading. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2017;2017:1–8. doi: 10.1155/2017/5369625.
27. Han M, Kim SY, Lee SJ, Choi JW. The Correlations Between MRI Perfusion, Diffusion Parameters, and ¹⁸F-FDG PET Metabolic Parameters in Primary Head-and-Neck Cancer: A Cross-Sectional Analysis in Single Institute. *Medicine*. 2015;94(47):e2141. doi: 10.1097/MD.0000000000002141.
28. Bülbül HM, Bülbül O, Sarıoğlu S, Özdoğan Ö, Doğan E, Karabay N. Relationships Between DCE-MRI, DWI, and ¹⁸F-FDG PET/CT Parameters with Tumor Grade and Stage in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Mirt*. 2021;30(3):177–186. doi: 10.4274/mirt.galenos.2021.25633.
29. Guljaš S, Benšić M, Krivdić Dupan Z, et al. Dynamic Contrast Enhanced Study in Multiparametric Examination of the Prostate—Can We Make Better Use of It? *Tomography*. 2022;8(3):1509–1521. doi: 10.3390/tomography8030124.
30. Noworolski SM, Henry RG, Vigneron DB, Kurhanewicz J. Dynamic contrast-enhanced MRI in normal and abnormal prostate tissues as defined by biopsy, MRI, and 3D MRSI. *Magnetic Resonance in Med*. 2005;53(2):249–255. doi: 10.1002/mrm.20374.

Chapitre 6

Classification ganglionnaire lymphatique ORL dans le HNSCC par leur études multiparamétrique TEP-[¹⁸F]FDG/IRM

1. Introduction

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC : Head and neck squamous cell carcinoma) est un groupe de tumeurs malignes qui à risque de propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques régionaux. Cette propagation est associée à un risque plus élevé de métastases à distance et à une survie.(1) Les ganglions lymphatiques de la région ORL se distinguent de ceux du reste du corps par leur emplacement et de leur drainage les structures aérodigestives. Les ganglions lymphatiques ORL jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire. Ces ganglions sont regroupés par groupes anatomiques, leur envahissement (tumoral) a des conséquences pour la stadification (TNM) et la planification thérapeutique des HNSCC.

Le groupe I comprend les ganglions sous-mentaux et sous-mandibulaires, le groupe II comprend les ganglions jugulaires supérieurs, le niveau III les ganglions jugulaires moyens, le niveau IV les ganglions jugulaires inférieurs, le niveau V les ganglions spinaux et le niveau VI le compartiment antérieur et les ganglions prétrachéaux. Cette classification est utile pour comprendre les schémas de drainage et la relation entre le site tumoral primaire et les

ganglions lymphatiques.(2,3)

Les ganglions lymphatiques bénins, parfois réactifs en raison d'une inflammation, peuvent être hypertrophiés mais conserver une structure et une fonction normales. En revanche, les ganglions lymphatiques malins sont caractérisés par la présence de cellules cancéreuses métastatiques, qui peuvent perturber l'architecture et la fonction normales des ganglions. Physiologiquement, les ganglions lymphatiques malins présentent souvent une vascularisation accrue et une activité métabolique altérée, détectables par des techniques d'imagerie avancées.(4,5)

La distinction entre ganglions lymphatiques bénins et malins est pour partie faite sur la taille, le volume, les changements architecturaux et la présence d'une hétérogénéité (nécrose) centrale. La connaissance de la sensibilité et de la spécificité de ces critères est essentielle pour effectuer un diagnostic précis.(4) La sensibilité fait référence à la capacité d'un test d'imagerie à identifier correctement les ganglions lymphatiques positifs (ici tumoraux), tandis que la spécificité fait référence à sa capacité à identifier correctement les ganglions négatifs (ici bénins). Une sensibilité et une spécificité élevées sont souhaitées ainsi que la minimisation des faux positifs et des faux négatifs, qui peuvent avoir un impact significatif sur les décisions de traitement.(5)

Les ganglions lymphatiques de plus de 1 cm de petit axe dans le plan axial sont souvent considérés comme suspects de malignité, bien que des ganglions réactionnels (inflammatoires) puissent également atteindre cette taille.(6) Les mesures de volume peuvent fournir des informations supplémentaires, les ganglions malins ayant tendance à avoir un volume plus important.(7) La sensibilité et la spécificité peuvent varier en fonction de la modalité d'imagerie utilisée.(8)

Les micrométastases désignent de petits amas de cellules cancéreuses qui se sont

propagés aux ganglions lymphatiques, tandis que les macrométastases correspondent à des dépôts plus gros et plus facilement détectables. En imagerie médicale, les micrométastases peuvent être difficiles à détecter. Les macrométastases, en raison de leur taille, sont plus facilement identifiées à l'aide des méthodes d'imagerie conventionnelles.(3)

La TEP/IRM est un outil d'imagerie puissant qui combine les informations métaboliques de la TEP avec les détails anatomiques de l'IRM. Dans le cas du HNSCC, la TEP/IRM est utilisée pour détecter les métastases occultes, différencier les ganglions lymphatiques bénins des ganglions lymphatiques malins et évaluer la réponse au traitement. L'inclusion de la DCE-IRM et de l'IVIM-DWI dans les protocoles TEP/IRM devrait améliorer la sensibilité et la spécificité de l'évaluation des ganglions lymphatiques.(3)

Ainsi la TEP/IRM propose la caractérisation non invasive des ganglions lymphatiques, en fournissant des informations sur le métabolisme tumoral, la vascularisation et les propriétés de diffusion. La combinaison de trois modalités d'imagerie (DCE-IRM, TEP, et IVIM-DWI) dans les protocoles TEP/IRM offre une évaluation large de l'état des ganglions lymphatiques, contribuant à une stadification plus précise et à une planification de traitement personnalisée.(9)

Plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la TEP-[¹⁸F]FDG/IRM sont utilisés dans ce travail de thèse pour évaluer l'état des ganglions lymphatiques dans le HNSCC. Pour la DCE-IRM, des paramètres fournissent des informations sur la perméabilité vasculaire tumorale et le volume extracellulaire. Pour la TEP, indiquent l'activité métabolique glucidique des ganglions lymphatiques. Les paramètres IVIM-DWI offrent un aperçu des caractéristiques de diffusion et de perfusion des tissus.(9)

La DCE-IRM évalue la vascularisation tumorale en calculant le transfert d'un agent de contraste entre les espaces vasculaires et extravasculaires (EES), reflétant l'angiogenèse

et la perméabilité microvasculaire. Les paramètres pharmacocinétiques (PKP) comprennent K^{trans} (constante de transfert de volume de l'espace vasculaire vers l'EES, en min^{-1}), v_e (fraction de volume extracellulaire extravasculaire, sans dimension ou en %) et k_{ep} (constante de transfert de l'EES vers l'espace vasculaire, correspondant l'élimination du contraste, en min^{-1}). La TEP utilisant le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG), fournit des informations fonctionnelles sur l'activité métabolique, la SUV_{max} (valeur d'absorption standardisée maximale) étant un paramètre clé pour identifier les zones de métabolisme élevé du glucose, souvent indicatives de processus malins. L'IVIM-DWI évalue à la fois les caractéristiques de diffusion et de perfusion des tissus, l'ADC (coefficient de diffusion apparent), D (coefficient de diffusion lente), D^* (coefficient de diffusion rapide) et f (fraction de perfusion) étant des paramètres calculés. Ces techniques peuvent aider à différencier les ganglions lymphatiques bénins des ganglions malins en évaluant les changements microstructuraux et de perfusion au sein des ganglions.(9) La combinaison des modalités dans la TEP/IRM permet une approche synchrone de l'évaluation des ganglions lymphatiques, fournissant des informations complémentaires qui pourrait améliorer la précision de la détection et de la caractérisation des métastases.

La fonction d'entrée artérielle (AIF) est essentielle pour quantifier les PKP en DCE-IRM, elle représente la concentration de l'agent de contraste au fil du temps dans le sang artériel. Les PKP, dérivés de modèles Tofts étendu décrivent le comportement de l'agent de contraste dans les tissus, en s'appuyant sur une AIF individuelle pour une fonction d'entrée précise.(10) D'après les résultats de l'étude sur les différentes AIF chapitres précédent,(11) la méthode d'AIF manuelle avec correction du mouvement est recommandée (AIFmMc+).

Egalement selon les résultats précédents de ce travail de thèse le paramètre TMR prenant des muscles ORL comme tissu de référence peut aider à réduire l'impact de la variabilité de l'AIF sur les valeurs de PKP relatifs à la tumeur. Par conséquent, dans l'étude des

ganglions lymphatiques, utiliser le muscle comme tissu de référence et proposer la valeur PKP du rapport ganglion/muscle NMR (NMR : Node Muscle Ratio) (ci-après dénommée « NMR_PKP ») pourrait présenter un intérêt.

Pour utiliser le muscle comme tissu de référence en DCE-IRM 3D clinique du HNSCC, plusieurs conditions préalables sont susceptibles d'être attendues: 1. Le muscle sélectionné comme référence doit être au repos car l'activité musculaire induit des modifications des valeurs de PKP liées à la perfusion.(12,13) 2. Étant donné que le champ de vue (FOV) dans la direction z assez étroit (généralement quelques centimètres), centré sur l'emplacement des ganglions lymphatiques dans la DCE-IRM 3D clinique du HNSCC, plusieurs muscles ORL situés à différents endroits doivent répondre aux exigences de la section 1.

La prédiction de la probabilité de métastases ganglionnaires est un aspect essentiel de la prise en charge du HNSCC. Des techniques d'imagerie avancées, combinées à des données cliniques et pathologiques, peuvent aider au développement de modèles prédictifs. Ces modèles peuvent aider à identifier les patients à haut risque d'atteinte ganglionnaire, à guider les décisions de biopsie et à adapter les stratégies de traitement. L'incorporation de paramètres TEP/IRM dans ces modèles peut améliorer leur précision prédictive et leur utilité clinique.(14)

2. L'objectif

Au cours des deux premières phases de notre étude, les analyses approfondies et détaillées de la tumeur ORL, ainsi que des muscles ORL comme tissus de référence étaient réalisés en utilisant les modèles multiparamétriques basée sur la DCE-IRM et la TEP. A cette phase d'étude, la DWI/IVIM-DWI a été introduite dans notre étude pour explorer plus en détail les

caractéristiques des ganglions lymphatiques associés.

Les objectifs de cette troisième étude étaient :

Calculer des performances diagnostiques des paramètres issus des imageries TEP et IRM acquises de façon synchrone lors de l'examen TEP-[¹⁸F]FDG/IRM pour l'étude du statut bénin/malin des ganglions lymphatiques, incluant l'évaluation de la sensibilité et la spécificité. Ceci en comparaison avec l'histologie sur pièce opératoire (compte-rendu).

Calculer les performance d'un nouvel index appliqué aux paramètres de DCE-IRM « le rapport ganglion/muscle NMR (Node Muscle Ratio) » des paramètres pharmacocinétiques ($NMR_{K^{trans}}$, NMR_{v_e} et $NMR_{k_{ep}}$), en utilisant le muscle comme tissu de référence. Vérifier la faisabilité et les performances diagnostic du rapport NMR.

Décrire le profil multiparamétrique des ganglions explorés selon les différents modalités d'imagerie : paramètres métaboliques de TEP (SUV) et paramètres pharmacocinétiques de DCE-IRM (K^{trans} , v_e et k_{ep} , variante NMR), et les paramètres de diffusion de DWI/IVIM-DWI (ADC, D, D^* et f).

3. Matériels et méthodes

3.1 Patients et protocole clinique

L'étude était conforme aux directives éthiques de la Déclaration d'Helsinki et tous les sujets ont fourni un consentement éclairé écrit. Elle a été approuvée par le Comité national d'examen de la recherche biomédicale sur les êtres humains. Les critères d'inclusion étaient les adultes présentant un HNSCC avec une indication pour effectuer à la fois une IRM et une TEP au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), destinée à la chirurgie. Les principaux

critères d'exclusion étaient les contre-indications à l'examen IRM ou TEP-FDG. Ce travail a porté sur 34 patients au total (23 hommes [âge : 63 ± 14], 11 femmes [âge : 67 ± 12]) qui ont passé une TEP-FDG/IRM entre septembre 2018 et juin 2020. Toutes les tumeurs ORL malignes présentaient des preuves histopathologiques de HNSCC. Les patients n'ont reçu aucune chirurgie ni traitement du HNSCC avant l'imagerie.

3.2 Protocole TEP-FDG/IRM

Les examens ont été réalisés sur un système hybride TEP/IRM (Signa™, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), combinant l'IRM 3,0 Tesla et la TEP avec des photomultiplicateurs au silicium, permettant une reconstruction en temps de vol.

Pour l'IRM, le protocole d'acquisition comprenait une série de séquences centrées sur l'étage ORL, réalisées à l'aide d'une antenne dédiée Head + Neck 40 canaux. Les acquisitions DCE-IRM étaient basées sur une séquence d'écho de gradient tridimensionnelle (3D) de type SPGR (SPGR : Spoiled Gradient Recalled Echo) (nom industriel : Liver acquisition with volume acquisition [LAVA]). Les principales caractéristiques de la séquence DCE-IRM étaient : plan de coupe axial ; temps d'écho (TE) = 1,4 ms ; temps de répétition (TR) = 5,2 ms ; angle de bascule = 30° ; épaisseur de coupe = 5 mm ; nombre de coupes par phase = 8 ; durée d'une phase = 3 secondes ; FOV = 26 x 26 cm ; matrice d'acquisition = 160 x 160 ; matrice de reconstruction = 256 x 256 ; volume de voxel = 5,16 mm³ ; durée totale = 390 secondes (correspondant à 130 phases), de reconstruction par échantillonnage cartésien (ARC). Une bande de saturation de 6 cm d'épaisseur a été positionnée parallèlement et adjacente au bord inférieur de la région imagée, pour compenser l'effet d'entrée de coupe. L'examen DCE-IRM a été réalisé avec injection d'acide gadotérique (DOTAREM, Guerbet, Villepinte, France) à une dose de 0,1 mmol/kg 25

secondes après le début de l'acquisition, et avec un débit de 2 mL/sec.

La séquence de diffusion (DWI) comportait 9 valeurs de b : b = 0, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000. Les principales caractéristiques de la séquence DWI étaient : plan de coupe axial ; TE = 73,1 ms ; TR = 4834,0 ms ; angle de bascule = 180° ; épaisseur de coupe = 4 mm ; nombre de coupes = 33 ; durée de la séquence = 27 secondes (correspondant à 9 phases) ; FOV = 30 x 30 cm ; matrice d'acquisition = 96 x 128 ; matrice de reconstruction = 256 x 256 ; volume de voxel = 5,49 mm³ ; durée totale = 240 secondes ; épaisseur/écart de coupe = 4,0/0,4 mm ; résolution reconstruction = 1.17 x 1.17 mm.

Pour la TEP-FDG, les patients étaient à jeun depuis au moins six heures avant de commencer l'examen, et ils devaient avoir des niveaux de glycémie normaux. Ils ont été placés en décubitus dorsal, les bras le long du corps, sans parler. 60 ± 10 min après injection de 4 MBq/kg de [¹⁸F]FDG, une acquisition statique « corps entier » a été réalisée, de la racine des cuisses au vertex, en 5 étapes de 2 minutes, simultanément avec des séquences IRM pour la correction d'atténuation et l'identification de l'anatomie. Les principales caractéristiques de la séquence statique corps entier TEP-FDG étaient : matrice = 192 x 192 pixels ; épaisseur de coupe = 2,8 mm ; volume voxel = 27,15 mm³.

