

La radiothérapie guidée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en temps réel

Unité d'évaluation en cancérologie – Vice-présidence à la production scientifique

Note informative rédigée par Christian Jossart

Résumé

La radiothérapie guidée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité d'intervention en oncologie qui utilise l'IRM en temps réel pour guider l'irradiation des tissus cancéreux. Ce nouveau type d'intervention a été développé depuis le milieu des années 2000 pour améliorer la précision de la radiothérapie.

La Direction québécoise de cancérologie a déposé une requête à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) concernant l'examen de la pertinence et de l'efficacité du traitement des tumeurs par la radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel.

Une revue de la littérature a été réalisée en limitant les dates de publication à la période située entre 2004 et 2013. Une recherche de la littérature grise a aussi été faite pour obtenir de l'information sur l'opinion de certains organismes officiels à propos de cette modalité de traitement. Un total de 64 références ont été repérées parmi lesquelles 12 ont été retenues pour les fins de notre analyse.

Les résultats ont montré qu'il n'existe pas d'essai clinique randomisé (ECR) publié à l'heure actuelle, ni d'ECR en cours recensé. Quelques études de simulation ont examiné la faisabilité de cette technologie, mais aucune d'entre elles n'a porté sur l'efficacité du traitement, jusqu'à ce jour. Les paramètres de faisabilité testés ont traité de l'effet du champ magnétique sur la radiothérapie, l'adaptation aux mouvements dus à la respiration, la planification du traitement, le recalage des images et l'irradiation des organes à risque.

Deux constats peuvent être tirés de la littérature examinée. D'abord, les quelques études de simulation réalisées sur des séries de cas de petite taille montrent que la radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel pourrait être utilisée pour le traitement de certains types de cancer comme le cancer du col utérin, le cancer du sein, le cancer du rein ou le cancer du poumon. De plus, ces études soutiennent que la radiothérapie guidée par l'IRM serait susceptible de diminuer l'irradiation des tissus sains adjacents. Le niveau de preuve de ces études est toutefois faible.

Finalement, le manque de preuves concernant l'efficacité de la technologie ne permet pas de conclure sur cet aspect pour le moment. Bien qu'un type d'appareil soit disponible commercialement, les publications montrent que la plupart des technologies de radiothérapie guidée par l'IRM en sont actuellement à l'étape de la mise au point technique et elles demeurent au stade expérimental. Il n'est donc pas possible à cette étape-ci de supputer le coût, le coût-bénéfice ou le nombre de patients qui pourraient bénéficier de cette technologie.

La note informative est destinée à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). Elle ne contient pas de recommandations. Son délai de production est de 3 à 6 mois.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs

Christian Jossart, M. Sc., Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Khalil Moqadem, M.B.A., Ph. D.

Recherche documentaire

Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Patricia Labelle

Révision linguistique

Révision Littera Plus

Traduction

Mark Wickens

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014

Bibliothèque et Archives Canada, 2014

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-70636-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *La radiothérapie guidée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en temps réel*. Note informative rédigée par Christian Jossart. Montréal, Qc : INESSS; 2014. 18 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Cité-de-la-Santé de Laval

D^r Benoît Laliberté, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Déclaration de conflit d'intérêts

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----|
| SUMMARY..... | I |
| SIGLES, ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES..... | II |
| GLOSSAIRE..... | III |
| INTRODUCTION..... | 1 |
| 1 TECHNOLOGIE..... | 2 |
| 2 MÉTHODES..... | 5 |
| 3 RÉSULTATS..... | 6 |
| 3.1 Effet du champ magnétique sur la radiothérapie..... | 7 |
| 3.2 Mouvement dû à la respiration..... | 8 |
| 3.3 Planification du traitement et recalage des images..... | 9 |
| 3.4 Irradiation des organes à risque..... | 10 |
| 4 DISCUSSION..... | 11 |
| CONCLUSION..... | 13 |
| ANNEXE | |
| Stratégie de recherche..... | 14 |
| RÉFÉRENCES..... | 15 |

SUMMARY

Real-time magnetic resonance imaging (MRI)-guided radiation therapy

Magnetic resonance imaging (MRI)-guided radiation therapy is an oncology treatment modality that uses real-time MRI to guide the irradiation of cancerous tissues. This novel type of treatment was developed in the mid-2000s to improve the precision of radiation therapy. The Direction québécoise de cancérologie asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to examine the advisability and efficacy of treating tumours with real-time MRI-guided radiation therapy.

We conducted a literature review, which was limited to the publication years of 2004 to 2013, and searched the grey literature for information on the opinions of certain official organizations regarding this treatment modality. A total of 64 references were identified, 12 of which were selected for the purposes of our analysis.

The results showed that there are currently no published randomized clinical trials (RCTs), and no ongoing RCTs were identified. A few simulation studies have examined the feasibility of this technology, but for now, none of them have looked at the efficacy of this treatment. The feasibility parameters tested concerned the effect of the magnetic field on radiation therapy, adjustments for breathing motion, treatment planning, image registration, and the irradiation of organs at risk.

Two observations can be drawn from the publications that were examined. First, the few simulation studies carried out in small case series show that real-time MRI-guided radiation therapy could be used to treat certain types of cancer, such as cervical, breast, kidney and lung cancer. Furthermore, these studies state that MRI-guided radiation therapy may reduce radiation exposure to adjacent healthy tissues. However, the level of evidence of these studies is low.

Lastly, because of the lack of efficacy evidence for this technology, no conclusion can be drawn regarding this aspect at this time. Although one type of device is commercially available, it is seen from the literature that most MRI-guided radiation therapy technologies are presently in the technical development phase and are still in the experimental stage. Therefore, we cannot, at this point in time, assess the cost, cost-benefit ratio or the number of patients who might benefit from this technology.

SIGLES, ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

| | |
|--------|--|
| ADN | Acide desoxyribonucléique |
| ANN | <i>Artificial Neural Network</i> |
| cm | Centimètre |
| CTV | <i>Clinical target volume</i> , volume cible clinique |
| ECR | Essai clinique randomisé |
| FDA | Food and Drug Administration |
| Gy | Gray, unité de dose absorbée |
| IC95% | Intervalle de confiance à 95 % |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| LINAC | <i>Linear accelerator</i> , accélérateur linéaire |
| mm | Millimètre |
| ms | Milliseconde |
| mT/m | MilliTesla/mètre, unité de gradient de champ magnétique |
| MV | Mégavolt |
| PTV | <i>Planning target volume</i> , volume cible planifié |
| NHS | National Health Service |
| RCMI | Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité |
| T | Tesla, unité d'induction électromagnétique (champ magnétique) |
| TM | <i>Template Matching</i> |

GLOSSAIRE

Interfraction

Évènement qui survient entre les séances de traitement (fractions)¹.

Intrafraction

Évènement qui survient au cours d'une séance de traitement².

Radiothérapie conformationnelle

Radiothérapie planifiée virtuellement à l'aide d'images radiologiques du patient en trois ou quatre dimensions (spatial + facteur temps) où les champs de traitement sont adaptés à la forme du volume à traiter à l'aide de collimateurs multilames.

