



Institut Faire Faces
Facing Faces Institute

Importance des variations spectrales durant 48 mois de suivi longitudinal IRM et SRM de 90 patients atteints de glioblastomes

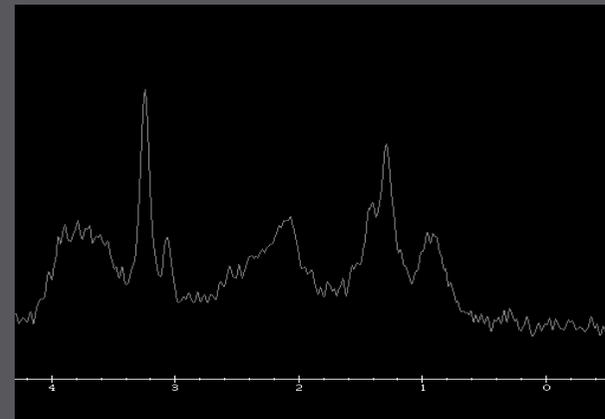
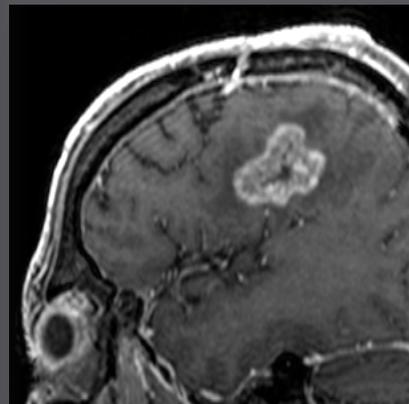
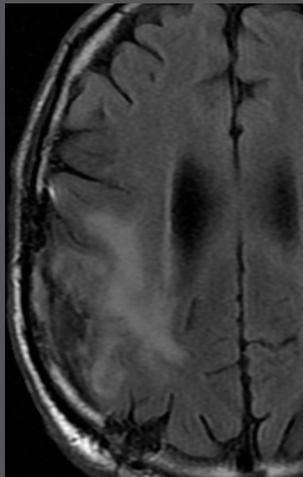
J.M. Constans (1), A. Heintz (1), O. Seloï (1), JP Chombar, N. Deleval (1), D. Michel (1), R.Hanafi(1), F. Dallery (1), S Metembou, W. Dou (2), S. Ruan (3), J. Prades (1), D. Le Gars (1), O. Baledent (1), H. Deramond (1), A. Houessinon (1), E.Bronsard(1), A. Fichten (1), M. Lefranc (1), A. Coutte, (1), H. Sevestre (1), P. Toussaint (1), C. Desenclos (1), B.Chauffert (1), M. Boone (1).*

1: CHU et Université d'Amiens 2: Tsinghua University, Beijing Chine 3:Université de Rouen

Introduction

Les glioblastomes sont des tumeurs, avec un mauvais pronostic et de mauvaises réponses aux traitements.

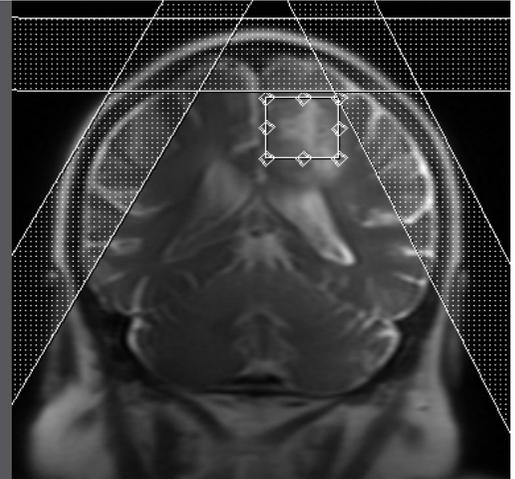
Objectif: Mieux comprendre le métabolisme tumoral glial des glioblastomes et les variations post chimiothérapie, radiothérapie et antiangiogénique et déterminer les variations en SRM d'aires, amplitudes et ratios de métabolites et de profils spectraux pendant 48 mois de suivi longitudinal chez 90 patients atteints de glioblastomes avec hyperperfusion et prise de contraste initialement et traités par protocole STUPP avec Temodal et radiothérapie puis antiangiogénique