Une séquence en écho de gradient Dixon appelée « MR based attenuation correction (MRAC) » a fourni des images Dixon et 4 classes de tissus (air extérieur, poumon, tissus mous et graisse) permettant de réaliser une correction d'atténuation basée sur l'IRM de l'activité du [¹⁸F]FDG.(15)

Une séquence pondérée en T2 fast spin echo a été réalisée pour ajouter des informations anatomiques à l'acquisition TEP-FDG. Les principales caractéristiques de la séquence pondérée en T2 étaient : plan axial ; TE = 84,3 ms ; TR = 10112,0 ms ; angle de bascule = 142° ; épaisseur/écart de coupe = 5,0/0,5 mm ; champ de vue = 26 x 26 cm ; matrice

d'acquisition = 384 x 320, matrice de reconstruction = 512 x 512 ; volume du voxel = 1,29 mm³.

3.3 Traitement des images

L'analyse des données DCE-IRM a été réalisée à l'aide du logiciel Olea Sphere® (version 3.0.18 ; Olea Medical Solutions, La Ciotat, France), plus précisément du module « MR Permeability ». Ce logiciel a utilisé le modèle Tofts étendu pour calculer les cartes PKP. Les hémocrites ont été fixés à : hémocrite des gros vaisseaux $hct_{LV} = 0,45$ et hémocrite des petits vaisseaux $hct_{SV} = 0,25$. Les valeurs de T1 avant contraste à 3T ont été fixées à $T1_{sang} = 1650$ msec, $T1_{tissu} = 1400$ msec et DOTAREM $r1$ relaxivity = 3,50 (mM⁻¹s⁻¹).

Sur la base de nos travaux précédents, pour le calcul des cartes PKP, nous avons utilisé l'AIFmMc+ à quatre voxels sélectionné manuellement à l'intérieur de l'artère carotide.(11,15)

Les volumes d'intérêt multicoupes (VOI) pour la DCE-IRM, la TEP-FDG et la DWI ont été délimités manuellement à l'intérieur des muscles ORL (pour la DCE-IRM), et des ganglions lymphatiques, sur des images acquises par DCE-IRM, sur des images anatomiques pondérées en T2 et sur les image DWI. Les muscles sélectionnés étaient : masséter (MST), longus capitis (LC), levator scapulae (LS). Pour chaque muscle, les VOI des côtés gauche et droit ont été délimités (Fig.1).

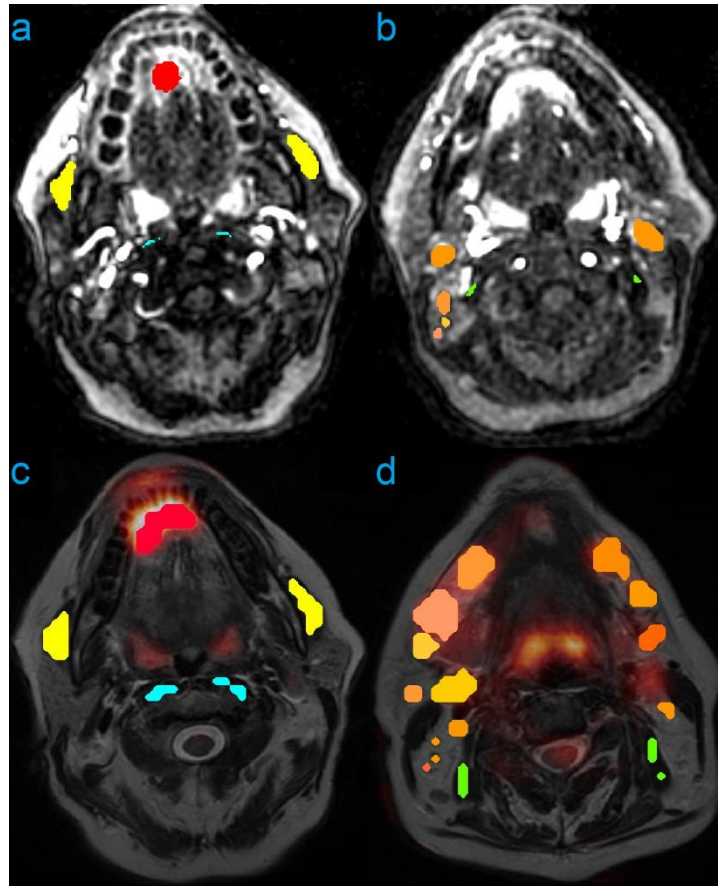


FIGURE 1. Exemple de VOI défini à l'intérieur de la tumeur HN (rouge) et de trois types de muscles HN : MST (vert), LC (jaune), LS (bleu), et des ganglions lymphatiques (série orange), à deux emplacements de coupe axiale (même patient). (a, b) VOI utilisé pour les images DCE-IRM. (c, d) VOI correspondant utilisé pour les images TEP-FDG (superposition colorée). Les VOI TEP-FDG ont été délimités à l'aide d'images T2w haute résolution sous-jacentes. Les différences visibles de formes de VOI entre DCE-IRM et TEP-FDG sont dues à une taille de voxel différente.

Les valeurs moyennes de K^{trans} ($K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$), de v_e ($v_{e \text{ mean}}$) et de k_{ep} ($k_{\text{ep \text{ mean}}}$) du VOI DCE-IRM, et les valeurs moyennes de ADC (ADC_{mean}), de D (D_{mean}), de D^* (D^*_{mean}) et de f (f_{mean}) ont été mesurées à l'aide d'Olea Sphere®. Le SUV_{mean} et le SUV_{max} du VOI TEP ont été mesurés à l'aide du logiciel 3D Slicer après importation du VOI défini dans Olea Sphere®.(16) Pour calculer NMR_PKP, selon des résultats d'étude précédente de tissu de référence musculaire, basées sur la stabilité musculaire, les VOI musculaires de référence

a été sélectionnées en priorité au LC, suivi du MST et enfin du LS.

Les compte-rendus histologiques sur pièce opératoire ont ensuite été analysés pour obtenir un gold standard pour tous les ganglions lymphatiques contournés. Chaque ganglion était classé selon quatre catégories: 1 = négatif (absence de carcinome épidermoïde), 2 = micrométastase, 3 = macrométastase, 4 = incertitude (Fig.2).

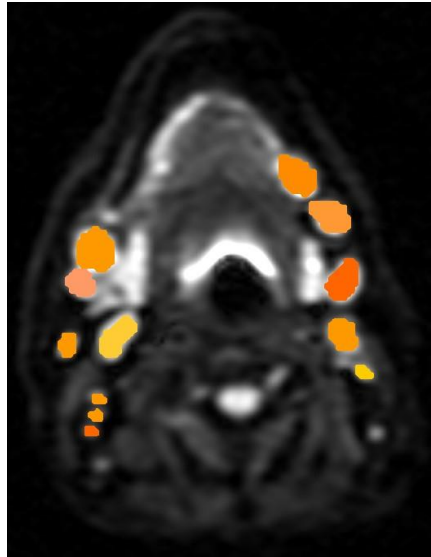


FIGURE 2. Exemple de VOI défini à l'intérieur et des ganglions lymphatiques (série orange), à un emplacement de coupe axiale (même patient de Fig.1), Par rapport aux ganglions lymphatiques de la Fig.1, les VOI des ganglions lymphatiques de DWI présenteront une certaine déformation. La déformation provient de la séquence de lecture qui est une séquence EPI (écho planar imaging), très sensible aux hétérogénéités de champ magnétique (d'où la déformation).

3.4 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de R version 4.0.4 (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Pour représenter les populations de

ganglions lymphatiques analysées selon différentes techniques de TEP/IRM, les flowcharts ont été construits. Les résultats ont été présentés sous forme de valeurs moyennes avec des écarts types, sous la forme de boxplots (minimum, maximum, médiane, premier et troisième quartiles) et de nuages de points, afin d'afficher la distribution des ganglions lymphatiques pour chaque technique d'IRM.

La courbe ROC (Receiver operating characteristic), représentait graphique montrant le couple sensibilité et spécificité 1 à différents réglages de seuil. L'AUC (Area Under the Curve, aire sous la courbe), était utilisée pour mesurer la performance des paramètres d'imagerie. Plus la valeur de l'AUC était élevée, meilleures étaient les performances diagnostiques. Les indices de Youden ont également été calculés simultanément avec la courbe ROC, pour déterminer la valeur seuil de la variable pour maximiser l'indice (de Youden) et ainsi obtenir le meilleur couple sensibilité et spécificité.(17)

Afin de diagnostiquer les performances de chaque paramètre, tout en utilisant la courbe ROC, nous avons également utilisé Wilcoxon pour comparer chaque paramètre ganglionnaire entre de ganglion lymphatique négative et ganglion lymphatique positive au niveau de l'histopathologie.

Pour les ganglions ayant été explorés avec toutes les modalités d'imagerie un heatmap a été réalisé. Le Heatmap est un outil de visualisation de données qui peut par exemple afficher la corrélation entre les données via des changements de couleur, il représente la corrélation entre les données à travers la profondeur de la couleur, rendant les similitudes et les différences entre les données claires en un coup d'œil. La couleur passe passait ici du bleu (corrélation négative) au rouge (corrélation positive). Plus la valeur est proche de 1 ou -1, plus la corrélation était forte.

4. Résultats

4.1 Patients

Sur les 34 patients examinés, 10 patients ont été exclus de l'analyse ultérieure pour la raisons suivantes : intention de chirurgie initiale ayant conduit à l'inclusion mais finalement absence de chirurgie ganglionnaire réalisée suite à la réunion concertation pluridisciplinaire. Le même protocole d'analyse d'image a été réalisé sur les 24 patients restant, avec 263 ganglions lymphatiques contourés au total. Les informations sur tous les patients et ganglions lymphatiques sont présentées dans le Tableau 1.

	Valeur
Age (ans)	
Min / Max	24,0 / 91,0
Med [IQR]	65,5 [58,8 ; 70,2]
Moyenne (sd)	64,7 (14,3)
N (NA)	24 (0)
Genre	
Femme	7 (29%)
Homme	17 (71%)
Nombre de ganglions lymphatiques (par patient)	
Min / Max	1,0 / 26,0
Med [IQR]	10,0 [6,8 ; 15,0]
Moyenne (sd)	11,0 (6,0)
N (NA)	24 (0)
Examen TEP/IRM	
Oui	24 (100%)
Nombre de ganglions lymphatiques (par patient) examinés par TEP/IRM	
Min / Max	1,0 / 26,0
Med [IQR]	10,0 [6,8 ; 15,0]
Moyenne (sd)	10,8 (6,2)
N (NA)	24 (0)
Examen DCE-IRM	
Non	6 (25%)
Oui	18 (75%)
Nombre de ganglions lymphatiques (par patient) examinés avec DCE-IRM	
Min / Max	1,0 / 9,0
Med [IQR]	3,5 [1,2 ; 6,0]
Moyenne (sd)	4,0 (2,7)
N (NA)	18 (6)
Examen DWI	
Oui	24 (100%)
Nombre de ganglions lymphatiques (par patient) examinés avec DWI	
Min / Max	1,0 / 26,0
Med [IQR]	9,5 [4,8 ; 11,5]
Moyenne (sd)	9,4 (6,1)
N (NA)	24 (0)
Au moins un ganglion lymphatique négatif en pathologie	
Non	1 (4%)
Oui	23 (96%)

	Valeur
Nombre de ganglions lymphatiques non envahis en pathologie	
Min / Max	3,0 / 19,0
Med [IQR]	9,0 [5,0 ; 11,5]
Moyenne (sd)	9,0 (4,6)
N (NA)	23 (1)
Au moins un ganglion lymphatique avec micrométastase en pathologie	
Non	18 (75%)
Oui	6 (25%)
Nombre de ganglions lymphatiques présentant des micrométastases en pathologie	
Min / Max	1,0 / 2,0
Med [IQR]	1,0 [1,0 ; 1,8]
Moyenne (sd)	1,3 (0,5)
N (NA)	6 (18)
Au moins un ganglion lymphatique avec des macrométastases en pathologie	
Non	9 (38%)
Oui	15 (62%)
Nombre de ganglions lymphatiques présentant des macrométastases en pathologie	
Min / Max	1,0 / 7,0
Med [IQR]	2,0 [1,5 ; 3,0]
Moyenne (sd)	2,7 (1,8)
N (NA)	15 (9)
Au moins un ganglion lymphatique avec un statut d'invasion tumorale inconnu en pathologie	
Non	22 (92%)
Oui	2 (8%)
Nombre de ganglions lymphatiques dont le statut d'invasion tumorale est inconnu en pathologie	
Min / Max	2,0 / 7,0
Med [IQR]	4,5 [3,2 ; 5,8]
Moyenne (sd)	4,5 (3,5)
N (NA)	2 (22)

TABLEAU 1 : Patients analysés (N = 24).

4.2 Volumes des ganglions lymphatiques

La Fig.3 présente des boxplots de mesure des volumes des ganglions lymphatiques ORL par patients pour les trois techniques : TEP, DCE-IRM et DWI. Basé sur les boxplots de chaque patient, sauf valeurs extrêmes les volumes TEP, DCE-IRM et DWI sont inférieures à 7,5 cm³. La valeur moyenne des volumes ganglionnaires TEP est (2,0 ± 3,3) cm³, la valeur moyenne des volumes ganglionnaires DCE-IRM est (1,1 ± 1,8) cm³, et la valeur moyenne des volumes ganglionnaires DWI est (1,5 ± 3,0) cm³.

Une corrélation était observée entre les mesures de volumes des ganglions réalisées en TEP et en DCE-IRM : coefficient de corrélation de Spearman est 0,8 avec CI95[0,717, 0,931].

Une corrélation était observée entre les mesures de volumes des ganglions réalisées en TEP et en DWI: coefficient de corrélation de Spearman est 0,682 avec CI95[0,608, 0,77].

Une corrélation était observée entre les mesures de volumes des ganglions réalisées en DCE-IRM et en DWI: coefficient de corrélation de Spearman est 0.8 avec CI95[0,717, 0,931].

En comparant les volumes mesurés par DWI avec les deux autres techniques, nous pouvons identifier des différences systématiques de mesures entre les techniques. Par exemple, si la DWI sousestime surestime respectivement le volume des ganglions lymphatiques par rapport à la TEP et à la DCE-IRM.