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

La RCMI est une radiothérapie conformationnelle 3D ou 4D au cours de laquelle la fluence (quantité de photons par unité de surface) de chacun des faisceaux est modulée en cours de traitement. Les collimateurs multilames, qui modifient dynamiquement la forme d'un faisceau pendant une séance, offrent la possibilité de réaliser cette modulation contrairement à la radiothérapie conformationnelle où les limites du champ d'irradiation sont fixes pour une séance. La modulation crée des variations complexes de doses sur l'ensemble du champ et permet d'obtenir des distributions de doses de gradient plus élevé recouvrant le volume cible et épargnant mieux les organes sains adjacents³.

Recalage

Mise en correspondance d'images médicales en 2D ou 3D dans le but de superposer des structures anatomiques similaires. Elles peuvent provenir de sujets différents ou de modalités d'imagerie différentes [Nikou *et al.*, 1997⁴].

Recalage rigide

Méthode de recalage qui ne permet que des mouvements sans modification de l'image, comme si elle était rigide. Ces mouvements sont la translation ou la rotation⁵.

Recalage non rigide

Méthode de recalage qui permet tous les autres types de transformation de l'image, c'est-à-dire les transformations métriques, affines, projectives et déformables⁶.

¹. Traduction libre tirée d'un rapport de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM), The management of respiratory motion in radiation oncology. Report of AAPM Task Group 76, 2006. Disponible à : https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_91.pdf.

². *Ibid.*

³. Modifié de Dillenseger et Moerschel [2009, p. 298 (section 7 du chapitre 10, rédigée par Éric Lim)] cité dans Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), La protonthérapie. Note informative préparée par Jean-Marie R. Lance, 2010.

⁴. Définition synthétisée de Nikou et ses collaborateurs [1997].

⁵. Définition tirée de Noblet [2006].

⁶. *Ibid.*

INTRODUCTION

On estime à 48 700 les nouveaux cas de cancer diagnostiqués au Québec en 2013 [SCC, 2013b]. Environ la moitié des patients concernés reçoivent la radiothérapie à un moment ou un autre de l'évolution de leur maladie [OMS, 2005]. La radiothérapie conformationnelle externe, avec ou sans modulation d'intensité, nécessite le ciblage précis de la région cancéreuse dans les quatre dimensions afin de traiter adéquatement la tumeur et de limiter la toxicité du traitement sur les tissus et organes sains. Dans le but de réduire l'irradiation des organes à risque et d'augmenter la dose d'irradiation de la zone tumorale, les différentes modalités d'imagerie et les logiciels spécialisés sont de plus en plus mis à profit pour bien planifier puis guider le traitement de radiothérapie en temps réel, immédiatement avant ou pendant chaque séance de radiothérapie. Ce type d'intervention est appelé radiothérapie guidée par l'image.

À l'heure actuelle, les centres de radio-oncologie utilisent les modes d'imagerie par rayons X, notamment la tomodesitométrie, pour planifier, calculer les doses et ajuster au besoin les traitements de radiothérapie [Evans, 2008]. Les radio-oncologues emploient aussi la tomodesitométrie en temps réel pour cibler l'administration des traitements de radiothérapie avec certains appareils [Jaffray *et al.*, 2002]. La tomodesitométrie permet de construire des images en trois dimensions avec des contrastes qui reflètent la densité des tissus. Cette technique a l'avantage d'être rapide, reproductible et facilement comparable avec une image tomodesitométrique acquise antérieurement.

La tomodesitométrie comporte toutefois des inconvénients. D'abord, elle ne permet pas toujours de bien distinguer les tissus mous sains de la tumeur, qui sont souvent de densité similaire, et l'ajout d'agents de contraste ou l'implantation préalable de marqueurs radio-opaques, bien que pouvant être utiles dans certains cas, ne sont pas toujours possibles. Ensuite, la déformation de la tumeur et le déplacement des organes à risque en cours de traitement augmentent la difficulté de reproduire les conditions présentes à l'imagerie de planification. Finalement, le guidage par rayons X utilise une radiation ionisante qui ajoute, souvent à chaque séance, une dose d'irradiation non souhaitable aux tissus sains imagés.

L'IRM est un mode d'imagerie sans irradiation ionisante qui permet une meilleure visualisation des tissus mous, de faible densité, que ne le permettent les imageries par rayons X. Cet avantage a mené à la création d'un appareil hybride qui combine les technologies d'IRM et d'émission de radiations ionisantes pour produire des images tridimensionnelles précises des tissus mous durant le traitement. Ce système permettrait donc de mieux cibler l'application de la radiothérapie en temps réel que ne le permettent les appareils de radiothérapie guidée par l'image utilisés actuellement. La technologie de radiothérapie guidée par l'IRM est décrite de façon précise dans la section suivante.

En août 2013, la Direction québécoise de cancérologie a demandé à l'INESSS d'examiner les preuves scientifiques concernant l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'IRM. Plus précisément, le mandat vise à évaluer la pertinence et l'efficacité de cette technologie dans le cadre de la prise en charge de patients atteints du cancer.

1 TECHNOLOGIE

La radiothérapie externe est la forme de radiothérapie la plus couramment utilisée, comparativement à la curiethérapie (radiothérapie interne) et la radiothérapie systémique [SCC, 2013c]. Elle consiste en l'émission d'un spectre de photons à haute énergie, de rayons gamma ou de particules de haute énergie (électrons, neutrons, protons) produits par une source de rayonnement qui peut être un isotope radioactif (par exemple le cobalt 60) ou un accélérateur linéaire (LINAC). Ces rayons sont utilisés pour irradier les cellules tumorales le plus précisément possible. Dans le cas des photons, leur action ionisante directe et indirecte met en mouvement des électrons à l'intérieur du patient, qui causent des dommages à l'ADN des cellules. Ces dommages auront un effet létal sur les cellules cancéreuses, mais ils peuvent aussi avoir des conséquences néfastes sur les cellules saines, d'où la possibilité de toxicité et de carcinogénèse. Le NHS [2013] estime à 40 % la proportion des patients guéris du cancer qui ont bénéficié de la radiothérapie.

La radiothérapie peut être utilisée seule ou être intégrée dans un plan de traitement avec la chirurgie et la chimiothérapie. Elle est aussi employée dans un contexte palliatif pour le soulagement de plusieurs symptômes, dont la douleur. Son efficacité varie selon le type, le stade du cancer traité et selon plusieurs facteurs biologiques, notamment l'hypoxie tissulaire, reconnue comme un facteur limitant de la sensibilité cellulaire à la radiothérapie pour plusieurs types de néoplasies.

L'utilité de l'IRM en oncologie a été proposée depuis plus de 40 ans [Damadian, 1971]. L'IRM utilise des champs magnétiques et des ondes radioélectriques pour construire des images détaillées des structures anatomiques internes avec des contrastes élevés entre les tissus. Cette imagerie sans irradiation ionisante est produite à l'aide d'un aimant de forte puissance en forme de cylindre et de bobines de surface placées autour du patient [SCC, 2013a].

