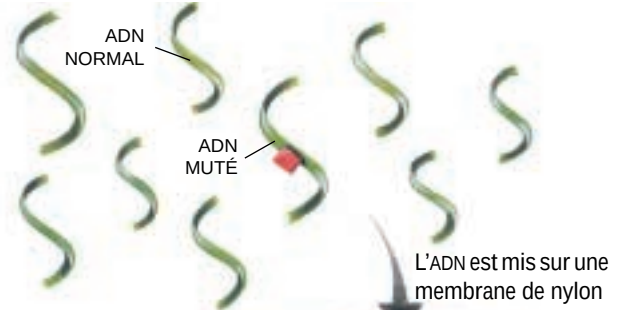


On utilise un échantillon d'urine d'Humphrey datant de 1967

On duplique l'ADN en utilisant la PCR

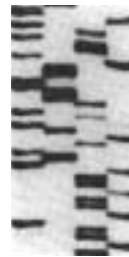


AP/Wide World Photo



On utilise un échantillon de la tumeur d'Humphrey, provenant d'une ablation chirurgicale effectuée en 1976.

L'ADN est purifié et on séquence le gène *p53*.



Le séquençage révèle une mutation (flèche rouge) dans le gène *p53*.

On synthétise une sonde qui repère la mutation

SONDE ADN MUTÉE

La sonde s'apparie avec l'ADN mutant

Les marqueurs moléculaires comme le gène *p53* révèlent également l'effet des diverses chimiothérapies. Normalement, le gène *p53* détecte les dommages génétiques et déclenche le suicide cellulaire, ou apoptose. De nombreux médicaments anticancéreux agissent en endommageant les gènes des cellules, ce qui active le gène *p53* et déclenche l'apoptose. Les cellules tumorales dont le gène *p53* est détruit ou inactivé pourraient ne pas réagir à certains types de chimiothérapies. Chez les femmes qui souffrent de cancer du sein, avec des mutations du gène *p53*, des médicaments qui ne stimulent pas l'action apoptotique de *p53*, tel le taxol, sont aujourd'hui employés.

La recherche de gènes mutés ne suffit pas : les cancérologues ont besoin de connaître la localisation exacte des cellules malignes, afin de les éliminer. L'utilisation combinée des techniques d'imagerie (telles la résonance magnétique ou la tomographie) et des marqueurs biologiques devrait permettre

de détecter ces cellules. Malgré les avantages du dépistage moléculaire, la plupart des résultats examinés ici nécessitent une validation par des essais de grande envergure. Je pense pourtant que, d'ici cinq ans, le dépistage moléculaire sera un examen courant dans de nombreux hôpitaux. On ne dépistera sans doute pas tous les cancers par un test unique, car chaque cancer a sa propre signature moléculaire et nécessite son propre test.

Cependant, les changements génétiques conduisant au cancer pourraient aussi devenir le point faible de la maladie. On entrevoit l'époque où un minuscule échantillon de sang, de tissu ou de divers fluides de l'organisme indiquera la présence d'une tumeur nouvelle (dans le poumon, le sein, le côlon ou tout autre organe). Si ces tests indiquent assez tôt la présence des tumeurs, le pronostic sera changé : un résultat positif ne sera plus l'annonce d'un drame inévitable, mais le début d'un traitement efficace.

David SIDRANSKY est cancérologue à l'Université de médecine Johns Hopkins.

R.H. HRUBAN, P. VAN DER RIET, Y.S. EROZAN et D. SIDRANSKY, *Molecular Biology and the Early Detection of Carcinoma of the Bladder – The Case of Hubert H. Humphrey*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 330, n° 18, pp. 1276-1278, 5 mai 1994.

David SIDRANSKY, *Molecular Screening: How Long Can We Afford to Wait?*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 86, n° 13, pp. 955-956, 6 juillet 1994.

N.A. HOLTZMAN, *Discovery, Transfer and Diffusion of Technologies for the Detection of Genetic Disorders: Policy Implications*, in *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 10, n° 4, pp. 562-572, automne 1994.

Caryn LERMAN et Robert T. CROYLE, *Emotional and Behavioral Responses to Genetic Testing for Susceptibility to Cancer*, in *Oncology*, vol. 10, n° 2, pp. 191-199, février 1996.