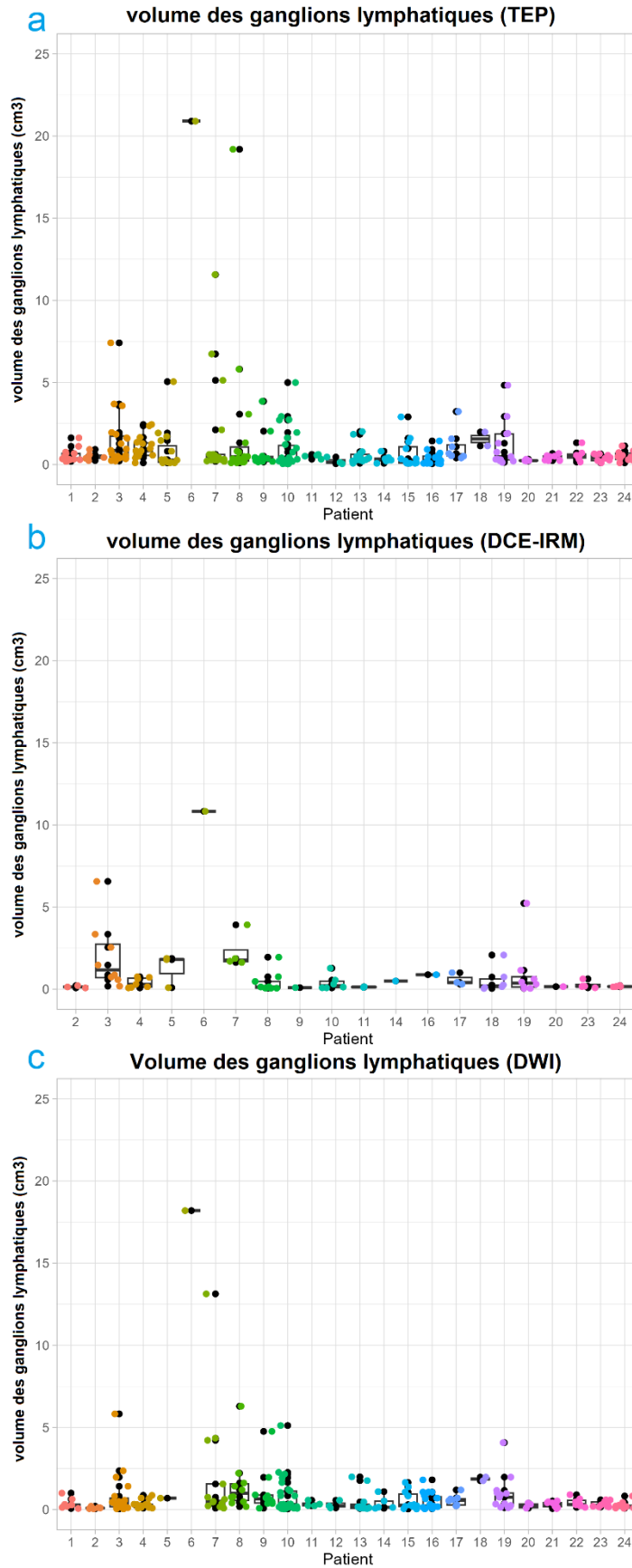


FIGURE 3. Volume des VOI des ganglions lymphatiques pour chaque patient (N = 24) dans les trois modalités d'imagerie : (a) TEP-FDG, (b) DCE-IRM et (c) DWI (IVIM-DWI).

4.3 Performances diagnostiques des trois techniques de TEP/IRM

Le Fig.4 présente le processus d'analyse statistique des VOI ganglionnaires pour la TEP/IRM. Les ganglions lymphatiques sont divisés en deux catégories principales : « Négatifs » et « Positifs ». « Négatifs » signifie qu'il n'y a pas de métastases, ce qui est la catégorie 1 des quatre catégories que nous définissons (1 = négatif). « Positif » signifie qu'il y a des métastases lymphatiques, y compris micrométastase (2 = micro) macrométastase (3 = macro).

Les performances des trois techniques de TEP/IRM sont évaluées par rapport au gold standard pathologique et pour le diagnostic des micro ou macrométastases dans les ganglions lymphatiques.

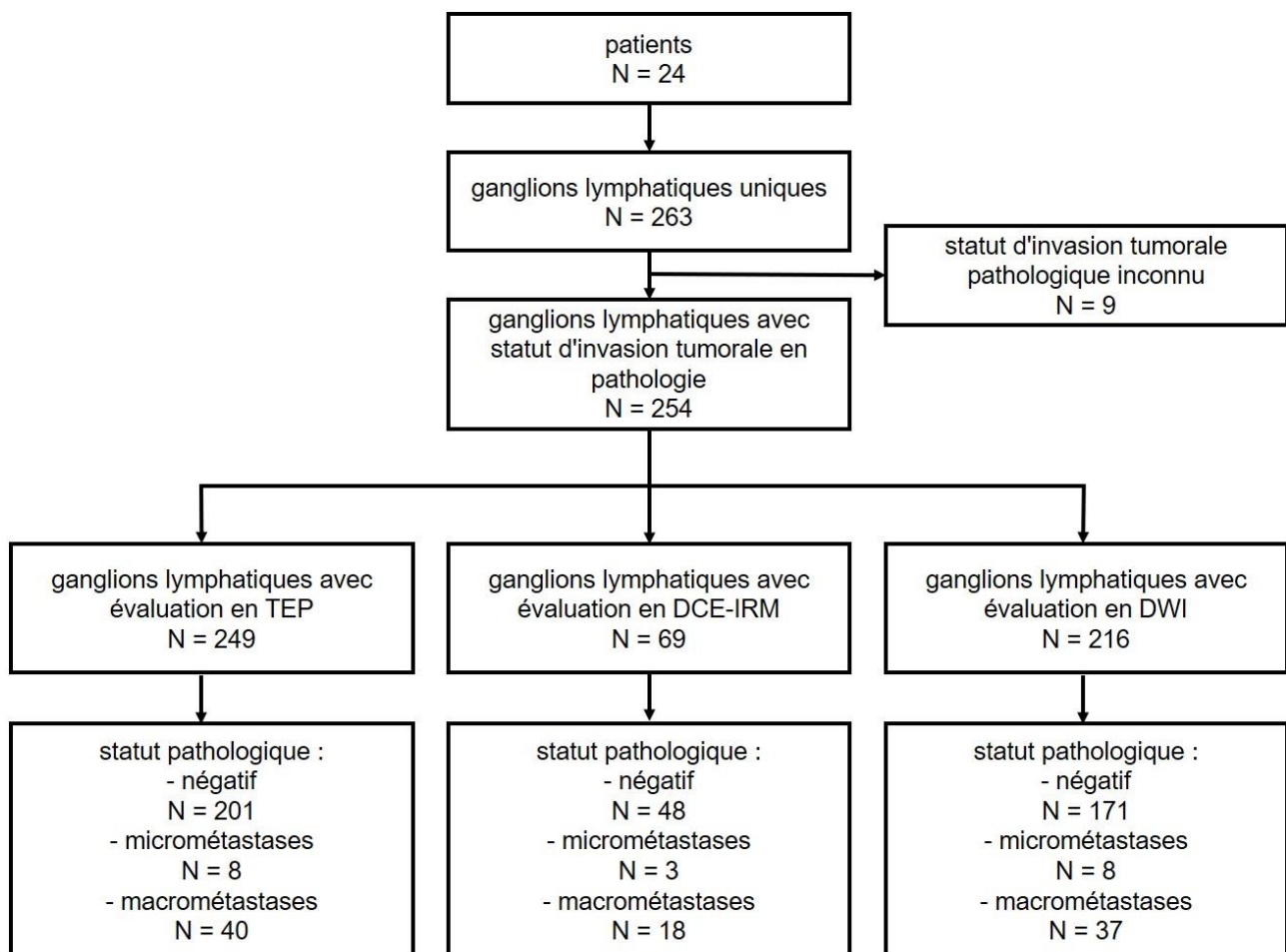


FIGURE 4. Flowchart des ganglions lymphatiques analysés dans l'étude.

4.3.1 TEP seule

249 ganglions ont été évalués par TEP, dont 201 étaient négatifs et 48 étaient positifs (combinaison des micrométastases et des macrométastases).

Les performances sont évalué pour Volume et SUV_{max} .

Performances diagnostiques des volumes TEP

La Fig.5(a) décrit la courbe ROC du volume des ganglions lymphatiques en TEP.

La valeur d'AUC est de 0,892, avec un intervalle de confiance à 95 % [0,845-0,933] (95CI).

Cela indique que la mesure du volume TEP étaient avait une performance relativement élevée pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs des ganglions lymphatiques négatifs. (Fig.5(a))

La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden est de 0,8 cm³, avec une sensibilité de 81,2 % et une spécificité de 86,1 %. (Fig.5(a))

Le test de Wilcoxon a révélé une différence significative entre les volumes des ganglions positifs et négatifs ($p < 0.0001$) (Fig.5(b)). Les valeurs moyenne \pm écart-type [sd] des volumes des ganglions étaient : ganglions positifs sont $2,7 \pm 1,8$ cm³, ganglions négatifs $0,7 \pm 1,6$ cm³. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence significative était : $\text{Volume(positif)} / \text{Volume(négatif)} = 3,9$.

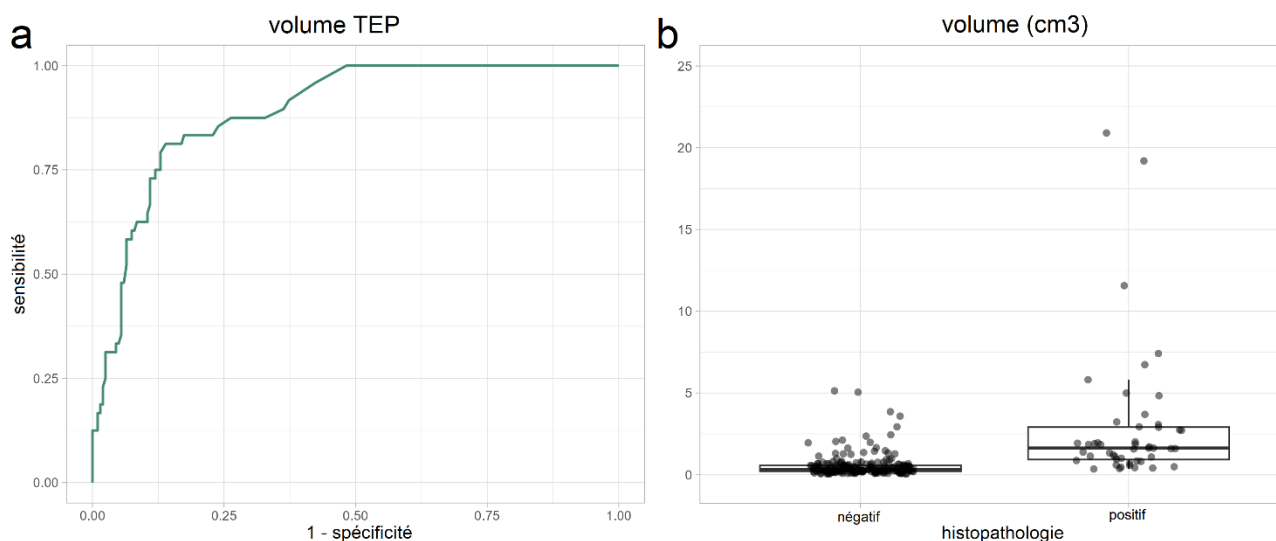


FIGURE 5. Courbe ROC du Volume mesuré de TEP et Boxplot du Volume pour les ganglions négatifs et positifs en TEP.

Performances diagnostiques des valeurs SUV_{max}

La Fig.6(a) décrit la courbe ROC des valeurs SUV_{max} . La valeur d'AUC est de 0,875, 95CI est [0,809-0,928]. (Fig.6(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden est de 2,01, avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 88,1 % (Fig.6(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence significative entre les valeurs SUV_{max} des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0368$) (Fig.6(b)). Les valeurs moyenne \pm sd de SUV_{max} des ganglions étaient : ganglions positifs $4,0 \pm 4,2$, des ganglions négatifs $1,6 \pm 1,3$. Le rapport des valeurs moyennes pour cette différence significative était : $SUV_{max}(\text{positif}) / SUV_{max}(\text{négatif}) = 2,5$.

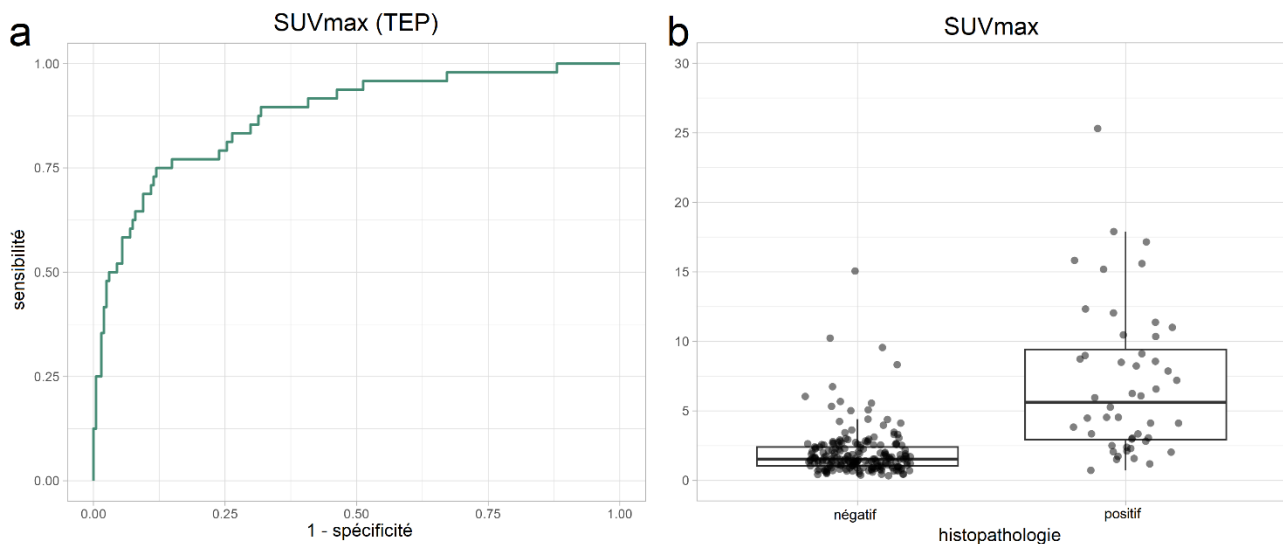


FIGURE 6. Courbe ROC du SUV_{max} de TEP et Boxplot du SUV_{max} pour les ganglions négatifs et positifs.

4.3.2 DCE-IRM seule

69 ganglions ont été évalués par DCE-IRM, dont 48 étaient négatifs et 21 étaient positifs (combinaison des micrométastases et des macrométastases).

Les performances ont été évaluées pour chaque paramètre de la DCE-IRM (Volume, K_{trans}^{mean} , V_e^{mean} et k_{ep}^{mean}) de manière similaire aux paramètres de TEP (courbe ROC, AUC, Boxplot).

Performances diagnostiques des volumes DCE-IRM

La Fig.7(a) décrit la courbe ROC du volume des ganglions lymphatiques en DCE-IRM. La valeur d'AUC était de 0,823, 95CI [0,715-0,917]. Cela indique que les performances de la mesure du volume DCE-IRM pour distinguer les ganglions positifs et négatifs étaient relativement élevées (Fig.7(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden était de

0,48 cm³, avec une sensibilité de 81,0 % et une spécificité de 72,9 % (Fig.7(a)).

Le test de Wilcoxon montrait une différence significative entre les volumes des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0118$) (Fig.7(b)). Les valeurs moyenne \pm sd des volumes des ganglions étaient : ganglions positifs $2,8 \pm 1,0$ cm³, ganglions négatifs $0,02 \pm 0,02$ cm³. Les rapports de valeurs moyennes pour cette différence significative était : $\text{Volume(positif)} / \text{Volume(négatif)} = 140$.