Le principe physique consiste en l'application d'un champ magnétique puissant qui génère une magnétisation des tissus, un alignement des moments cinétiques (*spin*) des noyaux d'hydrogène et un alignement des moments magnétiques associés. Des ondes radioélectriques sont alors utilisées pour modifier légèrement cet alignement, créant ainsi un phénomène de précession⁷ qui générera un signal électromagnétique mesurable. La localisation de ce signal est faite par l'application d'un gradient de champ magnétique qui induit une fréquence de précession différente selon la position de l'atome dans ce gradient.

L'IRM est la modalité de choix pour visualiser les structures des tissus mous, les structures du système nerveux central et les structures pelviennes. Des agents contrastants peuvent aussi être utilisés pour rehausser le contraste entre les tissus de structures différentes. Bien que ce ne soit pas sa première utilité, l'IRM peut aussi servir à imager les structures osseuses. En cancérologie, l'IRM peut être utilisée pour le diagnostic et la stadification de la maladie, de même que pour la planification et le suivi du traitement. Dans un contexte de planification et d'exécution d'un traitement de radiothérapie guidée par l'image, l'IRM facilite le ciblage et la délimitation des tissus sains entourant la tumeur. La principale contre-indication de l'IRM est la présence

⁷ « Mouvement conique décrit, autour d'une position moyenne, par l'axe de rotation propre d'un corps animé d'un mouvement gyroscopique ». Dictionnaire de français Larousse [site Web], disponible à : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/précession/63320?q=précession#62611>.

d'implants médicaux ou d'objets métalliques ferromagnétiques dans le corps du patient.

Un appareil combinant la radiothérapie avec l'IRM pourrait permettre un suivi de la position de la tumeur en temps réel et une adaptation du traitement en tenant compte du changement de la configuration tumorale [Jaffray, 2012]. Cependant, le couplage de ces deux technologies présente plusieurs défis techniques [Raaymakers *et al.*, 2008] : 1) éviter l'interférence entre la source de radiations et l'appareil d'IRM; 2) créer un environnement de travail et de traitement sécuritaire; 3) trouver une façon de positionner le patient et les bobines de surface à l'intérieur du cylindre sans entraver le trajet des faisceaux de radiation; et 4) gérer l'interaction entre le champ magnétique et la pluie d'électrons produite dans le corps par les photons ionisants, phénomène appelé « effet de retour des électrons ».

La combinaison de l'IRM et d'un appareil de radiothérapie est une technologie qui a fait son apparition sur le marché depuis quelques années. La compagnie ViewRay a commercialisé un dispositif composé d'un appareil d'IRM ouvert de 0,3 Tesla (T) formé de deux aimants séparés et de trois sources mobiles de cobalt 60 avec des collimateurs multilames permettant un champ maximal de 27 cm × 27 cm [ViewRay, 2013; Mutic, 2012] qui sont utilisées pour émettre la radiation dans l'ouverture entre les deux aimants. L'appareil peut être employé pour des interventions de radiothérapie conformationnelle, de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou de radiothérapie stéréotaxique.

Quelques équipes de recherche ont développé des appareils combinant l'IRM à une source de rayons ionisants (par exemple LINAC). Les chercheurs de l'University Medical Center d'Utrecht, en collaboration avec le consortium Elekta/Philips, ont conçu un appareil de radiothérapie guidée par l'IRM [Raaymakers *et al.*, 2009]. Il est composé d'un appareil d'IRM Achieva de 1,5 T modifié provenant de la compagnie Philips Medical Systems. Cet appareil d'IRM fermé de forme cylindrique a été conçu avec un espace central de 15 cm sans bobine électromagnétique de manière à pouvoir laisser passer les rayons des radiations à travers la paroi d'aluminium. Un LINAC de 6 mégavolts (MV) de la compagnie Elekta est intégré à cet appareil comme source de rayonnement.

Les membres du groupe de recherche dirigé par Gino Fallone au Cross Cancer Institute ont mis au point leur propre prototype d'appareil [Fallone *et al.*, 2009]. Il s'agit d'un LINAC de 6 MV de la compagnie Varian intégré à un appareil d'IRM ouvert de 0,2 T formé de deux aimants. Les faisceaux d'irradiation sont orientés vers l'ouverture entre les deux aimants qui effectuent une rotation autour du patient.

Mentionnons aussi l'existence de deux systèmes de radiothérapie guidée par l'IRM qui n'utilisent pas l'imagerie en temps réel proprement dit, mais plutôt de façon séquentielle lors de la même séance de traitement [Jaffray *et al.*, 2010]. Le premier est celui du Princess Margaret Hospital, un système qui utilise un appareil d'IRM de 3 T monté sur des rails fixés au plafond, qui permettent de mobiliser l'appareil d'IRM. Ce dernier enregistre les images à proximité d'un LINAC conventionnel où le patient est immobile entre les deux interventions. Ce système est présentement en cours de d'expérimentation. Il sera ultérieurement commercialisé par les compagnies Varian Medical Systems et IMRIS [Varian, 2010]. Le deuxième est celui de l'hôpital universitaire d'Umeå, il est composé d'un appareil d'IRM de 1,5 T installé dans un espace adjacent à celui où le LINAC est implanté. Ce système permet de transférer en moins de 2 minutes le patient immobilisé d'un appareil à l'autre pendant la même séance de traitement.

La technologie de radiothérapie guidée par l'IRM ouvre la voie à l'utilisation de la radiothérapie dans des situations où le mouvement du patient (ou les mouvements internes) et la présence

d'organes à risque à proximité rendent l'irradiation risquée. Cette approche permettrait de corriger le ciblage en temps réel en tenant compte des mouvements et de la déformation des tissus cibles. De plus, la précision accrue du traitement permettrait d'augmenter la dose administrée à la tumeur tout en limitant la dose reçue par les organes à risque, ce qui serait susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement.

2 MÉTHODES

Les bases de données Medline, par l'entremise de Pubmed, Embase (Ovid), Trip Database, Cochrane Library et ClinicalTrials.gov, ont servi à effectuer une revue de la littérature entre le 1^{er} et le 8 octobre 2013⁸. Les mots clés suivants ont été utilisés : « MRI », « radiotherapy », « MRI-guided radiotherapy », « MRI-guided radiation therapy » selon la stratégie indiquée en annexe. La recherche s'est préalablement limitée aux références publiées entre 2008 et octobre 2013. Toutefois, la recherche manuelle supplémentaire de publications pertinentes a été réalisée, notamment à partir des références retenues, pour couvrir la période de 2004 à décembre 2013.

Les études retenues répondaient aux critères d'inclusion suivants : publication dans un journal scientifique à révision par les pairs, en langue française ou anglaise. Ont été exclus les résumés de congrès, les études ayant porté sur un seul patient et les études d'expérimentation des paramètres techniques et de calibrage. La hiérarchie des preuves scientifiques a constitué la trame de fond pour juger de la qualité des études retenues dans le but de répondre à la question d'évaluation. Ainsi, les études cliniques bien conduites évaluant l'efficacité de la technologie dans le cadre de la prise en charge de patients ont été priorisées. Par ailleurs, l'efficacité de la radiothérapie guidée par l'IRM n'a pas été examinée dans l'optique de son utilisation dans un contexte de recherche.