Radiographie : Johns Hopkins School of Medicine ; Dessin : Jennifer C. Christiansen

L'imagerie des tumeurs

MARYELLEN GIGER • CHARLES PELIZZARI

De nouveaux appareils produisent des images en trois dimensions de l'intérieur du corps et interprètent automatiquement le paysage anatomique.

Au cours des cinq dernières années, les progrès des techniques d'imagerie médicale ont permis aux radiologues de prendre des clichés du corps humain avec une netteté et une résolution incomparable. Simultanément, l'augmentation de la puissance des ordinateurs a favorisé la mise au point de techniques d'analyse de ces images.

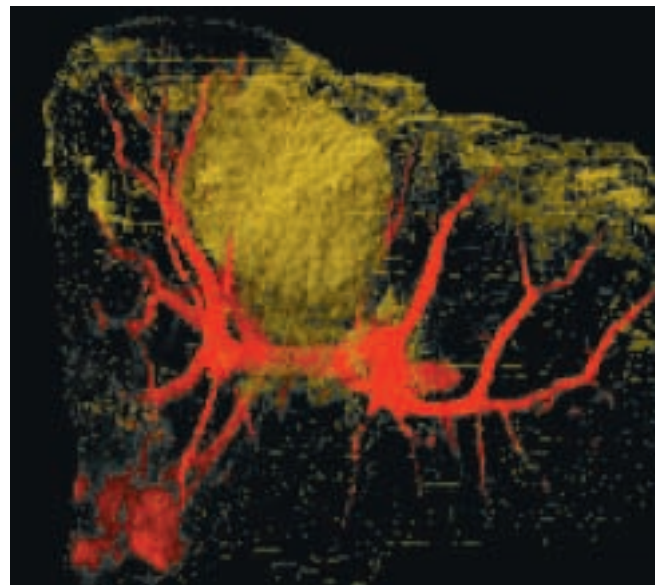
Alors que les radiologues privilégiaient les techniques d'imagerie en temps réel comme la tomographie par émission de positons (TEP) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les cancérologues identifiaient des besoins différents : pour dépister précocement les tumeurs, ils doivent distinguer des particularités subtiles des tissus cancéreux. Toutefois, aujourd'hui encore, les techniques d'imagerie n'identifient pas les tumeurs avec certitude ; elles guident seulement des exa-

mens plus directs comme les biopsies ou la chirurgie. Les échantillons de tissus prélevés sont ensuite analysés.

L'affichage en trois dimensions et le diagnostic assisté par ordinateur sont deux nouvelles techniques utiles pour le dépistage et le traitement du cancer. La technique d'affichage emploie une méthode de visualisation analogue à celles qui sont utilisées en sciences de la Terre ou en astronomie : on compile des informations issues de plusieurs sources pour obtenir une image unique et cohérente. Le diagnostic assisté par ordinateur utilise des algorithmes d'intelligence artificielle, qui analysent les mammographies et les radiographies pulmonaires pour détecter les éventuelles tumeurs. Ces techniques sortent aujourd'hui des laboratoires. Elles aident les médecins à faire un diagnostic précis et à choisir le traitement le mieux adapté.

L'imagerie en trois dimensions

Sur les images formées par tomographie aux rayons X, les os sont des formes très claires, mais les tissus mous, comme les muscles, les vaisseaux sanguins et les tumeurs, sont peu contrastés. Pour faire ressortir les vaisseaux sanguins, les radiologues injectent des agents de contraste contenant des atomes lourds comme l'iode. Cependant, les nouvelles techniques de traitement numérique des images procurent un contraste encore meilleur. Naguère, les médecins devaient analyser des séries de coupes, à deux dimensions, parce que les ordinateurs avaient une puissance insuffisante. Aujourd'hui, les nouveaux ordinateurs et programmes graphiques forment en quelques secondes des images tridi-



1. LA PRÉSENTATION d'images formées à partir des examens par rayons X aide les médecins à identifier les tumeurs et à prescrire un traitement. L'image de gauche montre un foie normal et une partie

du torse vu du dessus. Sur une image plus détaillée (au centre), on distingue un foie cancéreux : le tissu hépatique normal a été rendu transparent, le tissu tumoral a été coloré en jaune et les artères en

mensionnelles que l'on peut faire tourner ou agrandir.