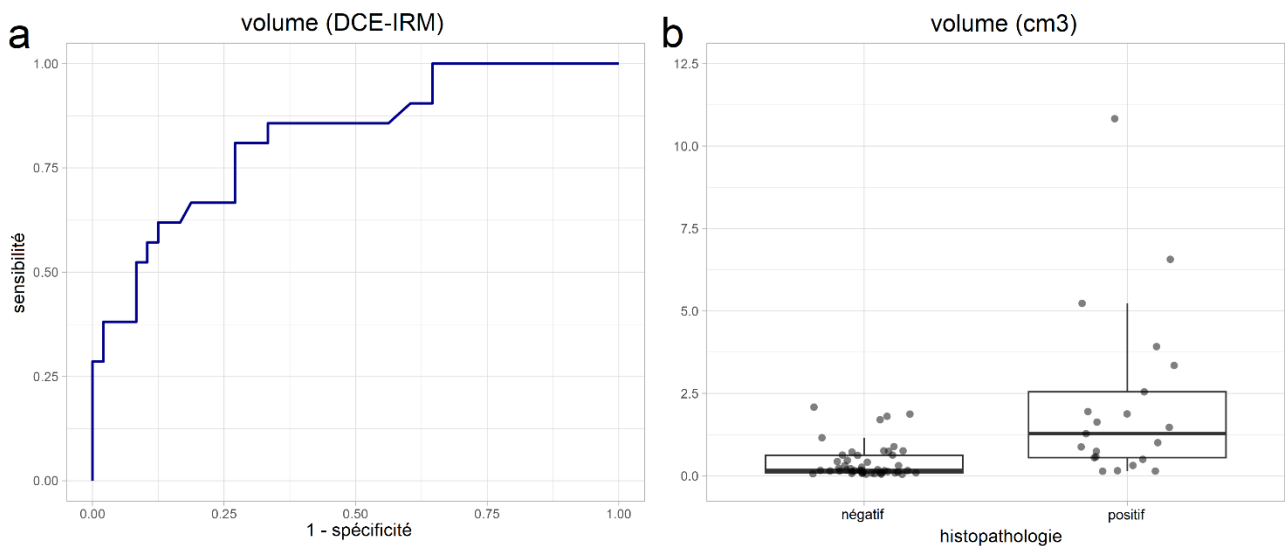


FIGURE 7. Courbe ROC du Volume mesuré de DCE-IRM et Boxplot du Volume pour les ganglions négatifs et positifs en DCE-IRM.

Performances diagnostiques des valeurs K_{mean}^{trans}

La Fig.8(a) décrit la courbe ROC des valeurs K_{mean}^{trans} en DCE-IRM. La valeur d'AUC était de 0,516, 95CI [0,373-0,662], correspondant à des performances relativement faibles pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs (Fig.8(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden était de $0,32 \text{ min}^{-1}$, avec une sensibilité de 71,4 % et une spécificité de 50,0 %, la spécificité plus faible signifie un taux de faux positifs plus élevé (Fig.8(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence non significative entre les valeurs $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0994$) (Fig.8(b)). Les valeurs moyenne \pm sd (min^{-1}) de $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ des ganglions étaient : ganglions positifs $0,3 \pm 0,2 \text{ min}^{-1}$, ganglions négatifs $0,2 \pm 0,1 \text{ min}^{-1}$. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence non significative était : $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ (positif) / $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ (négatif) = 1,5.

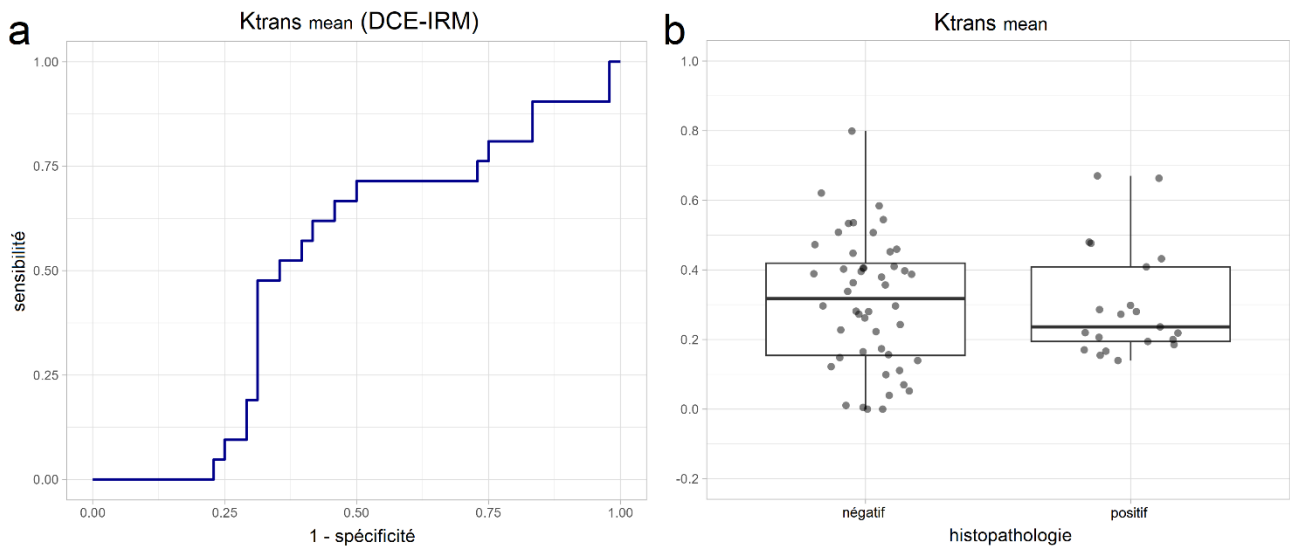


FIGURE 8. Courbe ROC du $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ de DCE-IRM et Boxplot du $K^{\text{trans}}_{\text{mean}}$ pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs v_{e_mean}

La Fig.9(a) décrit la courbe ROC des valeurs v_{e_mean} en DCE-IRM. La valeur d'AUC est de 0,675, 95CI est [0,552-0,795]. Cela indique que la performance de v_{e_mean} pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs était modérée. La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden était de 0,20, avec une sensibilité de 90,5 % et une spécificité de 43,8 % (Fig.9(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence non significative entre les valeurs v_{e_mean} des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,4954$) (Fig.9(b)). Les valeurs moyenne \pm sd de v_{e_mean}

des ganglions étaient : ganglions positifs $0,6 \pm 0,3$, ganglions négatifs $0,3 \pm 0,2$. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence non significative était : $V_e \text{ mean (positif)} / V_e \text{ mean (négatif)} = 2,0$.

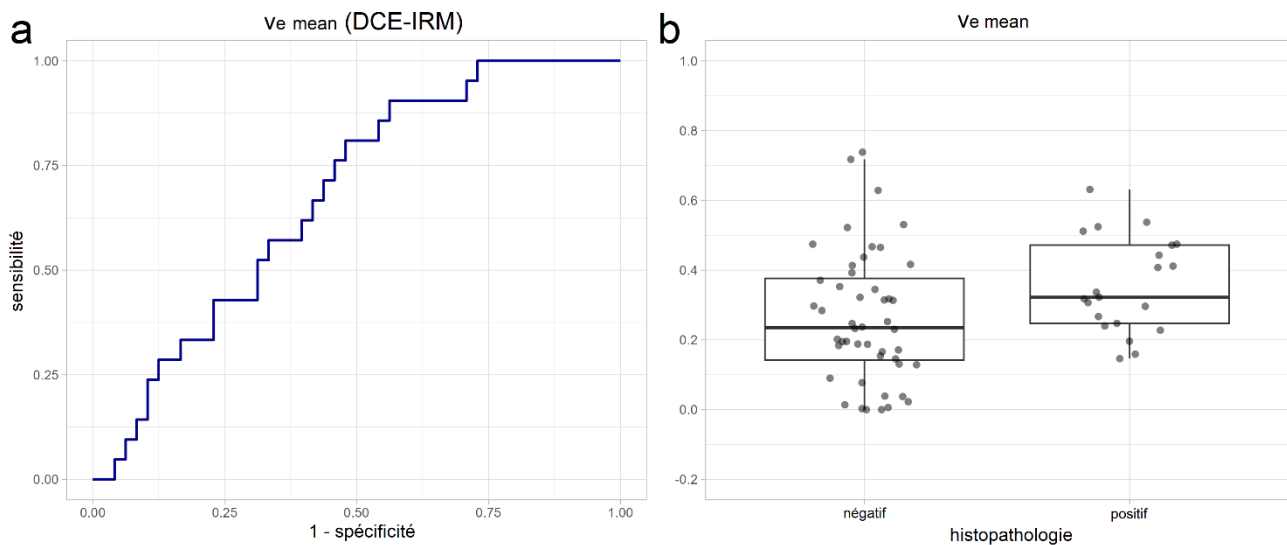


FIGURE 9. Courbe ROC du $V_e \text{ mean}$ de DCE-IRM et Boxplot du $V_e \text{ mean}$ pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs k_{ep_mean}

La Fig.10(a) décrit la courbe ROC des valeurs k_{ep_mean} en DCE-IRM. La valeur d'AUC est de 0,630, 95CI est [0,467-0,786]. Cela indique que une performance modérée de k_{ep_mean} pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs. La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden est de $0,79 \text{ min}^{-1}$, avec une sensibilité de 57,1 % et une spécificité de 79,2 % (Fig.10(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence significative entre les valeurs k_{ep_mean} des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0384$) (Fig.10(b)). Les valeurs moyenne \pm sd (min^{-1}) de $V_e \text{ mean}$ des ganglions étaient : ganglions positifs $1,3 \pm 0,6 \text{ min}^{-1}$, ganglions négatifs $1,0 \pm 0,3 \text{ min}^{-1}$. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence significative était : k_{ep_mean}

(positif) / $k_{ep\ mean}$ (négatif) = 1,3, qui n'est pas élevé.

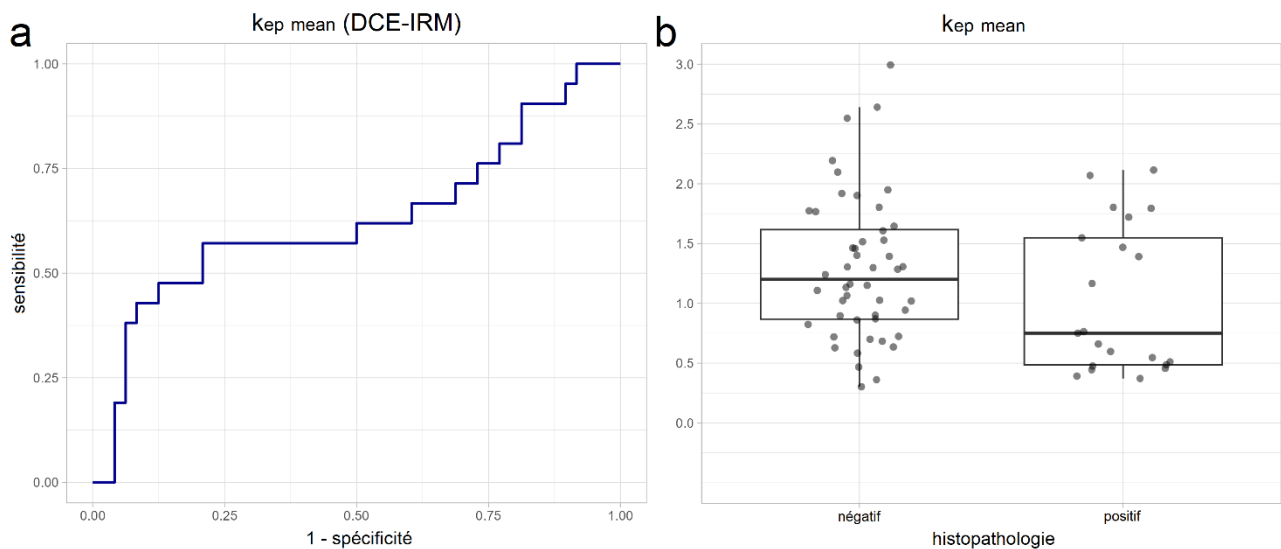


FIGURE 10. Courbe ROC du $k_{ep\ mean}$ de DCE-IRM et Boxplot du $k_{ep\ mean}$ pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs NMR K_{mean}^{trans}

La Fig.11(a) décrit la courbe ROC des valeurs $NMR_K_{mean}^{trans}$ en DCE-IRM. La valeur d'AUC était de 0,546, 95CI est [0,392-0,703]. Cela indique que la $NMR_K_{mean}^{trans}$ avait des performances relativement faibles pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs (Fig.11(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden était de 2,78, avec une sensibilité de 57,1 % et une spécificité de 64,6 %, la spécificité plus faible signifie un taux de faux positifs plus élevé (Fig.11(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence significative entre les valeurs $NMR_K_{mean}^{trans}$ des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0384$) (Fig.12(b)).

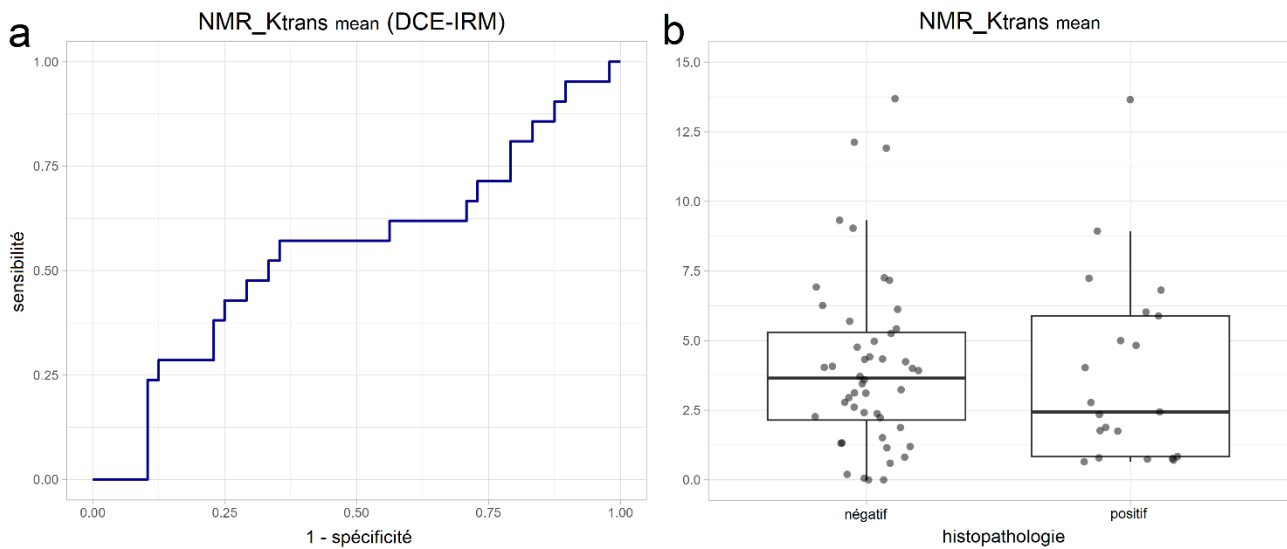


FIGURE 11. Courbe ROC du $NMR_K^{trans}_{mean}$ de DCE-IRM et Boxplot du $NMR_K^{trans}_{mean}$ pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs $NMR_v_e_{mean}$

La Fig.12(a) décrit la courbe ROC des valeurs $NMR_v_e_{mean}$ en DCE-IRM. La valeur d'AUC est de 0,589, 95CI est [0,558-0,809]. Cela indique que la $NMR_v_e_{mean}$ avait des performances est modérées pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs (Fig.12(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden est de 1,22, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 39,6 % (Fig.12(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence non significative entre les valeurs $NMR_v_e_{mean}$ des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,6890$) (Fig.12(b)).