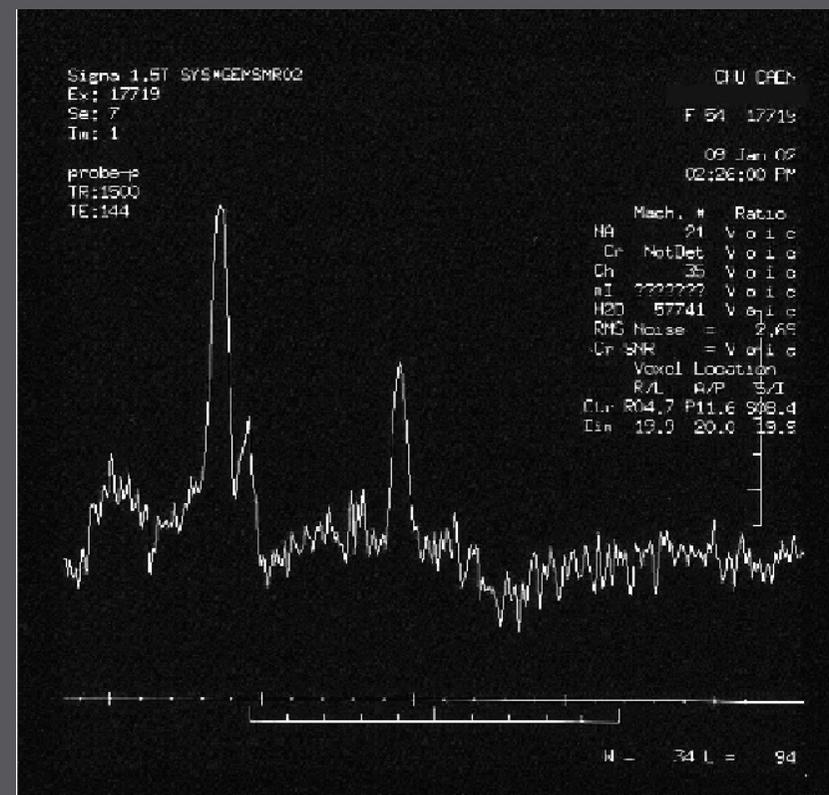
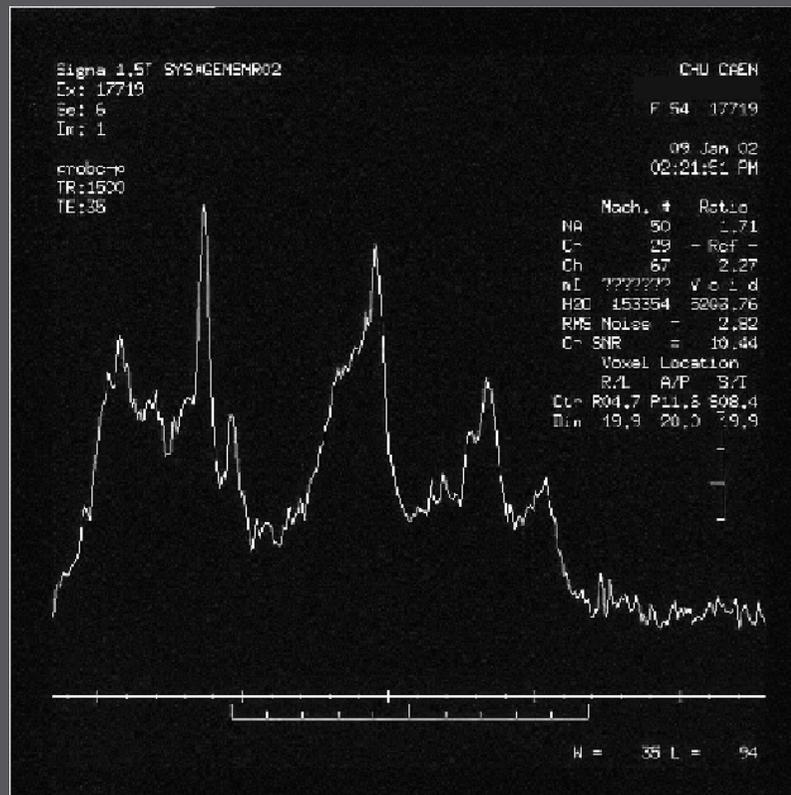
Matériels et méthodes