L'informatique permet une représentation en couleur des images, de sorte que les différentes absorptions des rayons X apparaissent immédiatement (voir la figure 1). Sur les images tridimensionnelles, on distingue alors les divers tissus et l'on comprend mieux la structure des tumeurs, ainsi que leurs relations avec les tissus normaux environnants : on distingue si une tumeur a envahi des tissus vitaux ou si elle enveloppe des vaisseaux sanguins, ce qui compliquerait l'intervention chirurgicale.

D'autres techniques d'imagerie médicale, comme l'imagerie par résonance nucléaire, la tomographie par émission de positons et la tomographie par émission de photons uniques, donnent des images tridimensionnelles d'aspects variés de la physiologie : circulation sanguine, respiration, métabolisme du glucose, etc. La résonance magnétique nucléaire, par exemple, est sensible à la différence de composition chimique des éléments et à la quantité d'eau et de graisse : les tumeurs, dont la consistance diffère de celle des tissus normaux, apparaissent clairement sur les images ; les os normaux contiennent relativement peu d'eau et apparaissent donc sombres. En revanche, les techniques de tomographie par émission de particules

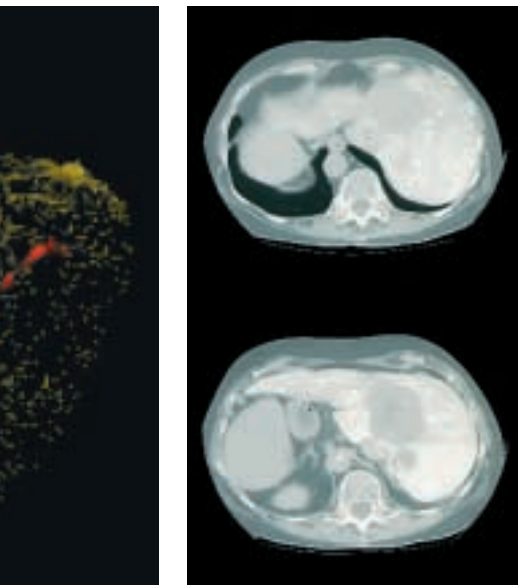
2. LES RECONSTITUTIONS en trois dimensions aident les oncologues à déterminer le meilleur traitement. Des programmes d'affichage masquent les motifs gênants ou inutiles (comme dans l'image de la prostate, en haut). Les régions intéressantes sont agrandies, comme pour la tumeur du poumon des deux images centrales. On combine aussi ces images à des tomographies classiques et à d'autres informations (image du bas). Les contours colorés indiquent les doses de radiation qui seraient reçues lors d'une radiothérapie pour une configuration donnée du faisceau d'irradiation ; les doses les plus faibles sont en bleu et vert ; les plus fortes sont en rouge.

fournissent uniquement des images représentant des fonctions physiologiques. Leur résolution est inférieure à celle de la tomographie aux rayons X ou de l'imagerie par résonance magnétique, mais elles apportent une information physiologique supplémentaire.