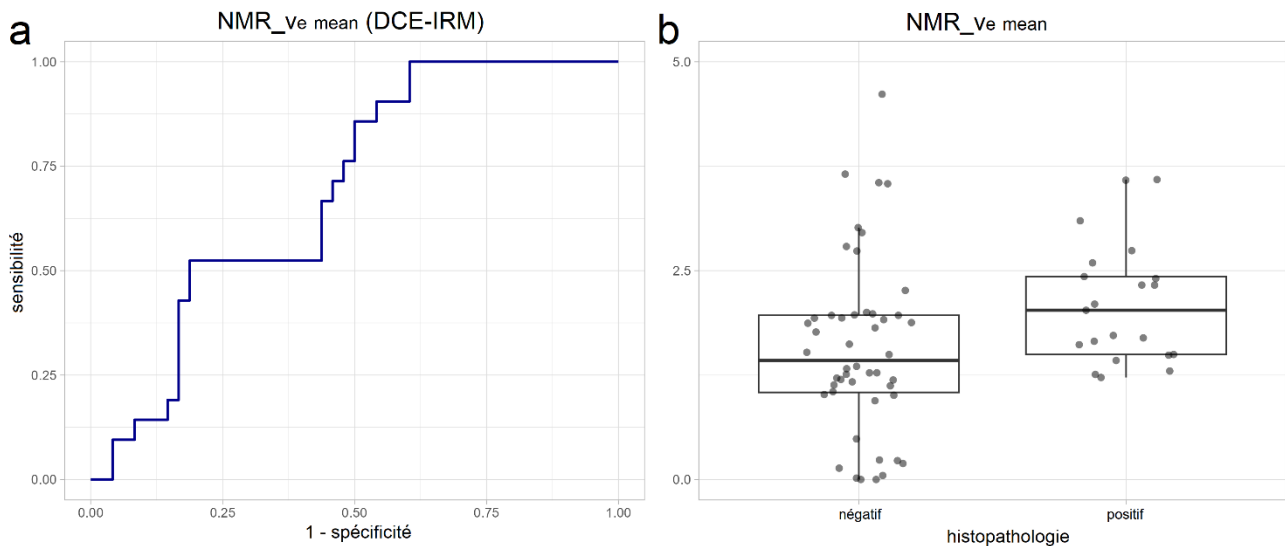


FIGURE 12. Courbe ROC du NMR_{Ve} mean de DCE-IRM et Boxplot du NMR_{Ve} mean pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs NMR_{Kep} mean

La Fig.13(a) décrit la courbe ROC des valeurs NMR_{Kep} mean en DCE-IRM. La valeur d'AUC était de 0,679, 95CI est [0,518-0,819]. Cela indique que la NMR_{Kep} mean avait des performances modérées pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs (Fig.13(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden était de 1,29, avec une sensibilité de 57,1 % et une spécificité de 83,3 %, la spécificité plus faible signifie un taux de faux positifs plus élevé (Fig.13(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence significative entre les valeurs NMR_{Kep} mean des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0357$) (Fig.13(b)).

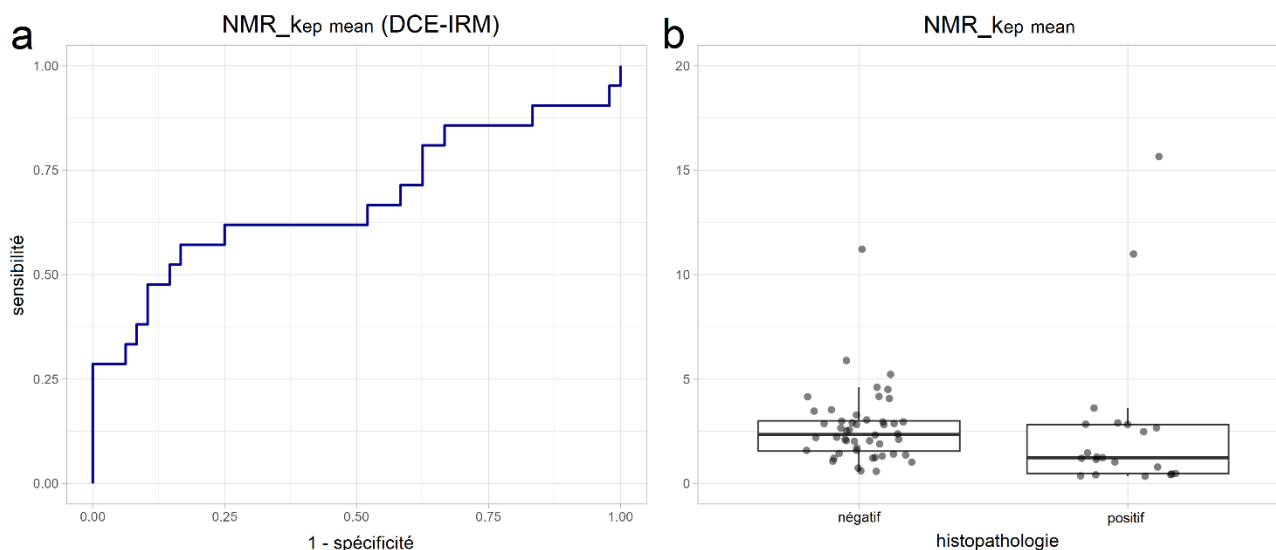


FIGURE 13. Courbe ROC du NMR_{kep mean} de DCE-IRM et Boxplot du NMR_{kep mean} pour les ganglions négatifs et positifs.

4.3.3 DWI seule

216 ganglions ont été évalués par DWI, dont 171 étaient négatifs et 45 étaient positifs (combinaison des micrométastases et des macrométastases).

Les performances étaient évaluées pour chaque paramètre de la DCE-IRM (Volume, ADC_{mean}, D_{mean}, D*_{mean} et f_{mean}). Les performances diagnostiques ont été évaluées de manière similaire aux paramètres de DCE-IRM et TEP (courbe ROC, AUC, Boxplot).

Performances diagnostiques des volumes DWI

La Fig.14(a) décrit la courbe ROC du volume des ganglions lymphatiques en DWI, la valeur d'AUC était de 0,794, 95CI [0,711-0,871]. Cela indique que l'efficacité des performances de la mesure du volume DWI pour distinguer les ganglions positifs et

négatifs étaient relativement élevées (Fig.14(a)).

La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden était de 0,82 cm³, avec une sensibilité de 64,4 % et une spécificité de 86,0 % (Fig.14(a)).

Le test de Wilcoxon montrait une différence significative entre les volumes des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0155$) (Fig.14(b)). Les valeurs moyenne \pm sd des volumes des ganglions étaient : positifs $1,3 \pm 1,0$ cm³, ganglions négatifs $1,0 \pm 0,3$ cm³. Les rapports de valeurs moyennes pour cette différence significative était : Volume(positif) / Volume(négatif) = 1,3.

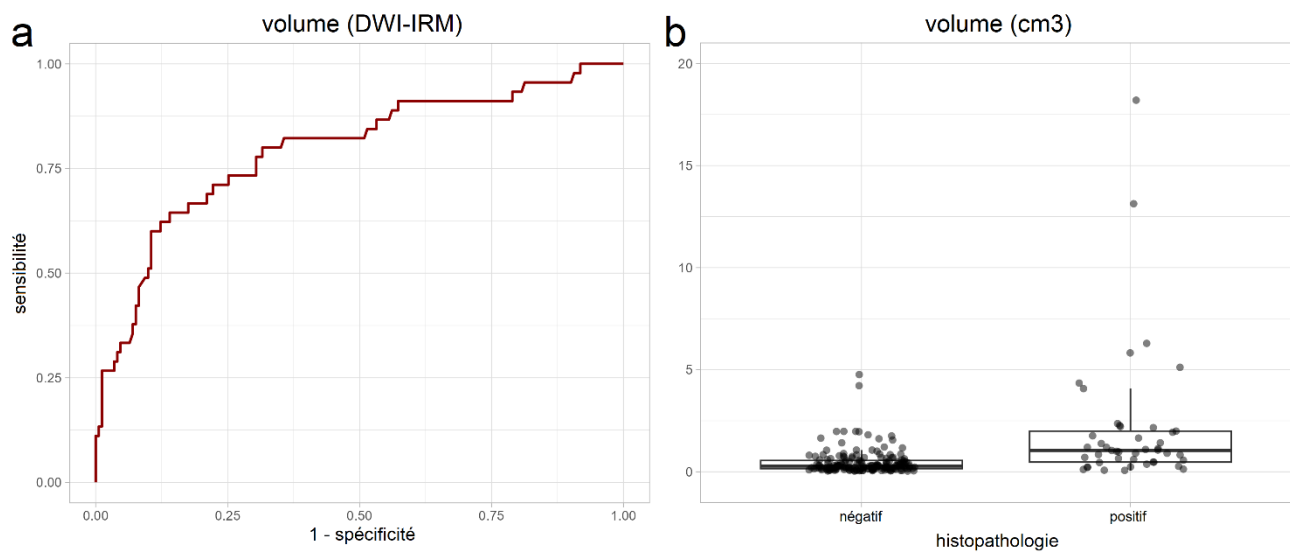


FIGURE 14. Courbe ROC du Volume mesuré de DWI et Boxplot du Volume DWI pour les ganglions négatifs et positifs en DCE-IRM.

Performances diagnostiques des valeurs ADC_{mean}

La Fig.15(a) décrit la courbe ROC des valeurs ADC_{mean} en DWI. La valeur d'AUC est de 0,571, 95CI est [0,482-0,665]. Cela indique que la ADC_{mean} a des performances relativement faibles pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs (Fig.15(a)). La valeur

seuil de maximisation de l'indice Youden était de $1,07 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, avec une sensibilité de 68,9 % et une spécificité de 52,0 % (Fig.15(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence non significative entre les valeurs ADC_{mean} des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0816$) (Fig.15(b)). Les valeurs moyenne $\pm \text{sd}$ ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) de ADC_{mean} des ganglions étaient : ganglions positifs $1,1 \pm 0,3$, des ganglions négatifs $1,0 \pm 0,4$. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence non significative était : ADC_{mean} (positif) / ADC_{mean} (négatif) = 1,1.

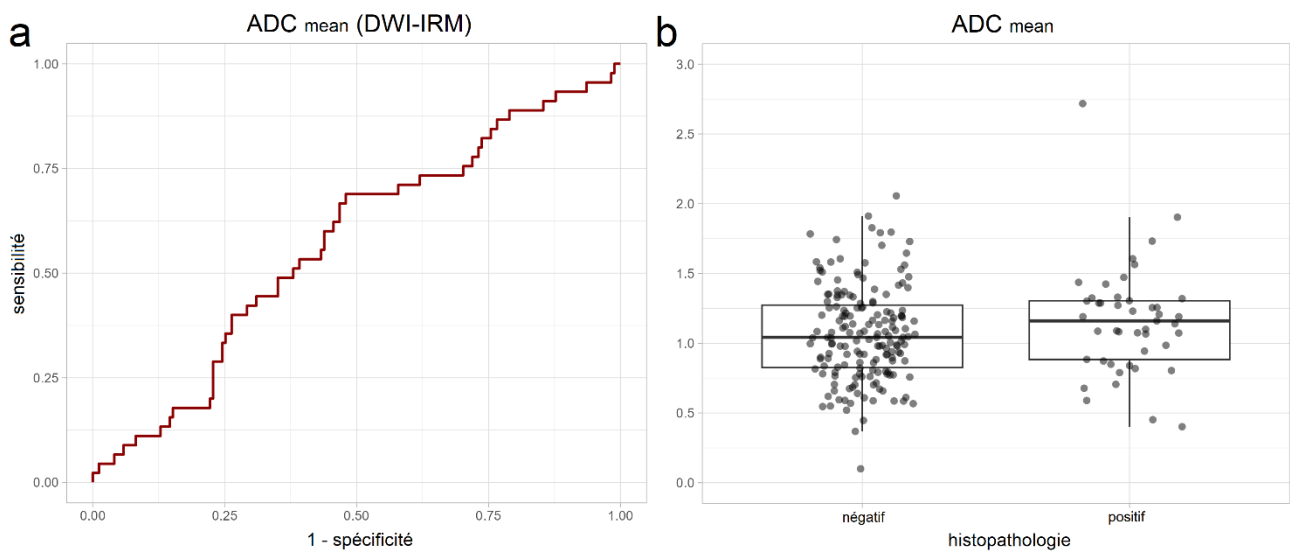


FIGURE 15. Courbe ROC du ADC_{mean} de DWI et Boxplot du ADC_{mean} pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs D_{mean}

La Fig.16(a) décrit la courbe ROC des valeurs D_{mean} en DWI. La valeur d'AUC est de 0,652 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), 95CI est [0,556-0,740]. Cela indique que la D_{mean} avait des performances relativement modérées pour distinguer les ganglions lymphatiques positifs et négatifs (Fig.16(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden est de $1,00 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, avec une sensibilité de 68,9 % et une spécificité de 66,1 % (Fig.16(a)).

Le test de Wilcoxon a montré une différence non significative entre les valeurs D_{mean} des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,1637$) (Fig.16(b)). Les valeurs moyenne \pm sd ($\times 10^{-3}$ mm²/s) de D_{mean} des ganglions étaient : ganglions positifs $(1,0 \pm 0,3) \times 10^{-3}$ mm²/s, ganglions négatifs $(0,9 \pm 0,4) \times 10^{-3}$ mm²/s. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence non significative était : D_{mean} (positif) / D_{mean} (négatif) = 1,1.

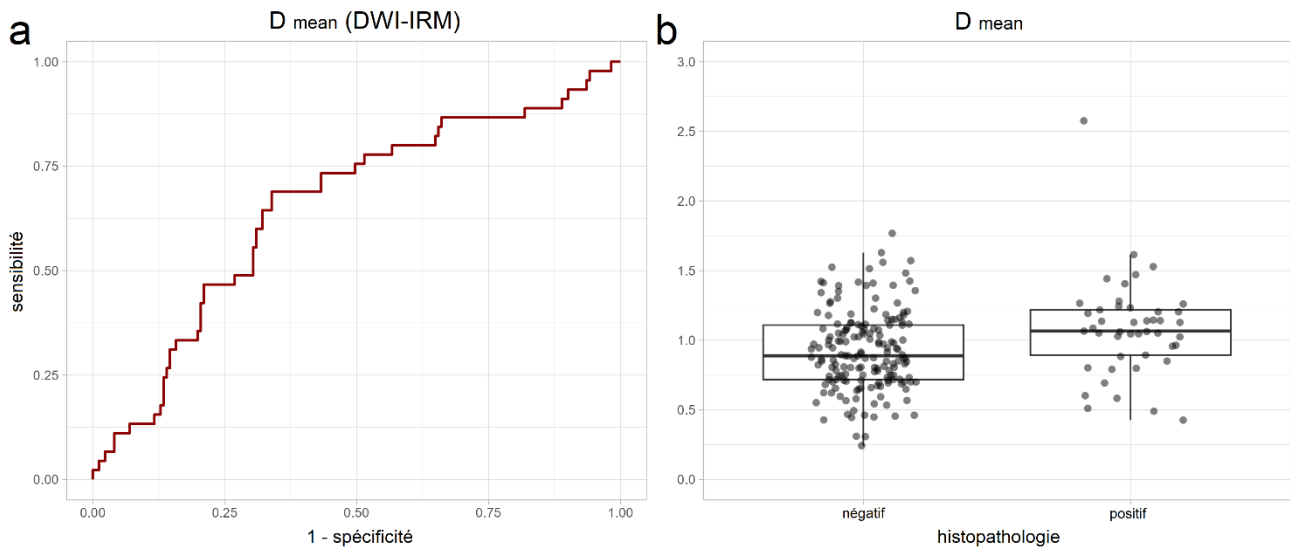


FIGURE 16. Courbe ROC du D_{mean} de DWI et Boxplot du D_{mean} pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs D_{mean}^*

La Fig.17(a) décrit la courbe ROC des valeurs D_{mean}^* en DWI. La valeur d'AUC est de 0,627 ($\times 10^{-3}$ mm²/s), 95CI est [0,537-0,714], ce qui indique qu'il possédait une certaine capacité discriminante, mais pas très élevée. (Fig.17(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden était de 11,98 ($\times 10^{-3}$ mm²/s), avec une sensibilité de 82,2 % et une spécificité de 48,0 % (Fig.17(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence non significative entre les valeurs D_{mean}^* des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,2345$) (Fig.17(b)). Les valeurs moyenne \pm sd ($\times 10^{-3}$ mm²/s) de D_{mean}^* des ganglions étaient : ganglions positifs $(13,1 \pm 7,8) \times 10^{-3}$ mm²/s, des

ganglions négatifs sont $(11,9 \pm 6,9) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence non significative était : $D^*_{\text{mean}} (\text{positif}) / D^*_{\text{mean}} (\text{négatif}) = 1,1$.