- 90 patients tous biopsés et traités par protocole STUPP avec Temodal et radiothérapie furent étudiés à 1.5T et à 3T (GEMS) (de Juin 2012 à Juillet 2017; 62 mois)
- IRM: Sagittal T1, axial rhô, T2, FLAIR, diffusion, 3D T1, perfusion (1^{er} passage) puis 3 plans après gadolinium.
- Etude quantitative et multispectrale d'IRM pour estimer le volume total tumoral, le volume d'hyper signal T2 et FLAIR, de prise de contraste, de nécrose, d'atrophie et d'hyper perfusion.
- Sur 90 patients, la plupart bénéficièrent d'une chimiothérapie puis 53 d'une thérapie antiangiogénique et plus de 400 examens furent réalisés.

Matériels et méthodes



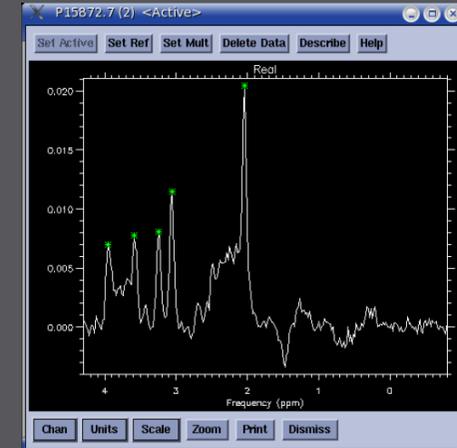
- SRM : 1H, simple volume 1.5 T et 3T (GEMS):
 - 6 à 12 cm³ sur la partie la plus agressive et en controlatéral (si possible)
 - PRESS avec TEs multiples (35 (à G), 144 (à Dte), 288, +/-432ms).



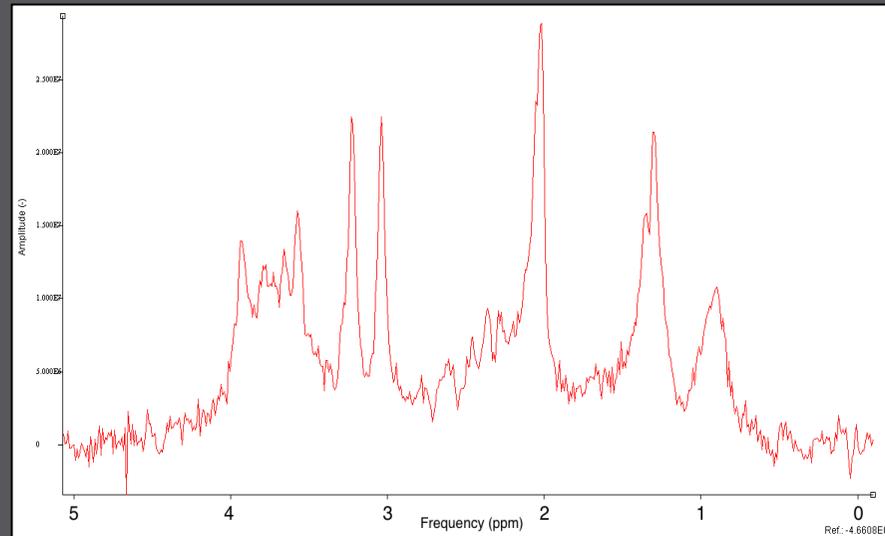
Spectres de glioblastome

Matériels et méthodes

- Traitements des données :
 - logiciel **SA/GE** et **jMRUI** et séparation de sources et représentation parcimonieuse avec dictionnaire de connaissances a priori (Guo I3E-ICASSP 2009) calculant amplitudes, aires, ratios (Cho/Cr, CH2/Cr (de phospholipides de nécrose) et NAA/Cr), et concentrations relatives.
 - Après étalonnage à partir d'un objet test avec concentrations de métabolites connus
- Analyse statistique :
 - en cours des données spectroscopiques longitudinales (tous les 2 mois sur 48 mois). Etude de relations avec la clinique.