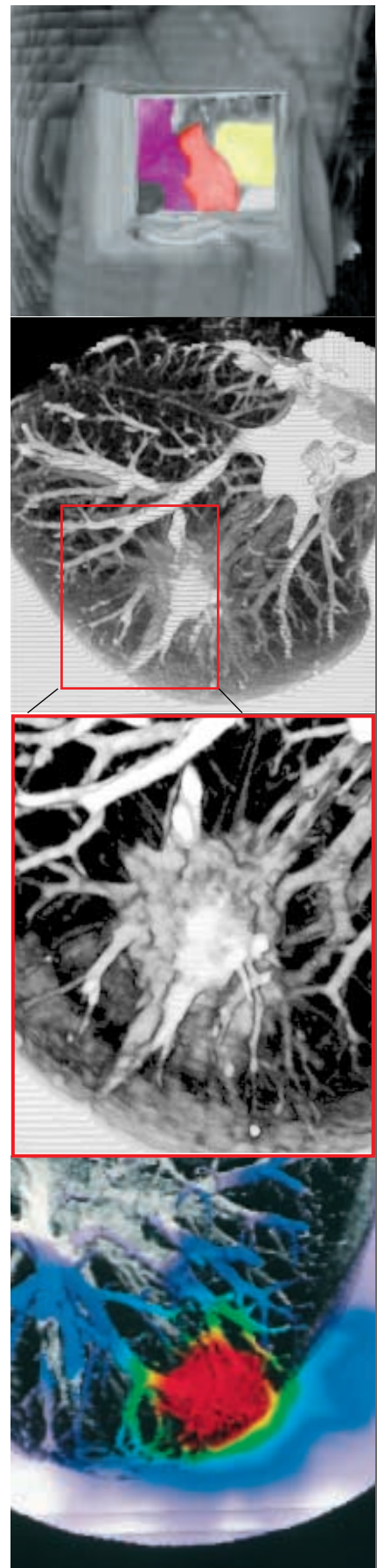
Aujourd'hui, on utilise souvent chacune de ces techniques indépendamment. Bien que les informations fournies par chaque technique d'exploration aident à apprécier la localisation et l'étendue des tumeurs, ainsi que la structure des tissus proches, l'utilisation combinée de plusieurs de ces techniques est utile. En combinant des données de tomographie par émission avec des images de résonance magnétique ou de tomographie classique, les radiologues peuvent déterminer plus précisément l'activité métabolique de différentes parties de tissus normaux ou cancéreux. On peut aussi superposer aux images d'autres informations, comme les doses de radiation. Les radiothérapeutes peuvent alors prévoir comment les divers tissus seront irradiés (voir la figure 2, en bas).

Le diagnostic assisté par ordinateur

Non seulement de nouveaux appareils donnent une vue améliorée de l'intérieur du corps, mais des programmes facilitent l'interprétation des images obtenues. Ces programmes ne prononcent pas un diagnostic absolu à partir d'une mammographie ou d'un autre examen radiologique, mais ils donnent un second avis. L'ordinateur n'analyse pas les images de la même façon que les humains : les motifs facilement identifiés par les



rouge. Cette reconstitution est plus utile que l'affichage classique de coupes obtenues par la tomographie aux rayons X (à droite).

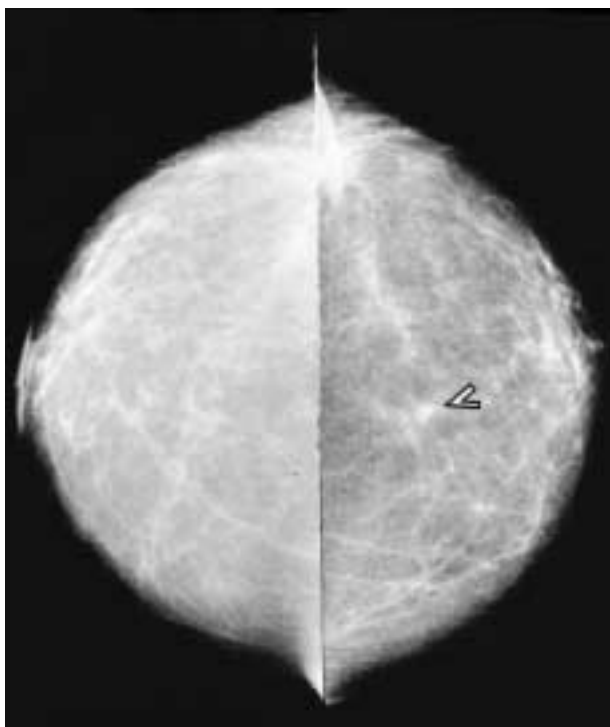


algorithmes différent de ceux qui sont détectés par la vision humaine. L'ordinateur complète ainsi l'œil du radiologue.

En cancérologie, les nouvelles techniques ont surtout été utilisées pour la détection et la caractérisation d'anomalies sur les radiographies pulmonaires et sur les mammographies. Les méthodes fondées sur le diagnostic assisté par ordinateur attirent l'attention des radiologues sur des régions suspectes, et préviennent ainsi les erreurs par omission.