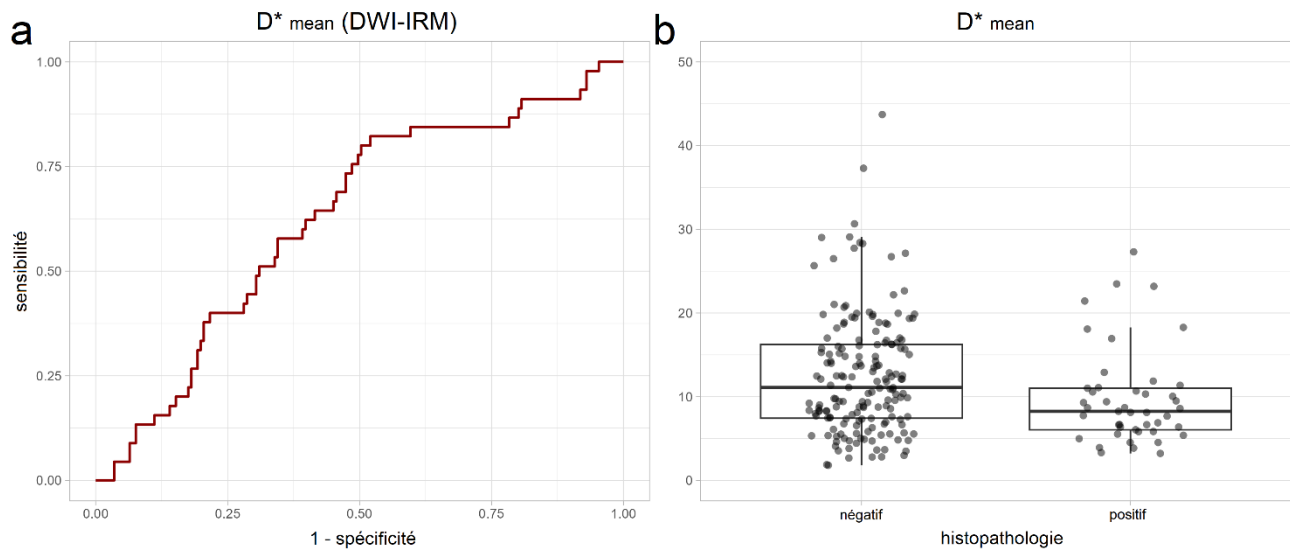


FIGURE 17. Courbe ROC du D^*_{mean} de DWI et Boxplot du D^*_{mean} pour les ganglions négatifs et positifs.

Performances diagnostiques des valeurs f_{mean}

La Fig.18(a) décrit la courbe ROC des valeurs f_{mean} en DWI. La valeur d'AUC est de 0,589, 95CI est [0,493-0,678], ce qui indique sa capacité discriminante limitée (Fig.18(a)). La valeur seuil de maximisation de l'indice Youden est de 0,18, avec une sensibilité de 66,7 % et une spécificité de 56,1 % (Fig.18(a)).

Le test de Wilcoxon a révélé une différence non significative entre les valeurs f_{mean} des ganglions positifs et négatifs ($p = 0,0973$) (Fig.18(b)). Les valeurs moyenne \pm sd de f_{mean} des ganglions positifs sont $(0,2 \pm 0,1)$, des ganglions négatifs sont $(0,2 \pm 0,1)$. Le rapport de valeurs moyennes pour cette différence non significative étaient : $f_{\text{mean}} (\text{positif}) / f_{\text{mean}} (\text{négatif}) = 1,0$.

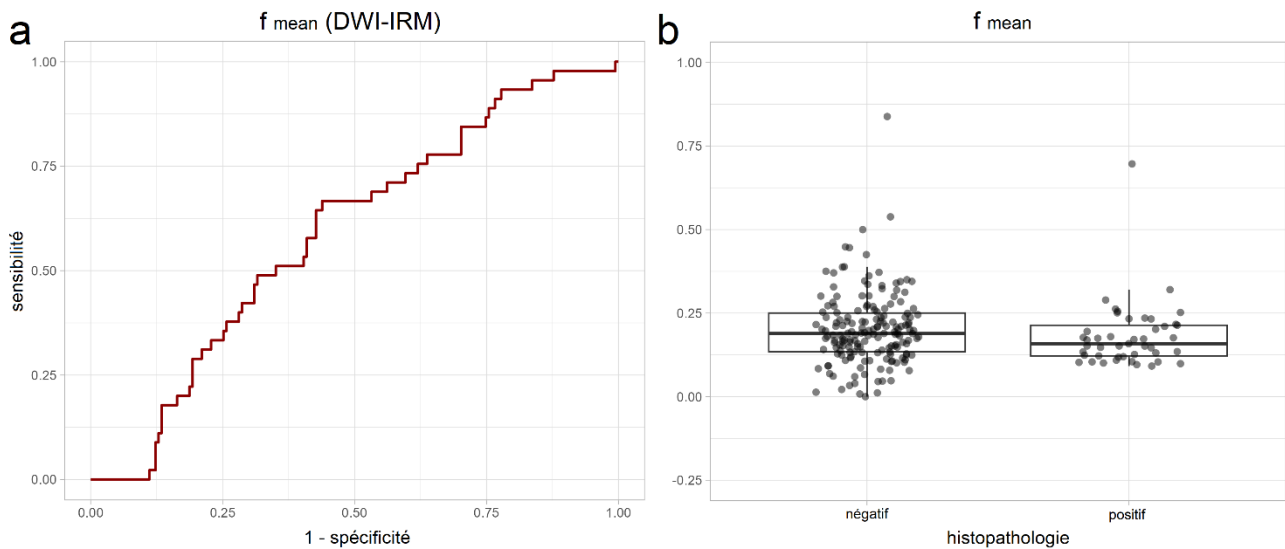


FIGURE 18. Courbe ROC du f_{mean} de DWI et Boxplot du f_{mean} pour les ganglions négatifs et positifs.

4.4 Description des ganglions lymphatiques examinés avec les trois techniques TEP/IRM

4.4.1 Distribution des participants selon les techniques

Le diagramme de Venn suivant (Fig.19) décrit les différents ensembles de ganglions lymphatiques qui ont été analysés selon les modalités d'imagerie. 58 ganglions lymphatiques de 18 patients étaient analysés avec les trois modalités d'imagerie, dont 20 étaient positifs (micro ou macrométastases) et 38 négatifs en histologie.

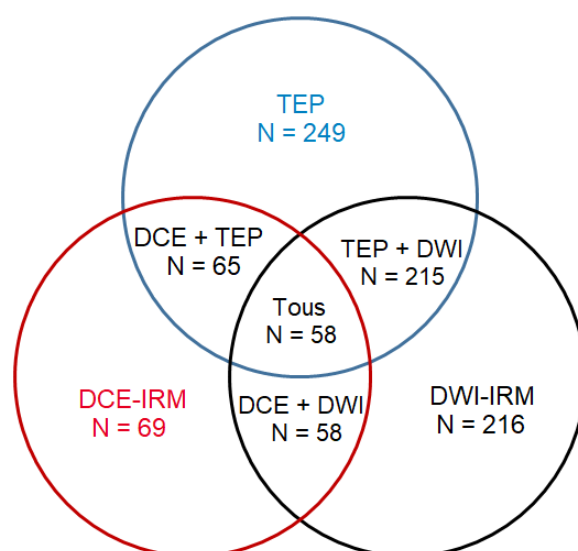


FIGURE 19. Diagramme de Venn des ganglions lymphatiques analysés dans l'étude selon les trois modalités d'imagerie. La zone commune la plus centrale représente le nombre de ganglions lymphatiques communs aux trois modalités d'imagerie.

4.4.2 Description des ganglions lymphatiques selon les modalités d'imagerie qui ont pu leur être appliquées

Le tableau 2 (Tab. 2) présente les valeurs des paramètres pour les trois modalités TEP/IRM (TEP, DCE-IRM, DWI), selon que les ganglions lymphatiques sont examinés ou non par les trois techniques. Les tests sont présentés uniquement pour souligner que la population de ganglions lymphatiques pour lesquels les trois techniques ont été réalisées peut être différente de la population globale de ganglions lymphatiques.

	Évaluation par IRM		Total	test
	Tous les trois modalités (N = 58)	Pas tous les trois modalités (N = 196)		
Histopathologie				valeur p : 0,0006 (test de Pearson's Chi-squared)
Négatif	38 (66%)	168 (86%)	206 (81%)	
Positif	20 (34%)	28 (14%)	48 (19%)	
Volume en TEP (cm³)				valeur p : < 0,0001 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,1 / 20,9	0,1 / 19,2	0,1 / 20,9	
Med [IQR]	0,8 [0,5;1,9]	0,4 [0,2;0,7]	0,4 [0,2;0,9]	
Moyenne (sd)	2,0 (3,3)	0,7 (1,6)	1,0 (2,2)	
N (NA)	58 (0)	191 (5)	249 (5)	

Évaluation par IRM

	Tous les trois modalités (N = 58)	Pas tous les trois modalités (N = 196)	Total	test
SUV_{max}				valeur p : 0,0368 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,4 / 15,6	0,3 / 25,3	0,3 / 25,3	
Med [IQR]	2,2 [1,2;5,1]	1,7 [1,1;2,7]	1,7 [1,1;2,9]	
Moyenne (sd)	4,0 (4,2)	2,6 (3,1)	2,9 (3,4)	
N (NA)	58 (0)	191 (5)	249 (5)	
Volume en DCE-IRM (cm³)				valeur p : 0,0118 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,1 / 10,8	0,05 / 1,9	0,05 / 10,8	
Med [IQR]	0,5 [0,2;1,1]	0,1 [0,1;0,2]	0,3 [0,1;0,9]	
Moyenne (sd)	1,1 (1,8)	0,3 (0,6)	1,0 (1,7)	
N (NA)	58 (0)	11 (185)	69 (185)	
K^{trans}_{mean}				valeur p : 0,0994 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	2,7e-05 / 0,8	0,005 / 0,4	2,7e-05 / 0,8	
Med [IQR]	0,3 [0,2;0,4]	0,2 [0,1;0,3]	0,3 [0,2;0,4]	
Moyenne (sd)	0,3 (0,2)	0,2 (0,1)	0,3 (0,2)	
N (NA)	58 (0)	11 (185)	69 (185)	
V_e mean				valeur p : 0,4954 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	7,6e-06 / 0,7	0,003 / 0,7	7,6e-06 / 0,7	
Med [IQR]	0,3 [0,2;0,4]	0,2 [0,1;0,4]	0,3 [0,2;0,4]	
Moyenne (sd)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)	
N (NA)	58 (0)	11 (185)	69 (185)	
k_{ep} mean				valeur p : 0,0384 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,3 / 3,0	0,6 / 1,5	0,3 / 3,0	
Med [IQR]	1,2 [0,7;1,8]	1,0 [0,7;1,2]	1,2 [0,7;1,6]	
Moyenne (sd)	1,3 (0,6)	1,0 (0,3)	1,2 (0,6)	
N (NA)	58 (0)	11 (185)	69 (185)	
Volume en DWI (cm³)				valeur p : 0,0155 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,04 / 18,2	0,04 / 6,3	0,04 / 18,2	
Med [IQR]	0,5 [0,2;1,4]	0,3 [0,2;0,7]	0,3 [0,2;0,8]	
Moyenne (sd)	1,5 (3,0)	0,5 (0,8)	0,8 (1,7)	
N (NA)	58 (0)	158 (38)	216 (38)	
ADC_{mean}				valeur p : 0,0816 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,4 / 2,7	0,1 / 2,1	0,1 / 2,7	
Med [IQR]	1,0 [0,8;1,2]	1,1 [0,9;1,3]	1,1 [0,8;1,3]	
Moyenne (sd)	1,0 (0,4)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	
N (NA)	58 (0)	158 (38)	216 (38)	
D_{mean}				valeur p : 0,1637 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,3 / 2,6	0,2 / 1,8	0,2 / 2,6	
Med [IQR]	0,9 [0,7;1,1]	1,0 [0,8;1,1]	0,9 [0,7;1,1]	
Moyenne (sd)	0,9 (0,4)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)	
N (NA)	58 (0)	158 (38)	216 (38)	
D*_{mean}				valeur p : 0,2345 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	1,9 / 37,3	1,8 / 43,7	1,8 / 43,7	
Med [IQR]	10,9 [7,6;17,7]	9,7 [6,7;15,1]	10,3 [6,9;15,8]	
Moyenne (sd)	13,1 (7,8)	11,5 (6,5)	11,9 (6,9)	
N (NA)	58 (0)	158 (38)	216 (38)	

	Évaluation par IRM		Total	test
	Tous les trois modalités (N = 58)	Pas tous les trois modalités (N = 196)		
f_{mean}				valeur p : 0,0973 (test de Wilcoxon rank sum)
Min / Max	0,02 / 0,7	0 / 0,8	0 / 0,8	
Med [IQR]	0,2 [0,1;0,2]	0,2 [0,1;0,3]	0,2 [0,1;0,2]	
Moyenne (sd)	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	
N (NA)	58 (0)	158 (38)	216 (38)	

TABLEAU 2 : Caractéristiques des ganglions lymphatiques avec et sans les trois modalités d'examens TEP/IRM.

4.4.3 Corrélation entre les paramètres ganglionnaires lymphatiques de trois modalités d'imagerie TEP/IRM

Le heatmap de matrice symétrique de coefficients de corrélation est utilisée pour montrer la corrélation entre différents paramètres de TEP/IRM. Ce qui suit est une observation de quelques points clés de la figure, tout en précisant que l'effectif ganglionnaire (N = 58) n'a pas permis d'envsager l'établissmeent d'un modèle prédictif du statut bénin/malin :

Le coefficient de corrélation positive supérieur ou égal à 0,72 entre :

- $k_{ep\ mean}$ et sa variante $NMR_k_{ep\ mean}$; K_{mean}^{trans} et sa variante $NMR_K_{mean}^{trans}$.
- $NMR_k_{ep\ mean}$ et $NMR_K_{mean}^{trans}$.
- La taille ganglionnaire et les valeurs SUV_{mean} et SUV_{max} .
- D_{mean} et ADC_{mean} .

Les corrélation positives entre les constantes des TNM_PKP et SUV_{max} de la tumeur, ne sont pas retrouvées pour les ganglions lymphatiques ORL.