La recherche de littérature grise a été réalisée sur le Web dans le but de repérer des documents publiés par des organismes de santé. Les sites des organismes suivants ont été consultés : l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA); le Department of Health et le National Institute for Health and Care Excellence du Royaume-Uni; l'agence américaine Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); le Department of Health de l'Australie; la Haute Autorité de Santé de la France (HAS); le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de Belgique; l'Institute for Quality and Efficiency for Health Care d'Allemagne; l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; les sites des agences de la Colombie-Britannique, la BC Cancer Agency et la Provincial Health Services Authority; l'Action cancer de l'Ontario (Cancer Care Ontario) et l'Institute for Clinical Evaluative Sciences de l'Ontario.

⁸ Mise à jour à la fin du travail, le 12 décembre 2013.

3 RÉSULTATS

La revue de la littérature a permis de repérer 64 références traitant de la radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel, toutes applications confondues. Parmi celles-ci, 12 ont été réalisées à l'aide de données provenant de patients alors que les autres étaient des études d'expérimentations et d'ajustements techniques. Toutefois, à notre connaissance, aucun rapport portant sur la radiothérapie guidée par l'IRM n'a été publié par les organismes de santé mentionnés dans la section *Méthodes*. Enfin, aucune étude clinique portant sur l'efficacité d'un appareil de radiothérapie fusionné à un appareil d'IRM n'a été répertoriée.

Un protocole d'essai clinique interrompu en 2012 a été toutefois repéré dans la base de données ClinicalTrials (Étude NCT01071434). Ce protocole avait pour objectif d'étudier l'optimisation de l'IRM, dans un contexte de radiothérapie guidée par l'IRM, chez des patients atteints de cancers du poumon, du foie et du pancréas. Aucune publication ou résultats associés n'ont été publiés. Par ailleurs, des recherches sur le Web ont permis de retracer l'adoption de divers appareils de radiothérapie guidée par l'IRM par des centres de recherche. Le tableau 1 résume les différents types d'appareils utilisés répertoriés.

Tableau 1 Portrait des appareils de radiothérapie guidée par l'IRM selon les établissements et les pays

| TYPE D'APPAREIL | ÉTABLISSEMENT | VILLE | ANNÉE |
|--|--|------------------------------|---------------------------------------|
| ELEKTA/PHILIPS | University Medical Center Utrecht | Utrecht, Pays-Bas | 2008 [Legendijk <i>et al.</i> , 2008] |
| | MD Anderson Cancer Center | Houston, Texas, USA | 2013 [Elekta, 2013c] |
| | Sunnybrook Health Sciences Centre | Toronto, Ontario, Canada | 2013 [Elekta, 2013a] |
| | Netherlands Cancer Institute | Amsterdam, Pays-Bas | 2013 [Elekta, 2013b] |
| VIEWRAY* | Siteman Cancer Center | St.Louis, Missouri, USA | 2010 [ViewRay, 2010] |
| | University of Wisconsin Carbone Cancer Center | Madison, Wisconsin, USA | 2011 [ViewRay, 2011a] |
| | UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center | Los Angeles, Californie, USA | 2011 [ViewRay, 2011b] |
| PROTOTYPE (VARIAN) | Cross Cancer Institute | Edmonton, Alberta, Canada | 2008 [Kirkby <i>et al.</i> , 2008] |
| AUTRES⁹ PROTOTYPES | Princess Margaret Hospital | Toronto, Ontario, Canada | 2010 [Jaffray <i>et al.</i> , 2010] |
| | University Hospital of Umeå | Umeå, Suède | 2010 [Jaffray <i>et al.</i> , 2010] |

* Approuvé par la FDA

Parmi ces trois types d'appareil, seul ViewRay a été approuvé par la FDA pour sa mise en marché en date du 12 janvier 2011¹⁰. À notre connaissance, à ce jour, Santé Canada n'a approuvé aucun

⁹ Note : Contrairement aux huit premiers appareils, ces deux prototypes utilisent les deux technologies, de radiothérapie et d'IRM pendant la même séance, avec un court délai entre les deux interventions.

¹⁰ Approbation 510(k) n° K102915. Disponible à : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=K102915>.

appareil de radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel.

Il est important de préciser que les 12 publications retenues traitant de l'utilisation de cette technologie font uniquement référence aux images enregistrées par l'appareil et à des simulations de traitement faites sur des patients. Les études ne portent pas sur l'efficacité du traitement de radiothérapie, mais plutôt sur la faisabilité de l'utilisation de cette nouvelle technologie dans le cadre du traitement de certains cancers.

La section suivante fait la synthèse des résultats des 12 études retenues et qui ont apporté de l'information clinique intéressante. Parmi celles-ci, 6 ont utilisé quelques cas cliniques (2 à 4 patients) pour analyser les images obtenues par l'IRM. Par ailleurs, les 6 autres études ont porté sur 10 à 33 patients et elles ont examiné la faisabilité de la radiothérapie guidée par l'IRM. Pour ce faire, les auteurs des 12 études ont exploré des variables comme l'effet du champ magnétique sur la radiothérapie, l'adaptation au mouvement dû à la respiration, la planification du traitement, le recalage des images et l'irradiation des organes à risque.

3.1 Effet du champ magnétique sur la radiothérapie

Étant donné l'interaction possible entre les systèmes d'imagerie et de rayonnement, plusieurs études ont examiné les effets du champ magnétique sur l'administration de la radiothérapie. Une étude portant sur trois patients atteints de cancer de la prostate, du larynx et de l'oropharynx a simulé la distribution des doses d'une RCMI en présence ou non d'un champ magnétique [Raaijmakers *et al.*, 2007]. Les simulations réalisées sur ces trois cas ont permis de constater que le champ magnétique ne modifie pas de manière significative la distribution de la dose, avec une distribution de dose homogène, en particulier aux interfaces air/tissu, même en l'absence de champ opposé. La présence d'un champ magnétique de 1,5 T augmente toutefois la dose absorbée par la peau [Raaijmakers *et al.*, 2007].

Une seconde étude s'est penchée sur ce problème avec une série de 10 patientes – ce qui représente un total de 11 tumeurs analysées individuellement – ayant subi une chirurgie conservatrice du sein [Van Heijst *et al.*, 2013]. Cette étude a comparé la planification du traitement avec deux différentes approches de radiothérapie par RCMI : l'irradiation complète du sein par une dose de 42,56 Gy (16 fractions de 2,66 Gy) et l'irradiation partielle accélérée du sein par une dose de 38,5 Gy (10 fractions de 3,85 Gy). Les auteurs ont évalué l'influence d'un champ magnétique sur la dose absorbée par la peau et d'autres organes à risque. Cette étude a montré que le champ magnétique augmente jusqu'à 12,5 % la dose absorbée par la peau lors d'une irradiation complète du sein ($p < 0,01$). En utilisant l'irradiation partielle accélérée, cette augmentation de la dose absorbée par la peau n'était pas cliniquement significative. L'étude conclut qu'un traitement de radiothérapie guidée par l'IRM serait donc envisageable pour l'irradiation partielle accélérée du sein.