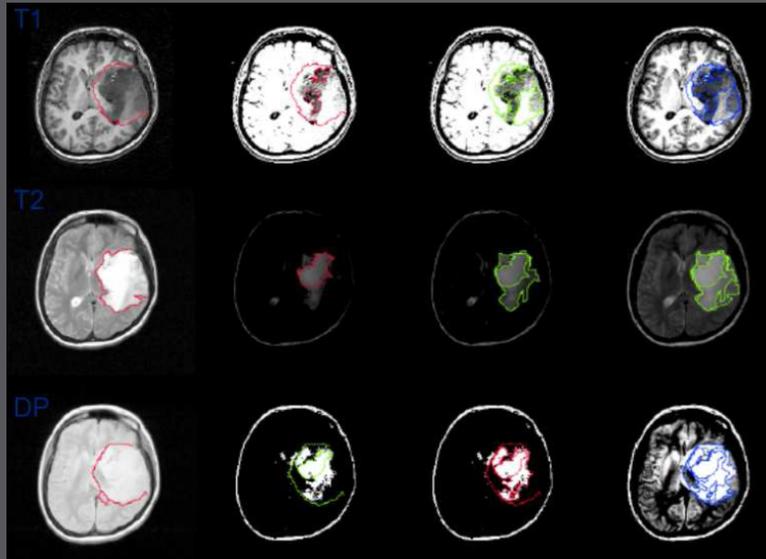
Exemple d'un spectre normal à TE 35 ms traité par : SA/GE en haut et un spectre tumoral par JMRUI en bas.



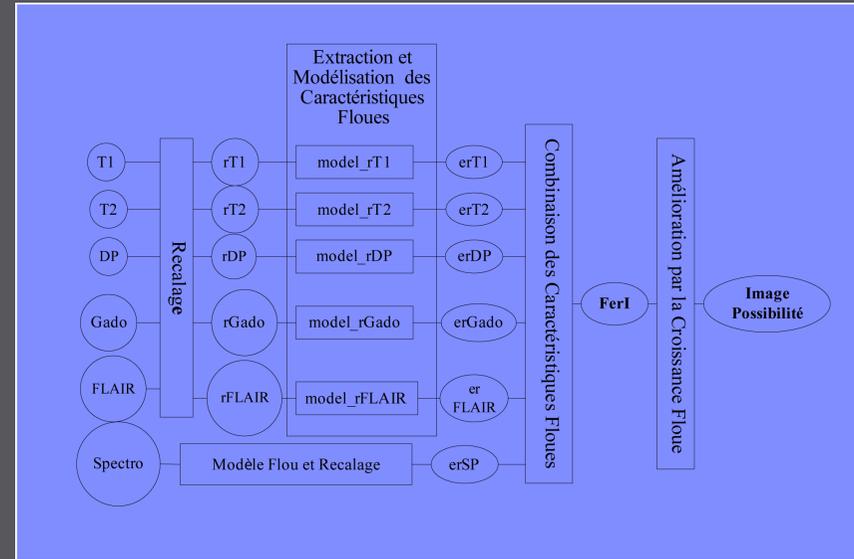
Résultats patients

- 47 patients sont décédés. 9 patients (10%) sont longs survivants (>22 mois).
- Dans l'évolution de 43 patients avec hyperperfusion celle-ci disparaît sous traitement dans 34 cas mais, dans les 4 mois, la prolifération reste importante dans 21 cas/29 et le lactate dans 23 cas/29 sous antiangiogéniques.