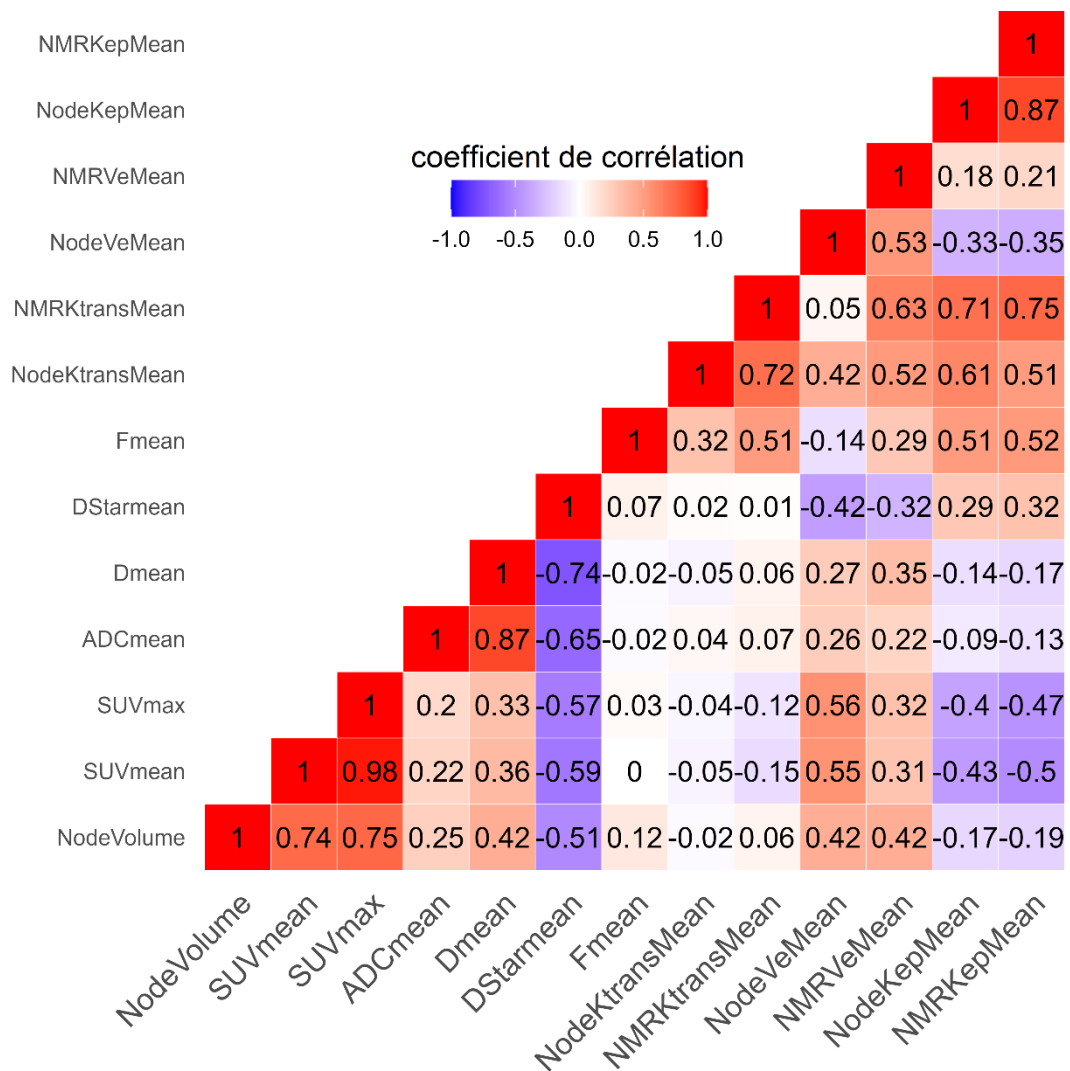


FIGURE 20. Heatmap des coefficients de corrélation de Spearman calculés entre tous les paramètres pour les trois modalités d'imagerie.

5. Discussion

Cette étude prospective a inclu 34 patients atteints de HNSCC, dont 24 finalement analysables. Grâce à l'IRM 3T et à la technologie TEP à temps de vol, les paramètres d'imagerie des ganglions lymphatiques ORL ont été évalués quantitativement et un nouvel indice a été testé (NMR) . Les résultats de l'étude ont montré que la TEP, la DCE-IRM et la DWI présentaient des performances diagnostiques différentes en matière de classification des ganglions lymphatiques.

Les paramètres volumétriques ont montré des performances diagnostiques élevées, ce qui indique que la taille reste un élément simple utile pour distinguer les ganglions lymphatiques négatifs (sains) et positifs (sièges métastases). En outre, SUV_{max} a également montré une valeur d'AUC élevée, qui peut être attribuée à la forte accumulation de FDG dans le tissu ganglionnaire siège de métastase et est concordante avec les données de la littérature, notamment la méta-analyse concernant le carcinome ORL du nasopharynx.(18) Ces résultats rappellent l'intérêt démontré de la TEP-FDG pour l'évaluation des tumeurs ORL.

La DCE-IRM fournit des informations sur la biologie des tissus en évaluant l'angiogenèse tissulaire et la perméabilité microvasculaire. L'AUC de K^{trans}_{mean} était faible, ce qui limite son application en pratique clinique. Les résultats ont montrés qu'avec une sensibilité élevée $v_{e,mean}$ pouvait identifier la plupart des ganglions lymphatiques métastatiques, mais avec de nombreux résultats faux-positifs. Les performances de $k_{ep,mean}$ pour la distinction des ganglions lymphatiques positifs et négatifs étaient modérées. L'ensemble de ces performances diagnostiques modérées pourraient être liée à l'hétérogénéité du ganglion, c'est-à-dire que différentes régions au sein d'un même ganglion pourraient présenter des différences microvasculaires malignes et bénignes, entraînant une large gamme de changements dans les valeurs de PKP.

Yang et al., dans le cancer rectal, ont trouvé que les valeurs K^{trans} des ganglions lymphatiques métastatiques calculées avec une AIF de population étaient significativement inférieures à celle des ganglions lymphatiques non métastatiques ($p < 0,001$, $AUC = 0.732$, sensibilité = 60,5 %, spécificité = 81,5 %), tandis que les autres paramètres ne différaient pas significativement entre les deux groupes ($p(v_e) = 0,284$; $p(k_{ep}) = 0,138$). (19) De même Chen et al. ont utilisé la TEP (dynamique) au ^{18}F -FDG et l'IRM multimodale comprenant une analyse DCE-IRM avec AIF de population pour évaluer les métastases ganglionnaires de carcinome ORL. Ils ont observé des valeurs K^{trans} des ganglions lymphatiques métastatiques significativement inférieures à celle des ganglions lymphatiques normaux, tandis que v_e et ADC ne présentaient pas de différence statistique. significative. (3)

Ces significativités et performances diagnostiques différentes entre notre étude et les études de la littérature pourraient être affectées par la technique de mesure AIF. Nous avons proposé un nouvel indicateur de DCE-IRM, NMR_PKP, issu des travaux précédents sur la tumeur principale, dans l'espoir de réduire autant que possible l'impact de l'AIF sur les valeurs des PKP des ganglions. Malgré l'attrait théorique de cette approche, les performances diagnostiques dans notre étude étaient faibles, avec des valeurs d'AUC de 0,548 (NMR_ K^{trans}), 0,689 (NMR_ v_e) et 0,679 (NMR_ k_{ep}), ces rapports de PKP n'ont pas amélioré significativement la précision du diagnostic. Par ailleurs la corrélation observée entre les rapports tumeur/muscle des valeurs de PKP K^{trans} et k_{ep} et le SUV_{max} aux chapitres précédents n'était pas particulièrement retrouvée dans le heatmap des ganglions explorés par les trois techniques d'imagerie. Une explication à ces résultats peut être le nombre limité d'observation, tant pour la tumeur que pour les ganglions, ou encore une physiologie des ganglions différente de celle de la tumeur principale.

Chen et al, dans une étude mélan AIF individuelle et AIF de population, ont constaté que les valeurs de K^{trans} et v_e des tissu normaux étaient significativement différentes de celles

des ganglions lymphatiques et de celles des tumeurs primaires (tous $p < 0,001$), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les ganglions lymphatiques et les tumeurs primaires ($p = 0,075$ et $0,365$). Les valeurs de k_{ep} de la tumeur primaire étaient elles significativement différentes de celles des ganglions lymphatiques et des tissus normaux ($p = 0,001$ et $0,002$), mais il n'y avait pas de différence significative entre les ganglions lymphatiques et les tissus normaux ($p > 0,999$). Leur résultats orientent pour partie vers une différence entre tumeur primitive et ganglions malins.(20) A ce jour, à notre connaissance, aucune autre étude n'a utilisé le muscle comme tissu de référence pour les métastases ganglionnaires, avec des indices tel que les NMR_PKP.

La DWI détecte la densité cellulaire des tumeurs en mesurant la restriction de diffusion des molécules d'eau. La faible valeur de l'AUC (0,571) du paramètre ADC peut refléter la densité cellulaire spontanément élevée au sein du ganglion lymphatique, ce qui peut conduire à une évaluation difficile de l'envahissement par des cellules cancéreuses. Les AUC du D_{mean} et du D^*_{mean} et f et la sensibilité et la spécificité ont également montré des niveaux de performance modérés. Ces résultats suggèrent que la DWI et l'IVIM-DWI ont des performances qui ne sont pas aussi élevées que celles de la TEP-FDG.

Plusieurs études ont pourtant observé que des ganglions tumoraux avec des valeurs d'ADC inférieurs à celles de ganglions normaux, avec des valeurs seuils proches de $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ce que nous retrouvons pour partie, la valeur seuil de maximisation de l'indice Youden étant de $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour notre population.(21–24) Chen et al., ont trouvé que pour les ganglions lymphatiques, l'AUC moyenne de l'ADC réalisée à partir de quatre valeurs de b (0 ; 200 ; 500 ; 800 s/mm^2) était de 0,69, la sensibilité est de 64,5 % et la spécificité est de 75,3 %. Cependant, la DWI n'était pas aussi sensible que la TEP-FDG.(3) Martens et al. ont constaté que d'un point de vue pronostic que, les performances de la TEP-FDG étaient supérieures à celle de la diffusion et de l'IVIM.(9) Nakamura et al. ont constaté que D et D^*

étaient sensibles pour la détection des petites lésions des ganglions lymphatiques, en particulier dans les lésions de petit volume (Chapitre 7 dans livre de référence).(25) Liang et al. ont observé des valeurs de paramètres IVIM-DWI significativement différentes entre les ganglions lymphatiques métastatiques et les ganglions lymphatiques non métastatiques.(26)

Dans notre étude le nombre de ganglions explorés simultanément avec les trois modalités d'imagerie était faible (N = 58). Une description de leurs caractéristiques multimodales en imagerie a été proposée ainsi qu'un heatmap entre les différents paramètres, cependant aucun modèle prédictif d'envahissement tumoral ganglionnaire n'a pu être établi. Par ailleurs notre étude ne proposait pas de corrélation avec le devenir des patients (ex : survie). Des articles de la littérature ont également proposé d'étudier les corrélations entre les paramètres issus des imagerie TEP et IRM (acquises simultanément ou non), voire ont étudié la valeur pronostic ajoutée de l'imagerie.

Chan et al ont montré que l'imagerie multimodale apporte une information pronostique supplémentaire à celle de la classification TNM.(27) Leifels et al. ont étudié la TEP/IRM multiparamétrique sur la tumeur principale et ont trouvé de corrélation entre ADC moyen et les paramètres de DCE-IRM K^{trans} et v_e et a moindre degré entre SUV moyen et K^{trans} pour le classement des tumeurs HNSCC, ils ont par ailleurs conclu que le paramètre k_{ep} pouvait prédire les métastases ganglionnaires.(28)

Ajoutant l'analyse de texture pour optimiser les performance van Staalduinen et al rappellent toutefois de façon cohérente avec notre étude que la combinaison de l'IRM et de la TEP permet la morphologie (volume) des ganglions lymphatiques et le SUV_{max} restent les outils les plus précis.(29)

Limitations

Notre étude présente certaines limitations. L'étude a été réalisée en utilisant les données monocentriques. Le faible nombre de ganglions explorés par toutes les modalités d'imagerie constitue une limite pour l'analyse statistique, il est due en grande partie à la couverture anatomique limitée de la DCE-IRM dans l'axe z. Un seul radiologue (ayant 20 ans d'expérience) a sélectionné les voxels pour l'AIFm et tracé les VOI des ganglions lymphatiques, des muscles et de la tumeur, bien qu'un second radiologue ait vérifié les résultats. Les mouvements, fréquents en région ORL, peuvent être source d'imprécision de calcul des valeurs des paramètres des petits ganglions, spécialement pour les séquences de longue durée (DCE-IRM, IVIM-DWI).

6. Conclusion

L'imageur TEP/IRM permet l'acquisition synchrone de plusieurs modalités d'imagerie avancées (ici TEP-FDG, DCE-IRM et IVIM-DWI). L'analyse conjointe fiable des ganglions cervicaux reste intrinsèquement limitée par la couverture anatomique de chaque imagerie (ici limitée par la DCE-IRM) et les mouvements du patient. La comparaison avec les données de la littérature doit tenir compte des différences d'acquisition et de traitement d'image. Dans notre expérience, le volume ganglionnaire et SUV_{max} ont présenté les meilleures performances diagnostiques. Les performances des paramètres issus de la DCE-IRM et de la IVIM-DWI étaient en retrait y compris avec l'ajout du NMR issu des travaux sur la tumeur principale.

7. Références

1. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945–1952. doi: 10.1056/NEJMoa032641.
2. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA A Cancer J Clinicians*. 2017;67(2):122–137. doi: 10.3322/caac.21389.
3. Chen J, Hagiwara M, Givi B, et al. Assessment of metastatic lymph nodes in head and neck squamous cell carcinomas using simultaneous 18F-FDG-PET and MRI. *Sci Rep*. 2020;10(1):20764. doi: 10.1038/s41598-020-77740-5.
4. King AD, Tse GMK, Ahuja AT, et al. Necrosis in Metastatic Neck Nodes: Diagnostic Accuracy of CT, MR Imaging, and US. *Radiology*. 2004;230(3):720–726. doi: 10.1148/radiol.2303030157.
5. Kasem J, Wazir U, Mokbel K. Sensitivity, Specificity and the Diagnostic Accuracy of PET/CT for Axillary Staging in Patients With Stage I-III Cancer: A Systematic Review of The Literature. *In Vivo*. 2021;35(1):23–30. doi: 10.21873/invivo.12228.
6. Naidoo K, Pinder SE. Micro- and macro-metastasis in the axillary lymph node: A review. *The Surgeon*. 2017;15(2):76–82. doi: 10.1016/j.surge.2016.07.002.
7. Liang W, He J, Shen Y, et al. Impact of Examined Lymph Node Count on Precise Staging and Long-Term Survival of Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population Study of the US SEER Database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *JCO*. 2017;35(11):1162–1170. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5140.
8. Tang H, Li G, Liu C, et al. Diagnosis of lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using deep learning. *Laryngoscope Investig Oto*. 2022;7(1):161–169. doi: 10.1002/lio2.742.
9. Martens RM, Koopman T, Lavini C, et al. Multiparametric functional MRI and 18F-FDG-PET for survival prediction in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with (chemo)radiation. *Eur Radiol*. 2021;31(2):616–628. doi: 10.1007/s00330-020-07163-3.
10. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223–232. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S.
11. Dong W, Volk A, Djaroum M, et al. Influence of Different Measurement Methods of Arterial Input Function on Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI Parameters in Head and Neck Cancer. *Magnetic Resonance Imaging*. 2022;jmri.28486. doi: 10.1002/jmri.28486.
12. Yamane T, Matsusaka Y, Fukushima K, Seto A, Matsunari I, Kuji I. Atlas of non-pathological solitary or asymmetrical skeletal muscle uptake in [18F]FDG-PET. *Jpn J Radiol*.