Dans une série de trois cas (cerveau, poumon et prostate), Wachowicz et ses collaborateurs [2010] ont évalué la distorsion de l'image induite par l'utilisation d'un système d'imagerie rotatif. Le champ magnétique appliqué variait de 0,2 à 1,5 T. Les résultats montrent que la distorsion de l'image serait de moins de 0,5 mm. Pour maintenir cette précision dans un champ magnétique, la force minimale du gradient magnétique appliqué serait de 5 à 33 mT/m selon l'intensité de ce champ. Ces données ne s'appliqueraient pas à des appareils implantés tels que les prothèses de titane compte tenu du fait que les distorsions de champs associées à ces matériaux sont bien au-delà des distorsions associées aux tissus endogènes.

3.2 Mouvement dû à la respiration

L'utilisation de la radiothérapie guidée par l'IRM aurait pour avantage de permettre le suivi de la cible tumorale en temps réel. C'est pourquoi l'appareil doit tenir compte du mouvement causé par la respiration du patient. Dans cette optique, Kerkhof et ses collègues [2010] ont réalisé une étude sur la faisabilité de la radiothérapie guidée par l'IRM pour le traitement des carcinomes de cellules rénales en rétention de respiration « *breath hold* ». Les auteurs ont mesuré le déplacement du rein durant la respiration libre et durant une rétention de respiration en fin d'expiration chez trois patients à des fins de comparaison. De plus, ils ont calculé les doses reçues par les organes avec une arcthérapie¹¹ de 25 Gy chez 4 patients. En respiration libre, le déplacement cranio-caudal du rein gauche et du rein droit est de 10 à 15 mm et de 16 à 25 mm respectivement. Dans le cas d'une rétention de respiration en fin d'expiration pendant 15 secondes, ce déplacement se réduit à des valeurs comprises entre 0 et 2 mm. Une arcthérapie de 25 Gy peut être réalisée dans un temps d'environ 10 minutes avec une bonne couverture de la tumeur et une dose acceptable pour les organes à risque. Cela signifie que de 20 à 40 périodes de rétention de respiration pendant 15 à 30 secondes seraient nécessaires pour une session de traitement avec l'équipement actuel.

Stam et ses collègues [2012] ont publié deux études sur le cancer du rein et le mouvement dû à la respiration. La première examinait la faisabilité de l'utilisation des échos-navigateurs¹² positionnés au niveau d'une lésion cancéreuse du rein sur sept patients. Les auteurs ont mesuré la rapidité d'acquisition, d'analyse de la position et la précision des navigateurs dans un contexte de radiothérapie guidée par l'IRM. Avec des mesures de 15 ms, 12 ms et de moins de 1,5 mm, respectivement pour chacun de ces paramètres, l'étude montre que les navigateurs peuvent être utilisés en temps réel pour le suivi d'une lésion cancéreuse durant la respiration.

La deuxième étude comparait la reproductibilité du déplacement des reins en rétention de respiration (en expiration) versus en respiration libre sur 15 patients [Stam *et al.*, 2013b]. Les auteurs ont également tenté de découvrir une fenêtre de temps optimale pour l'irradiation. Selon les auteurs, la position du rein est plus reproductible durant l'expiration en respiration libre que durant la rétention de la respiration, et ce, pour tous les patients testés. En utilisant une fenêtre d'inclusion lors de l'expiration, la respiration libre semble la meilleure façon d'administrer la radiothérapie guidée par l'IRM dans le traitement des cancers du rein avec une variation de moins de 2 mm pour 80 % des patients.

Dans une étude de simulation, Cervino et ses collaborateurs [2011] ont comparé la précision de deux algorithmes de suivi du déplacement du poumon lors de la respiration chez cinq sujets sains. Le premier algorithme (*Template Matching*, TM) consistait à définir un gabarit (*template*) et de faire correspondre la position de la région d'intérêt à ce modèle en utilisant comme substitut le suivi du déplacement du diaphragme lorsque le mouvement du poumon était en dehors du plan.

Le deuxième algorithme était un modèle mathématique de réseau neuronal artificiel (*Artificial Neuronal Network*, ANN) basé sur le déplacement des composants principaux de la région

¹¹ Traduction de « *arc therapy* » aussi appelée « *volumetric modulated arc therapy* » ou VMAT. Variante de la RCMI qui utilise des faisceaux mobiles sur un arc de cercle. Elle permet un temps d'irradiation beaucoup plus court que la RCMI classique. Définition synthétisée de Fenoglio et ses collaborateurs [2012].

¹² Type de capteur respiratoire qui analyse des signaux de résonance magnétique nucléaire entrelacés avec les données d'image. « Les navigateurs les plus courants consistent à exciter une colonne de spin sur le diaphragme au niveau de l'interface foie-poumon. L'avantage des navigateurs est que l'on peut en extraire une mesure directe en millimètres du déplacement [...] de l'objet sur lequel il est placé ». Définition tirée de Lohézic [2011].

concernée qui inclut la cible. L'erreur sur le suivi était de 0,6 mm (IC95% = 1 mm) pour le premier algorithme et de 1,5 mm (IC95% = 4,2 mm) pour le deuxième. Par la suite, les auteurs ont réalisé une nouvelle série d'expérimentations pour évaluer l'avantage de l'utilisation du suivi du déplacement avec l'aide d'un substitut en combinaison avec l'algorithme TM quand il y avait un mouvement de la cible hors plan. Ils en ont conclu que l'utilisation du suivi du diaphragme comme substitut avec le premier algorithme permet de réduire l'erreur moyenne de 7,2 mm à 1,7 mm. Ces résultats montrent que, contrairement au suivi du déplacement utilisant d'autres modalités d'imagerie, l'algorithme ANN ne performe pas bien dans le suivi du déplacement par l'IRM. Le déplacement tumoral hors plan peut être pris en considération par le suivi du déplacement en utilisant le diaphragme comme substitut.

3.3 Planification du traitement et recalage des images

Le recalage des images permet de faire correspondre deux images dans le but de cibler ou d'ajuster un traitement de radiothérapie. Une série de cas portant sur 22 patientes atteintes du cancer du col utérin a examiné le mouvement du volume cible clinique (CTV) en cours de traitement de radiothérapie [Kerckhof *et al.*, 2009]. L'étude prévoyait un protocole d'IRM intrafraction avec l'acquisition d'images à des temps de 0, 4, 9 et 16 minutes. En calculant le mouvement intrafraction, les auteurs ont constaté qu'un recalage rigide des tissus mous résulte en un mouvement moindre du CTV (4,0 mm) en comparaison avec un recalage de l'anatomie osseuse (9,9 mm) ou sans recalage (10,6 mm). De plus, une corrélation positive a été obtenue entre le volume (c.-à-d. le remplissage) de la vessie et le mouvement intrafraction du CTV des cas de cancer du col utérin ($p < 0,01$).