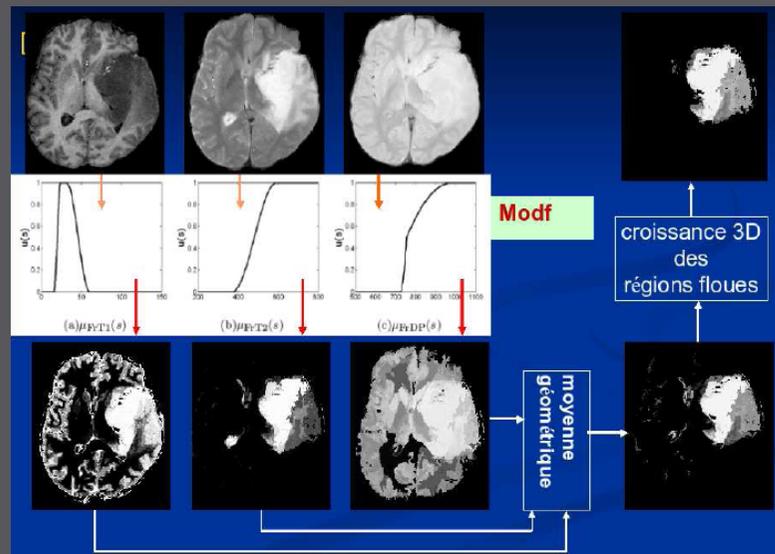
Résultats: segmentation IRM



Segmentation manuelle



Etapes principales de segmentation
Dou IVC et Neurocomputing 2007

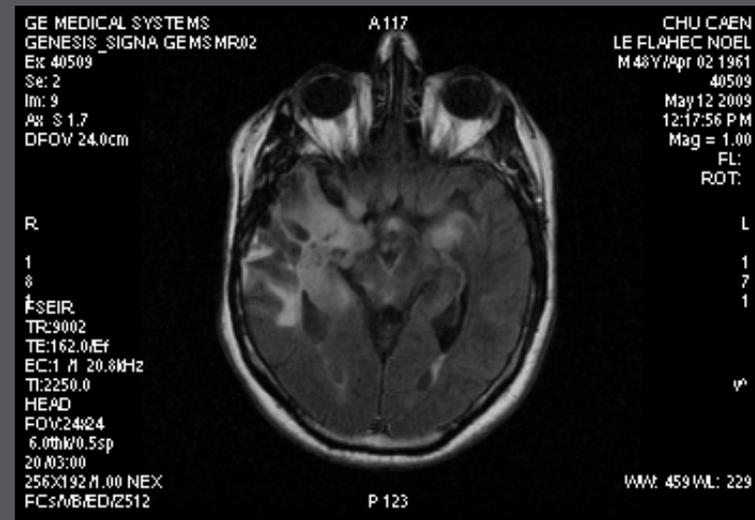
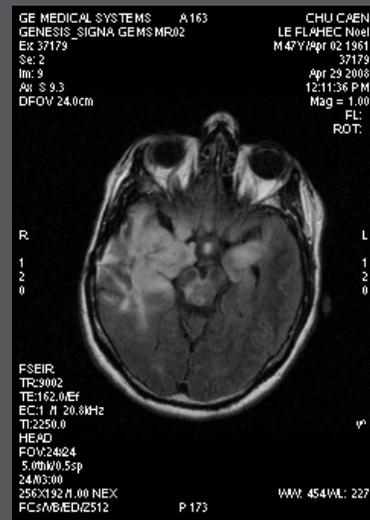
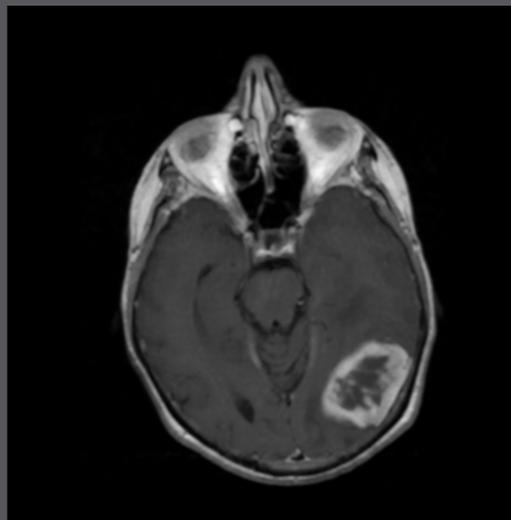