2022;40(8):755–767. doi: 10.1007/s11604-022-01264-3.

13. Kawabe J, Higashiyama S, Okamura T, et al. FDG Uptake by Tongue and Muscles of Mastication Reflecting Increased Metabolic Activity of Muscles After Chewing Gum: Clinical Nuclear Medicine. 2003;28(3):220–221. doi: 10.1097/01.RLU.0000053491.31308.09.
14. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5(1):4006. doi: 10.1038/ncomms5006.
15. Chen Y, An H. Attenuation Correction of PET/MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* 2017;25(2):245–255. doi: 10.1016/j.mric.2016.12.001.
16. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging.* 2012;30(9):1323–1341. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.
17. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32–35. doi: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3.
18. Shen G, Zhang W, Jia Z, Li J, Wang Q, Deng H. Meta-analysis of diagnostic value of 18F-FDG PET or PET/CT for detecting lymph node and distant metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma. *The British Journal of Radiology.* 2015;87(1044):20140296. doi: 10.1259/bjr.20140296.
19. Yang X, Chen Y, Wen Z, et al. Role of Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Evaluating Regional Lymph Nodes With a Short-Axis Diameter of Less Than 5 mm in Rectal Cancer. *American Journal of Roentgenology.* 2019;212(1):77–83. doi: 10.2214/AJR.18.19866.
20. Chen L, Ye Y, Chen H, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Differentiating Between Primary Tumor, Metastatic Node and Normal Tissue in Head and Neck Cancer. *CMIR.* 2018;14(3):416–421. doi: 10.2174/1573405614666171205105236.
21. De Bondt RBJ, Hoeberigs MC, Nelemans PJ, et al. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology.* 2009;51(3):183–192. doi: 10.1007/s00234-008-0487-2.
22. King AD, Ahuja AT, Yeung DKW, et al. Malignant Cervical Lymphadenopathy: Diagnostic Accuracy of Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology.* 2007;245(3):806–813. doi: 10.1148/radiol.2451061804.
23. Abdel Razek A, Soliman N, Elkhamary S, Alsharaway M, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Clinical Imaging.* 2007;31(1):75. doi: 10.1016/j.clinimag.2006.09.015.
24. Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C, Eiber M, Rummeny EJ, Gaa J. Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *European Journal of Radiology.* 2009;72(3):381–387. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.09.034.

25. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI. .
26. Liang L, Luo X, Lian Z, et al. Lymph node metastasis in head and neck squamous carcinoma: Efficacy of intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for the differential diagnosis. *European Journal of Radiology*. 2017;90:159–165. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.039.
27. Chan S-C, Yeh C-H, Ng S-H, et al. Prospective Investigation of 18FDG-PET/MRI with Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging to Assess Survival in Patients with Oropharyngeal or Hypopharyngeal Carcinoma. *Cancers*. 2022;14(24):6104. doi: 10.3390/cancers14246104.
28. Leifels L, Purz S, Stumpp P, et al. Associations between¹⁸ F-FDG-PET, DWI, and DCE Parameters in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Depend on Tumor Grading. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2017;2017:1–8. doi: 10.1155/2017/5369625.
29. Van Staalduinen EK, Matthews R, Khan A, et al. Improved Cervical Lymph Node Characterization among Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using MR Texture Analysis Compared to Traditional FDG-PET/MR Features Alone. *Diagnostics*. 2023;14(1):71. doi: 10.3390/diagnostics14010071.

Conclusion

Le cancer est l'un des problèmes de santé qui a retenu le plus l'attention dans le monde ces dernières années. La visualisation et la quantification précises du cancer sont un sujet de recherche en pleine expansion. Depuis l'introduction des premiers appareils intégrés TEP/IRM au début des années 2010, cette méthode d'imagerie hybride a offert des possibilités accrues pour la visualisation et le diagnostic du cancer. Les cancers ORL sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes (HNSCC). La TEP-[¹⁸F]FDG /IRM donne des informations sur le métabolisme du glucose et permet conjointement des séquences IRM anatomiques et avancées (IRM de perfusion et perméabilité, DCE-IRM ; IRM pondérée en diffusion, DWI ; étude du mouvement incohérent intravoxel en diffusion, IVIM-DWI).

Le travail de thèse a montré dans la première étude que les valeurs des pics (amplitude) d'AIF variaient avec la méthode de mesure d'AIF, et en conséquence que la plupart des paramètres PKP variaient. Les ratios de valeurs $PKP_{\text{tumeur}}/PKP_{\text{muscle}}$ étaient moins sensibles aux variations d'AIF. Ce rapport pourrait donc avoir un intérêt pour une utilisation multicentrique de la DCE-IRM et pour le suivi longitudinal des patients quand il est difficile de contrôler la façon dont chaque opérateur sélectionne l'AIF. Le travail de thèse suggère donc l'intérêt d'une étude multicentrique visant à valider l'usage du ratio des valeurs de PKP.

Dans la deuxième étude les muscles ORL avaient des valeurs de PKP et de SUV correspondant à l'état de repos rapporté dans la littérature. Il n'y avait pas de corrélation entre les valeurs des PKP et les valeurs de SUV, ce qui est apparu cohérent avec une fluctuation aléatoire autour de valeurs de base d'un état de repos. Des tendances à de faibles corrélations entre SUV_{max} et K^{trans} , k_{ep} en utilisant des valeurs tumorales absolues

sont devenues toutes significatives et modérées lors de l'utilisation des valeurs de ratio tumeur/muscle des PKP. Les résultats de la littérature quant à la corrélation PKP/SUV sont jusqu'à présent peu cohérents et savoir si les résultats déjà publiés auraient été modifiés par l'usage du ratio tumeur/muscle suscite l'intérêt. Ici aussi une étude multicentrique pourrait vérifier les résultats de ce travail de thèse.

Dans la troisième étude les performances diagnostiques du volume et des SUV ganglionnaires étaient bonnes pour le diagnostic d'atteinte tumorale ganglionnaire. Les performances des DCE-IRM, DWI, IVIM-DWI étaient moindres, y compris en utilisant les valeurs des ratio ganglion/muscle des PKP. L'étude a donc confirmé l'intérêt du volume ganglionnaire et du SUV pour la recherche de HNSCC ganglionnaire, ce qui ne constitue pas une innovation. Le nombre de ganglions explorés simultanément par les trois techniques était trop faible pour établir une signature multiparamétrique d'HNSCC, ceci principalement du fait de la faible couverture dans l'axe z de la séquence DCE-IRM axiale limitant le nombre de ganglions explorés par cette imagerie. Il serait intéressant d'obtenir un plus grand nombre de ganglions pour de tenter d'établir un modèle prédictif multimodal d'envahissement tumoral, toutefois l'application en routine clinique resterait soumise à la capacité des imageries à couvrir l'ensemble des ganglions du cou. Notre protocole d'acquisition TEP-[¹⁸F]FDG/IRM permet l'acquisition TEP dynamique de l'activité FDG à l'étage ORL et peut fournir des paramètres supplémentaires avec une couverture anatomique ORL ganglionnaire intéressante. Le traitement des images TEP dynamiques n'a pas été abordé dans ce travail de thèse et pourrait l'être à la suite. Par ailleurs l'analyse des imageries est amplifiée dans la littérature par l'usage de traitements d'images supplémentaires tels que l'analyse de texture, appliquées tant à l'imagerie morphologique qu'aux imageries dites fonctionnelles (TEP ou IRM). De tels analyses pourraient également être envisagées.

Le travail de thèse a donc contribué à la recherche en imagerie principalement par l'étude méticuleuse des ratios de valeurs $PKP_{\text{tumeur}}/PKP_{\text{muscle}}$. Les questions complémentaires soulevées quant à un usage multicentrique et les potentielles données complémentaires (TEP dynamique, analyse de texture) invitent à poursuivre les travaux de recherche.

Titre : Imagerie multiparamétrique TEP-FDG/IRM en cancérologie ORL

Mots clés : cancer, TEP/IRM, otorhinolaryngologie

Résumé :

Contexte

Les cancers ORL sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes (HNSCC). La tomographie par émission de positons- ^{18}F fluorodésoxyglucose/imagerie par résonance magnétique (TEP- ^{18}F FDG/IRM) combine la TEP et l'IRM. Elle donne des informations sur le métabolisme du glucose et permet conjointement des séquences IRM anatomiques et avancées (IRM de perfusion et perméabilité, DCE-IRM ; IRM pondérée en diffusion, DWI ; IRM pondérée en diffusion du mouvement incohérent intravoxel, IVIM-DWI).

Objectifs

Les objectifs généraux étaient d'optimiser la DCE-IRM et d'étudier les performances de la TEP/IRM pour le diagnostic de HNSCC des ganglions lymphatiques ORL. La première étude a quantifié l'influence de la méthode de mesure de la fonction d'entrée artérielle (AIF) sur les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PKP) de DCE-IRM, pour le HNSCC et pour des muscles ORL, considérés comme des tissus de référence potentiels.

La deuxième étude a vérifié l'état de repos des muscles ORL par la mesure des valeurs de PKP et de fixation normalisée (SUV), puis comparé les valeurs de SUV du HNSCC avec les valeurs de PKP du HNSCC, et avec les valeurs de PKP du HNSCC rapportées aux valeurs des PKP musculaires.

La troisième étude a calculé les performances diagnostiques des paramètres ganglionnaires (volume, SUV, PKP, PKP ganglionnaires rapportées aux PKP musculaires, paramètres DWI, IVIM-DWI) issus de la TEP- ^{18}F FDG/IRM pour l'étude du statut bénin/malin des ganglions lymphatiques ORL ; puis décrit le profil multiparamétrique ganglionnaire.

Méthodes

Travaux réalisés conformément aux recommandations éthiques. Tous les personnes avaient une preuve histologique de HNSCC pour la tumeur et pour les ganglions. Les examens étaient réalisés sur une TEP/IRM 3 Tesla (Signa™, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Les traitements d'images étaient réalisés avec les logiciels Olea Sphere, 3D Slicer.

Résultats

Dans la première étude les valeurs des pics (amplitude) d'AIF variaient avec la méthode de mesure d'AIF, en conséquence la plupart des paramètres PKP variaient. Les ratios de valeurs $\text{PKP}_{\text{tumeur}}/\text{PKP}_{\text{muscle}}$ étaient moins sensibles aux variations d'AIF. Dans la deuxième étude les muscles ORL avaient des valeurs de PKP et de SUV correspondant à l'état de repos rapporté dans la littérature. Il n'y avait pas de corrélation entre les valeurs des PKP et les valeurs de SUV, ce qui est apparu cohérent avec une fluctuation aléatoire autour de valeur de base d'un état de repos. Des tendances à de faibles corrélations entre SUV_{max} et K^{trans} , k_{ep} en utilisant des valeurs tumorales absolues sont devenues toutes significatives et modérées lors de l'utilisation des valeurs de ratio tumeur/muscle des PKP. Dans la troisième étude les performances diagnostiques du volume et des SUV ganglionnaires étaient bonnes. Les performances des DCE-IRM, DWI, IVIM-DWI étaient moindres, y compris en utilisant les valeurs des ratio ganglion/muscle des PKP. Le nombre de ganglions explorés simultanément par les trois techniques était trop faible pour établir une signature multiparamétrique d'HNSCC.

Conclusion

La TEP- ^{18}F FDG/IRM permet une observation synchrone multimodale des HNSCC. Le travail de thèse a exploré et proposé l'utilisation du rapport tumeur/muscle des valeurs de PKP de DCE-IRM. L'utilisation de ce rapport tant à mettre en évidence une corrélation entre les PKP de la DCE-IRM et le SUV, les résultats de la littérature étant jusqu'à présent peu cohérents sur ce sujet. Par ailleurs ce rapport pourrait avoir un intérêt pour une utilisation multicentrique de la DCE-IRM et pour le suivi longitudinal des patients. L'application de la TEP- ^{18}F FDG/IRM multiparamétrique et du rapport ganglion/muscle des valeurs de PKP a confirmé l'intérêt du volume ganglionnaire et du SUV pour la recherche de HNSCC ganglionnaire, les autres paramètres, même corrigés par le rapport musculaire, restaient en retrait pour notre population.

Title : Multiparametric imaging FDG-PET/MRI in head and neck cancerology

Keywords : cancer, PET/MRI, otorhinolaryngology

Abstract :

Context

Head and neck cancers (HNC) are predominantly squamous cell carcinomas (HNSCC). [¹⁸F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography /magnetic resonance imaging ([¹⁸F]FDG-PET/MRI) combines PET and MRI. It provides information on glucose metabolism and jointly allows anatomical and advanced MRI sequences (Perfusion and permeability MRI, DCE-MRI; Diffusion-weighted MRI, DWI; Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI, IVIM-DWI).

Objectives

The general objectives were to optimize DCE-MRI and to study the performance of PET/MRI for the diagnosis of HNSCC of head and neck lymph nodes.

The first study quantified the influence of the arterial input function (AIF) measurement method on the values of DCE-MRI pharmacokinetic parameters (PKP), for HNSCC and for head and neck muscles, considered as potential reference tissues.

The second study verified the resting state of the head and neck muscles by measuring PKP and standardized uptake (SUV) values, then compared HNSCC SUV values with HNSCC PKP values and HNSCC-to-muscle PKP ratios.

The third study evaluated the diagnostic performances of the lymph node parameters (volume, SUV, PKP, lymph node PKP reported to muscle PKP, DWI parameters, IVIM-DWI) from [¹⁸F]FDG-PET/MRI for the study of the benign/malignant status of head and neck lymph nodes; then described the multiparametric lymph node profile.

Methods

The studies adhered to ethical guidelines. All patients had histological evidence of HNSCC for the tumor and for the lymph nodes. The examinations were performed on a 3 Tesla PET/MRI (Signa™, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Image processing was performed with Olea Sphere, 3D Slicer software.

Results

In the first study, AIF peak values (amplitude) varied with the AIF measurement method, consequently most PKP parameters varied. PKP_{tumor}/PKP_{muscle} value ratios were less sensitive to AIF variations.

In the second study, head and neck muscles had PKP and SUV values corresponding to the resting state reported in the literature. There was no correlation between PKP values and SUV values, which appeared consistent with a random fluctuation around a resting state baseline value. Trends toward weak correlations between SUV_{max} and K^{trans}, k_{ep} using absolute tumor values all became significant and moderate when using PKP tumor/muscle ratio values.

In the third study, the diagnostic performances of lymph node volume and SUV were good. The performances of DCE-MRI, DWI, IVIM-DWI were lower, including using the values of the lymph node/muscle ratio of PKP. The number of lymph nodes explored simultaneously by the three techniques was too low to establish a multiparametric signature of HNSCC.

Conclusion

[¹⁸F]FDG-PET/MRI allows a multimodal synchronous observation of HNSCC. The thesis work explored and proposed the use of the tumor/muscle ratio of the PKP values of DCE-MRI. The use of this ratio aims to highlight a correlation between the PKP of DCE-MRI and the SUV, the results of the literature being so far inconsistent on this subject. Furthermore, this ratio could be of interest for a multicenter use of DCE-MRI and for the longitudinal follow-up of patients. The application of multiparametric [¹⁸F]FDG-PET/MRI and the lymph node/muscle ratio of PKP values confirmed the interest of lymph node volume and SUV for the search for lymph node HNSCC, the other parameters, even corrected by the muscle ratio, remained behind for our population.