Toujours pour le cancer du col, mais de stade avancé, une autre étude a enrôlé une série de 33 patientes devant recevoir un traitement de radiothérapie [Van der Put *et al.*, 2009]. Le protocole prévoyait une imagerie de tomodensitométrie et une IRM avant le traitement. Par la suite, une IRM était pratiquée de 3 à 4 fois par semaine. Les auteurs ont ensuite comparé différentes méthodes de recalage des images interfractions quant à leur justesse. Ces méthodes étaient le recalage rigide, le recalage semi-automatique (assisté par l'utilisateur), le recalage non rigide en utilisant le recalage rigide comme point de départ et le recalage non rigide en utilisant le recalage semi-automatique comme point de départ.

Les auteurs ont aussi comparé l'utilisation de l'anatomie osseuse ou des tissus mous comme point de repère pour le recalage. L'étude a montré que le recalage basé sur les tissus mous est plus exact que le recalage basé sur l'anatomie osseuse. Le recalage non rigide en utilisant le recalage semi-automatique comme point de départ est la méthode qui a donné les meilleurs résultats avec une erreur médiane de 3,2 mm (1,4 à 9,9 mm).

Étant donné l'emploi en temps réel de la radiothérapie guidée par l'IRM, la délimitation et le positionnement de la zone à traiter doivent être rapides. Bol et ses collègues [2012] ont rapporté les résultats d'une étude de deux cas, un cancer du rein et un cancer du col utérin, qui a exploré la faisabilité de l'élaboration d'un plan de RCMI en temps réel à des fins de réoptimisation. Selon les auteurs, l'élaboration et l'optimisation du plan de RCMI réalisée en deçà de sept secondes était faite assez rapidement pour une utilisation en temps réel. De plus, la présence d'un champ magnétique n'influerait pas sur la qualité de la planification.

3.4 Irradiation des organes à risque

Éviter l'irradiation des organes sains adjacents à une tumeur représente un défi de taille en matière de radiothérapie. L'un des avantages potentiels de la radiothérapie guidée par l'IRM est la réduction de la quantité de tissus sains irradiés, ce qui pourrait potentiellement permettre de réduire les effets secondaires. Deux études, celle de Kerkhof et ses collaborateurs [2008] et celle de Stam et ses collègues [2013a], ont simulé les doses irradiant les tissus sains lors d'un traitement de radiothérapie guidée par l'IRM. L'étude de Kerkhof a comparé les volumes cibles planifiés (PTV), en prétraitement et en cours de traitement chez 11 patientes atteintes de cancers du col utérin pour qui on a prévu un traitement de RCMI d'une dose totale de 45 Gy, par fractions de 1,8 Gy [Kerkhof *et al.*, 2008]. Une IRM réalisée avant le traitement a été utilisée pour calculer le PTV de référence sur la tumeur primaire et les aires ganglionnaires avec des marges de 15 mm et 10 mm respectivement. Une IRM hebdomadaire a permis de recalculer le PTV avec une marge de 4 mm. Ces PTV ont été comparés au PTV de référence. L'étude a montré qu'à partir d'une dose cumulative de 20 Gy tous les organes à risque (vessie, rectum, côlon et côlon sigmoïde) recevraient une dose de radiation statistiquement moindre comparativement à un PTV calculé à partir d'une IRM effectuée en prétraitement ($p < 0,01$).

Stam et ses collègues [2013a] ont réalisé une étude sur 20 patients porteurs de lésions rénales néoplasiques et ayant subi une IRM avant le traitement. Dans le but d'étudier la faisabilité de la radiothérapie guidée par l'IRM dans ce type de cancer, les auteurs ont procédé à une planification du traitement de RCMI et à un calcul des doses absorbées par les organes à risque. L'étude a montré que dans 50 à 70 % des cas à l'étude les patients pourraient être traités par une radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel avec des doses acceptables pour les organes à risque. Pour éviter une dose d'irradiation trop importante des organes à risque, la faisabilité de la radiothérapie dans les cas de cancer du rein serait limitée par la taille et la position de la tumeur. Les tumeurs traitables seraient typiquement d'une taille de moins de 3 cm et situées au pôle supérieur ou inférieur du rein sans inclusion du côlon dans le PTV.

4 DISCUSSION

La radiothérapie guidée par l'IRM est une nouvelle alternative aux appareils avec imagerie guidée par rayons X. Avec une précision accrue, l'absence de radiation ionisante supplémentaire pour la composante imagerie, une visualisation améliorée des tissus mous et un suivi de la cible en temps réel, les appareils de traitement par radiothérapie couplés à l'IRM ont le potentiel de permettre de mieux délimiter la tumeur, et donc de traiter des cas de cancer où la précision serait requise tout en permettant de réduire les marges nécessaires au pourtour de la tumeur. Une telle modalité pourrait permettre d'administrer une dose moindre aux organes sains à proximité. Le but du présent travail est d'examiner la pertinence et l'efficacité clinique de la radiothérapie guidée par l'IRM. La valeur de la radiothérapie guidée par l'IRM pour la recherche médicale n'a toutefois pas été évaluée.

Bien que cette liste ne soit pas exhaustive, les recherches sur le Web ont permis de repérer dix appareils de radiothérapie guidée par l'IRM dans le monde. Aucune étude traitant de l'efficacité de la technologie ni étude clinique comparative n'ont été retracées. Douze études de séries de cas ont tout de même été retenues pour une analyse de l'information clinique qu'elles contenaient. Deux facteurs pourraient expliquer le manque d'études sur le sujet. D'abord, l'IRM couplée à la radiothérapie est une technologie récente et les premières communications portant sur quelques prototypes datent du milieu des années 2000 [Dempsey *et al.*, 2005]. Un seul appareil, celui de la compagnie ViewRay, est présentement commercialisé, et ce, depuis peu de temps. Selon un communiqué de la compagnie diffusé en février 2014, un tout premier patient a pu bénéficier de cette technologie pour un traitement de radiothérapie [ViewRay, 2014]. Les systèmes développés par d'autres entreprises ou instituts de recherche en sont encore au stade expérimental.

Par ailleurs, la difficulté de conduire des essais cliniques comparatifs sur les techniques de radiothérapie guidée par l'image pourrait aussi expliquer le faible nombre d'études disponibles. Devant le manque d'études de qualité méthodologique adéquate, et tout en considérant la hiérarchie des preuves, les quelques études de séries de cas publiées sur le sujet ont été retenues.

Parmi celles-ci, 12 études ont rapporté des résultats de simulations faites sur des séries de cas de cancer du poumon, du sein, du rein ou du col utérin. Le nombre de cas par étude était cependant faible, variant de 2 à 33. Ces études ont conclu que l'influence du champ magnétique sur la dose reçue par la peau peut être calculée et compensée en ajustant le traitement [Van Heijst *et al.*, 2013; Raaijmakers *et al.*, 2007]. De même, la distorsion de l'image causée par le champ magnétique peut être corrigée en temps réel [Wachowicz *et al.*, 2010]. Il semble aussi que le ciblage des organes comme le rein ou le poumon puisse être fait en temps réel malgré le mouvement dû à la respiration [Stam *et al.*, 2013b; Stam *et al.*, 2012; Cervino *et al.*, 2011; Kerkhof *et al.*, 2010].