Segmentation,
Classification et
Fusion d'un
oligodendrogliome
devenu GBM

Résultats: segmentation IRM

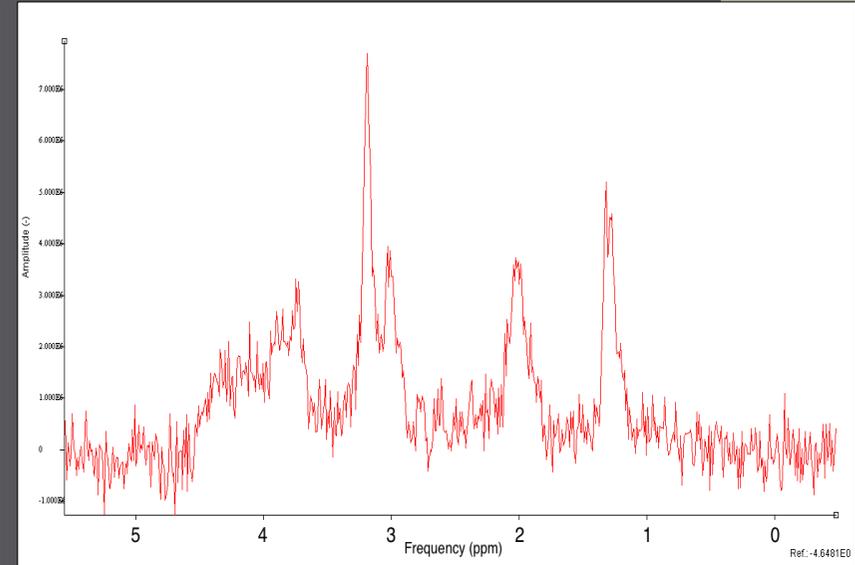
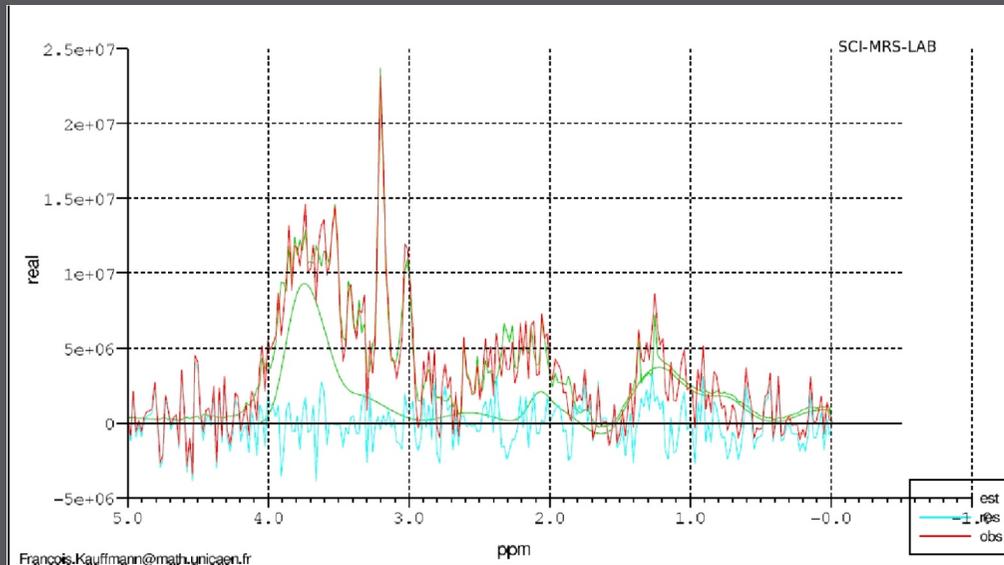
Manuelle et semi automatique avec Filtres, Masques et contours actifs + classification par SVM:

Facile pour nécrose et prise de contraste:



Plus difficile pour les variations d'extension FLAIR et parfois en diffusion (pour des volumes petits d'ADC diminué).