Bien que la mammographie demeure la meilleure méthode de dépistage du cancer du sein, certaines tumeurs restent difficiles à déceler. Entre 10 et 30 pour cent des femmes qui ont un cancer du sein ont eu des mammographies où aucune anomalie n'apparaissait, soit que les lésions étaient difficilement repérables, soit que la qualité des images était insuffisante. Souvent aussi, la fatigue et la routine sont sources d'erreurs. C'est compréhensible, car l'interprétation de mammographies est une procédure répétitive, qui requiert une attention constante : sur 1 000 mammographies, cinq seulement présenteront des lésions cancéreuses. Lorsque deux radiologues analysent les mêmes clichés, le taux de dépistage peut augmenter de 15 pour cent. Ainsi l'évaluation des mammographies se prête bien à une analyse informatique qui allégerait le travail des radiologues. Un poste de travail équipé de programmes d'intelligence artificielle pourrait être utilisé pour une seconde lecture (comme un vérificateur d'orthographe d'un programme de traitement de texte), laissant l'appréciation finale au radiologue.

À l'Université de Chicago, nous avons mis au point un poste de travail qui exécute plusieurs algorithmes d'affichage et d'analyse des images. Nous avons testé les logiciels de dépistage sur des mammographies qui avaient déjà été examinées manuellement : le logiciel a détecté 90 pour cent des lésions, ne signalant que deux faux positifs par mammo-



3. CETTE MAMMOGRAPHIE montre les seins droit et gauche d'une femme à qui on a ultérieurement diagnostiqué un cancer. Un examen de ces clichés par un logiciel d'aide au diagnostic a indiqué une lésion (flèche) que le radiologue n'avait pas décelé initialement. Les programmes d'analyse d'images augmenteront l'efficacité des examens mammographiques.

graphie, en moyenne (les faux positifs sont des zones que le logiciel juge suspectes, mais où l'analyse approfondie ne trouve pas de tumeur ; les internes en radiologie décèlent, en moyenne, plusieurs faux positifs par image) ; il a également signalé 85 pour cent des calcifications, souvent associées à des tumeurs comme le cancer du sein, nommé cancer canalaire *in situ* ; il ne trouvait, en moyenne, que 0,6 faux positif par image, en analysant ces zones que les radiologues manquent souvent.

Nous avons également testé notre logiciel sur des mammographies qui avaient été jugées non tumorales, mais où l'on avait trouvé une tumeur, *a posteriori*, lorsque les patientes étaient revenues avec une tumeur palpable. Le programme a détecté la moitié de ces lésions, ne produisant en moyenne que deux faux positifs par image. Si ce logiciel avait été opérationnel quand ces mammographies avaient été analysées pour la première fois, il aurait aidé les radiologues à repérer la moitié des cancers qu'ils avaient initialement laissé passer, ce qui aurait augmenté les chances de guérison.

Depuis novembre 1994, notre poste de travail analyse des mammographies de contrôle systématiques. Pour chaque examen, un scanner numérise les images de chaque sein (voir la figure 3), et le logiciel diminue l'intensité des structures du fond de l'image, accentuant d'autres structures telles celles des régions calcifiées, qui peuvent être importantes dans le diagnostic. Les logiciels de reconnaissance de forme classent les différentes régions de l'image en fonction de leur forme et de leur contraste. Les zones cellulaires bordées de fins prolongements, par exemple, indiquent la présence d'une tumeur. Des analyses plus poussées utilisent un logiciel d'intelligence artificielle du type «réseau de neurones» appliqué à des ensembles d'images normales et cancéreuses. Ce logiciel permet de choisir dans la liste des régions suspectes et réduit ainsi la détection de faux positifs.

L'utilisation des nouvelles méthodes d'imagerie et de diagnostic assisté par ordinateur se généralise, mais il s'écoulera encore une dizaine d'années avant que l'impact de ces techniques ne soit réellement perceptible.

Maryellen GIGER et Charles PELIZZARI sont, respectivement, professeurs de radiologie et d'oncologie cellulaire à l'Université de Chicago.

3D Imaging in Medicine, sous la direction de K.-H. Höhne et al., Springer-Verlag, 1990.

3D Imaging in Medicine, sous la direction de Jayaram K. Udupa et Gabor T. Herman, CRC Press, 1991.

C.J. VYBORNÝ et M.L. GIGER, *Computer Vision and Artificial Intelligence in Mammography*, in *American Journal of Roentgenology*, vol. 162, n° 3, pp. 699-708, mars 1994.

M.L. GIGER et H. MACMAHON, *Image Processing and Computer-Aided Diagnosis*, in *Radiologic Clinics of North America*, sous la direction de R.A. Greenes et R. Bauman, à paraître.