La planification du traitement et le recalage des images peuvent être faits en temps réel et avec précision [Bol *et al.*, 2012; Kerkhof *et al.*, 2009; Van der Put *et al.*, 2009]. L'utilisation de la radiothérapie guidée par l'IRM permettrait de réduire la dose reçue par les organes à risque dans les cas de cancer du col utérin [Kerkhof *et al.*, 2008]. Finalement, certains cancers du rein pourraient être traités par radiothérapie guidée par l'IRM avec une irradiation acceptable des organes à risque [Stam *et al.*, 2013a].

Bien que la force de la preuve soit faible, les résultats de ces séries de cas ont permis d'apporter quelques éléments de réponse relativement à la faisabilité et à la pertinence de la radiothérapie guidée par l'IRM. Des études de meilleure qualité méthodologique, notamment sur l'utilisation en clinique, sur des patients, de la radiothérapie avec ces appareils, seraient nécessaires pour soutenir des conclusions plus fermes à propos de la pertinence de la radiothérapie guidée par l'IRM.

CONCLUSION

La radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel pose un grand défi technologique à cause de sa complexité. Un tel défi n'a été relevé que tout récemment et, à notre connaissance, seulement dix appareils ont été repérés dans le monde.

La littérature recensée relative à l'application de cette technologie ne fournit pas de preuves solides quant à son efficacité. Malgré le faible niveau de preuve de ces études, quelques constats ont été dégagés, basés sur 12 études de simulation portant sur des séries de cas de très petite taille. Les résultats de ces études tendent à montrer que cette technologie pourrait amener des avantages cliniques pour le traitement de certains types de cancer comme le cancer du col utérin, le cancer du sein (irradiation partielle du sein), le cancer du rein ou le cancer du poumon.

Les questions de faisabilité soulevées par ces études semblent aussi trouver des réponses satisfaisantes. De plus, certaines de ces études suggèrent que la radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel est susceptible de diminuer les doses de radiation aux tissus sains, et donc, potentiellement, les effets secondaires du traitement.

Bien qu'elles soient de faible qualité méthodologique, les études retenues laissent donc entrevoir des avantages concernant l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel. Cependant, des études plus approfondies devront être réalisées pour analyser ses avantages cliniques. De plus, il n'est pas possible, à ce stade-ci, de supputer le coût, le coût-bénéfice ou le nombre de patients qui pourraient bénéficier de cette technologie qui en est encore, de toute évidence, au stade expérimental.

ANNEXE

Stratégie de recherche

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : 7 octobre 2013

Limites : 2008 à 2013 ; anglais, français

- #1 radiotherapy[mh]
- #2 magnetic resonance imaging[mh]
- #3 #1 AND #2
- #4 radiotherapy[tiab]
- #5 magnetic resonance imaging[tiab] OR MRI[tiab]
- #6 #4 AND #5
- #7 #3 OR #6
- #8 radiotherapy[majr:noexp] AND magnetic resonance imaging[majr:noexp]
- #9 radiotherapy[ti] AND (magnetic resonance imaging[ti] OR MRI[ti])
- #10 #8 OR #9
- #11 efficacy[tiab] OR effectiveness[tiab]
- #12 treatment[tiab]
- #13 #7 AND #11
- #14 (#10 OR #13) AND #12
- #15 (imaging[ti] OR MRI[ti]) AND radiotherapy[ti]
- #16 #15 AND (efficacy[tiab] OR effectiveness[tiab]) OR treatment[tiab])
- #17 #10 OR #16

RÉFÉRENCES

- Bol GH, Hissoiny S, Lagendijk JJ, Raaymakers BW. Fast online Monte Carlo-based IMRT planning for the MRI linear accelerator. *Phys Med Biol* 2012;57(5):1375-85.
- Cervino LI, Du J, Jiang SB. MRI-guided tumor tracking in lung cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2011;56(13):3773-85.
- Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171(3976):1151-3.
- Dempsey JF, Benoit D, Fitzsimmons JR, Haghghat A, Li JG, Low DA, et al. A device for realtime 3D image-guided IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(Suppl 1):S202.
- Dillenseger JP et Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : quand la théorie éclaire la pratique. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson, 2009.
- Elekta. Canada's Sunnybrook Health Sciences Centre joins Elekta and Philips research consortium on MRI-guided radiation therapy [site Web]. Stockholm, Suède : Elekta AB; 2013a. Disponible à : <http://www.elekta.com/pressreleases/771442/canada-s-sunnybrook-health-sciences-centre-joins-elekta-and-philips-research-consortium-on-mri-guided-radiation-therapy.html> (consulté le 11 octobre 2013).
- Elekta. Elekta and Philips research consortium on MRI-guided radiation therapy adds the Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital [site Web]. Stockholm, Suède : Elekta AB; 2013b. Disponible à : <http://www.elekta.com/pressreleases/765402/elekta-and-philips-research-consortium-on-mri-guided-radiation-therapy-adds-the-netherlands-cancer-institute-antoni-van-leeuwenhoek-hospital.html> (consulté le 11 octobre 2013).
- Elekta. Elekta and Philips gain MD Anderson Cancer Center as collaborator in research consortium on MRI-guided radiation therapy [site Web]. Stockholm, Suède : Elekta AB; 2013c. Disponible à : <http://www.elekta.com/pressreleases/736809/elekta-and-philips-gain-md-anderson-cancer-center-as-collaborator-in-research-consortium-on-mri-guided-radiation-therapy.html> (consulté le 9 octobre 2013).
- Evans PM. Anatomical imaging for radiotherapy. *Phys Med Biol* 2008;53(12):R151-91.
- Fallone BG, Murray B, Rathee S, Stanescu T, Steciw S, Vidakovic S, et al. First MR images obtained during megavoltage photon irradiation from a prototype integrated linac-MR system. *Med Phys* 2009;36(6):2084-8.
- Fenoglietto P, Servagi-Vernat S, Azria D, Giraud P. Archthérapie volumétrique module : ultime évolution de la radiothérapie conformationnelle ? *Cancer Radiother* 2012;16(5-6):398-403.
- Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: From current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(12):688-99.
- Jaffray DA, Carlone M, Menard C, Breen S. Image-guided radiation therapy: Emergence of MR-guided radiation treatment (MrgRT) systems. *Proc SPIE 7622, Medical Imaging 2010: Physics of Medical Imaging*, 762202.

- Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, Martinez AA. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1337-49.
- Kerkhof EM, Raaymakers BW, van Vulpen M, Zonnenberg BA, Bosch JL, van Moorselaar RJ, Lagendijk JJ. A new concept for non-invasive renal tumour ablation using real-time MRI-guided radiation therapy. *BJU Int* 2010;107(1):63-8.
- Kerkhof EM, van der Put RW, Raaymakers BW, van der Heide UA, Jurgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJ. Intrafraction motion in patients with cervical cancer: The benefit of soft tissue registration using MRI. *Radiother Oncol* 2009;93(1):115-21.
- Kerkhof EM, Raaymakers BW, van der Heide UA, van de Bunt L, Jurgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJ. Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: An IMRT planning study. *Radiother Oncol* 2008;88(2):241-9.
- Kirkby C, Stanescu T, Rathee S, Carlone M, Murray B, Fallone BG. Patient dosimetry for hybrid MRI-radiotherapy systems. *Med Phys* 2008;35(3):1019-27.
- Lagendijk JJ, Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, Overweg J, Brown KJ, Kerkhof EM, et al. MRI/linac integration. *Radiother Oncol* 2008;86(1):25-9.
- Lohézic M. Reconstructions adaptatives pour l'imagerie par résonance magnétique des organes en mouvement (Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en Sciences de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1). 2011. Disponible à : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCD_T_2011_0107_LOHEZIC.pdf.
- Mutic S. WE-A-BRA-02: First commercial hybrid MRI-IMRT system. *Med Phys* 2012;39(6):3934.
- National Health Service (NHS). Radiotherapy [site Web]. Londres, Angleterre : NHS; 2013. Disponible à : <http://www.nhs.uk/conditions/Radiotherapy/Pages/Introduction.aspx> (consulté le 11 novembre 2013).
- Nikou C, Armspach JP, Heitz F, Grucker D. Recalage sous-voxel d'images médicales multimodales par une approche robuste. Seizième colloque GRETSI – Grenoble, 15-19 septembre 1997. Disponible à : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/12875/342_517.pdf?sequence=1.
- Noblet V. Recalage non rigide d'images cérébrales 3D avec contrainte de conservation de la topologie (Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur - Strasbourg I). 2006. Disponible à : http://lsiit-miv.u-strasbg.fr/contenu/fiches_perso/perso5/fichiers/these_noblet.pdf.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Le cancer dans le monde / sous la direction de Bernard W. Stewart, Paul Kleihues. Lyon, France : IARC Press; 2005. Disponible à : <http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wcr/2003/LeCancerdansleMonde.pdf>.
- Raaijmakers AJ, Hardemark B, Raaymakers BW, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ. Dose optimization for the MRI-accelerator: IMRT in the presence of a magnetic field. *Phys Med Biol* 2007;52(23):7045-54.
- Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Overweg J, Kok JG, Raaijmakers AJ, Kerkhof EM, et al. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: Proof of concept. *Phys Med Biol* 2009;54(12):N229-37.

- Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, Lagendijk JJ. Feasibility of MRI guided proton therapy: Magnetic field dose effects. *Phys Med Biol* 2008;53(20):5615-22.
- Société canadienne du cancer (SCC). Imagerie par résonance magnétique (IRM) [site Web]. Montréal, Qc : SCC, Division du Québec; 2013a. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/magnetic-resonance-imaging-mri/?region=qc> (consulté le 18 octobre 2013).
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2013. Toronto, ON : SCC; 2013b. Disponible à : http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/publications/Canadian%20Cancer%20Statistics/canadian-cancer-statistics-2013_FR.pdf.
- Société canadienne du cancer (SCC). Radiothérapie externe [site Web]. Montréal, Qc : SCC, Division du Québec; 2013c. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/external-beam-radiation-therapy/?region=qc> (consulté le 18 octobre 2013).
- Stam MK, van Vulpen M, Barendrecht MM, Zonnenberg BA, Crijns SP, Lagendijk JJ, Raaymakers BW. Dosimetric feasibility of MRI-guided external beam radiotherapy of the kidney. *Phys Med Biol* 2013a;58(14):4933-41.
- Stam MK, van Vulpen M, Barendrecht MM, Zonnenberg BA, Intven M, Crijns SP, et al. Kidney motion during free breathing and breath hold for MR-guided radiotherapy. *Phys Med Biol* 2013b;58(7):2235-45.
- Stam MK, Crijns SP, Zonnenberg BA, Barendrecht MM, van Vulpen M, Lagendijk JJ, Raaymakers BW. Navigators for motion detection during real-time MRI-guided radiotherapy. *Phys Med Biol* 2012;57(21):6797-805.
- Van der Put RW, Kerkhof EM, Raaymakers BW, Jurgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJ. Contour propagation in MRI-guided radiotherapy treatment of cervical cancer: The accuracy of rigid, non-rigid and semi-automatic registrations. *Phys Med Biol* 2009;54(23):7135-50.
- Van Heijst TC, den Hartogh MD, Lagendijk JJ, van den Bongard HJ, van Asselen B. MR-guided breast radiotherapy: Feasibility and magnetic-field impact on skin dose. *Phys Med Biol* 2013;58(17):5917-30.
- Varian. Varian Medical Systems and IMRIS to co-develop revolutionary new MR-guided radiation therapy system [site Web]. Palo Alto, CA : Varian Medical Systems; 2010. Disponible à : <http://investors.varian.com/index.php?s=43&item=771> (consulté le 5 décembre 2013).
- ViewRay. ViewRay™ announces world's first patients treated using MRI-guided radiation therapy: ViewRay system expands treatment options for cancer patients [site Web]. Oakwood Village, OH : ViewRay; 2014. Disponible à : <http://www.viewray.com/press-releases/viewray-announces-world-s-first-patients-treated-using-mri-guided-radiation-therapy> (consulté le 20 mars 2014).
- ViewRay. MR imaging and soft-tissue targeting. Oakwood Village, OH : ViewRay; 2013. Disponible à : <http://www.viewray.com/LiteratureRetrieve.aspx?ID=157436> (consulté le 20 mars 2014).
- ViewRay. University of Wisconsin Carbone Cancer Center to acquire ViewRay radiation therapySystem [site Web]. Oakwood Village, OH : ViewRay; 2011a. Disponible à :

<http://www.viewray.com/press-releases/university-of-wisconsin-carbone-cancer-center-to-acquire-viewray-radiation-therapy-system> (consulté le 10 octobre 2013).

ViewRay. UCLA Health System – Jonsson Comprehensive Cancer Center to acquire ViewRay system [site Web]. Oakwood Village, OH : ViewRay; 2011b. Disponible à : <http://www.viewray.com/press-releases/ucla-health-system-jonsson-comprehensive-cancer-center-to-acquire-viewray-system> (consulté le 10 octobre 2013).

ViewRay. Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish and Washington University to receive first ViewRay system [site Web]. Oakwood Village, OH : ViewRay; 2010. Disponible à : <http://www.viewray.com/press-releases/siteman-cancer-center-at-barnes-jewish-and-washington-university-to-receive-first-viewray-system> (consulté le 11 octobre 2013).

Wachowicz K, Stanescu T, Thomas SD, Fallone BG. Implications of tissue magnetic susceptibility-related distortion on the rotating magnet in an MR-linac design. *Med Phys* 2010;37(4):1714-21.