Résultats: Spectroscopie



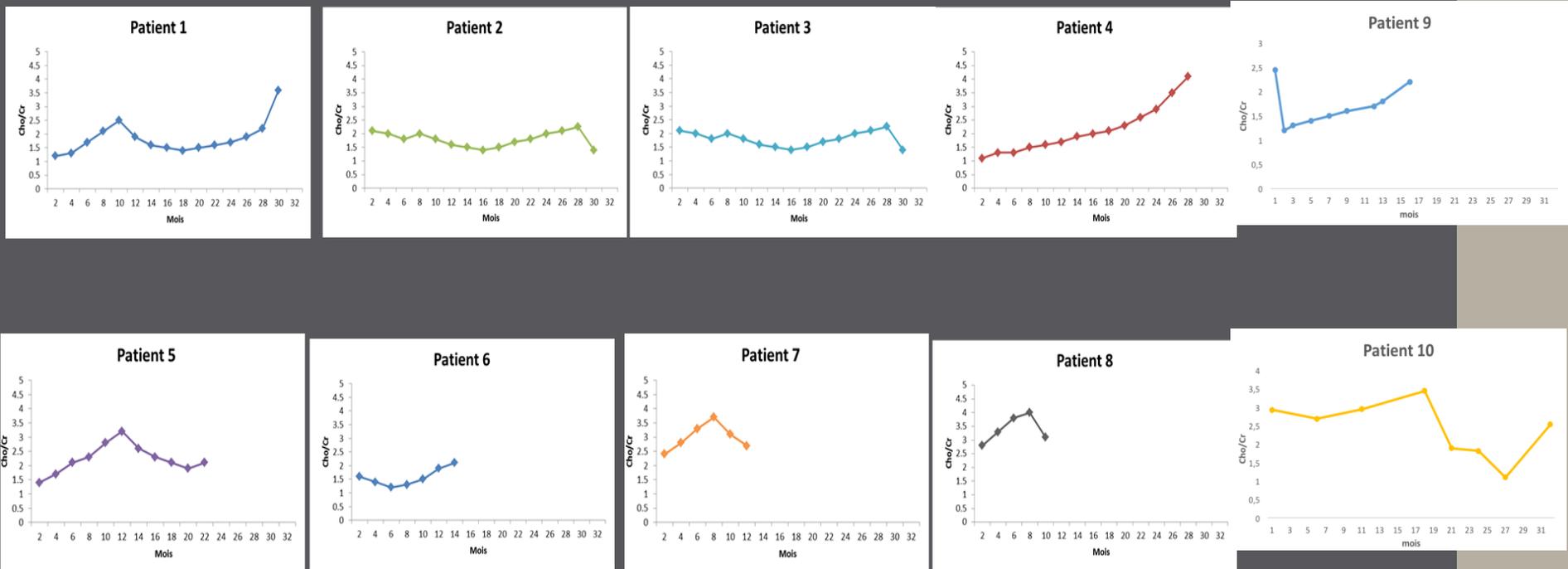
Exemple de variation spectrale de glioblastome dans la région la plus agressive

- métabolites composant la résonance de Choline (glycerophosphocholine (GPC) et phosphocholine (PC) à 3.22 ppm) élevés : prolifération. Lactate (1.33 ppm) : glycolyse. mI/Cr élevé: gliose. NAA/Cr (NAA à 2.02 ppm et Cr à 3.03 ppm) diminué : infiltration.

- Le signal initial est en rouge, la modélisation par SCI-MRS-LAB ou JMRUI, en vert, la ligne de base en vert et les résidus en bleu.

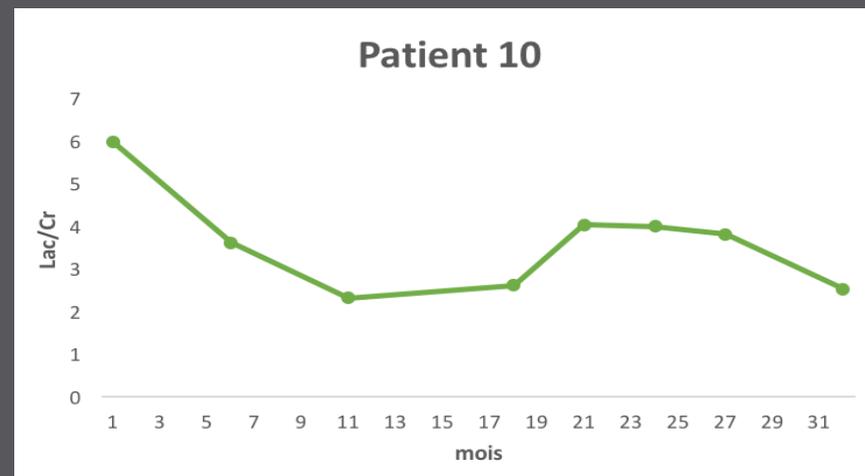
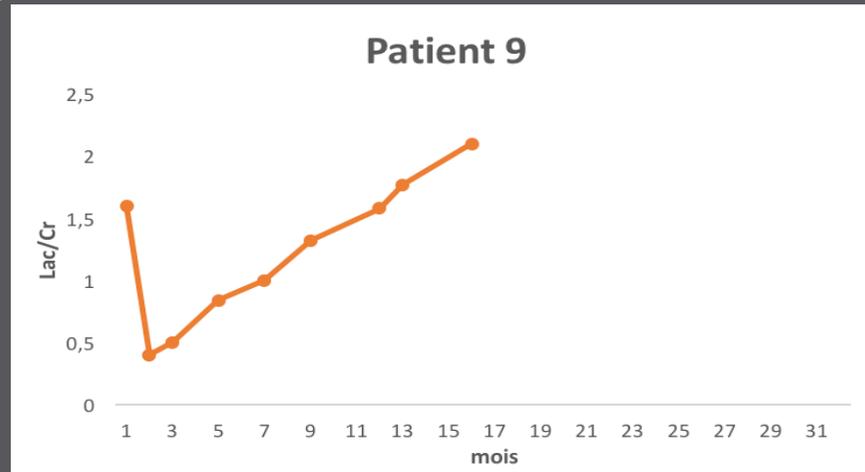
Analyse du suivi Cho/Cr sur 32 mois

poussées de prolifération chez 10 patients avec GBM dont 6 longs survivants



Analyse du suivi Lac/Cr sur 32 mois

Chez 2 patients avec GBM:

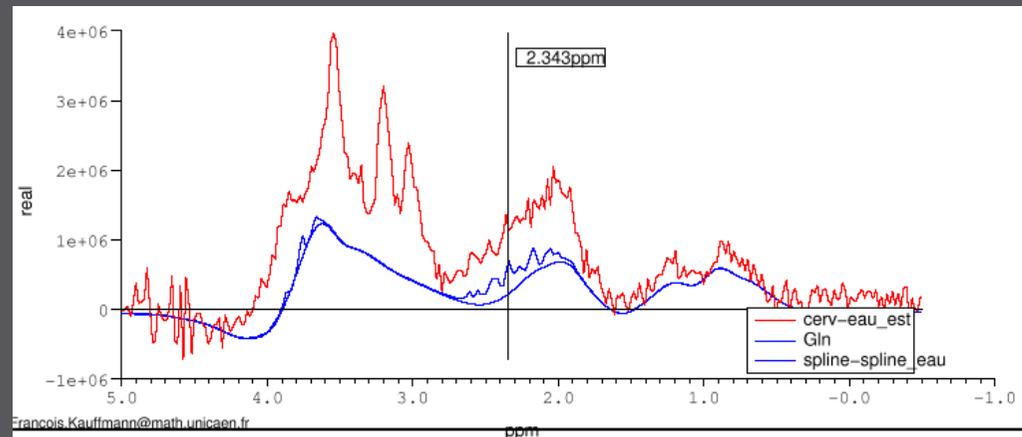
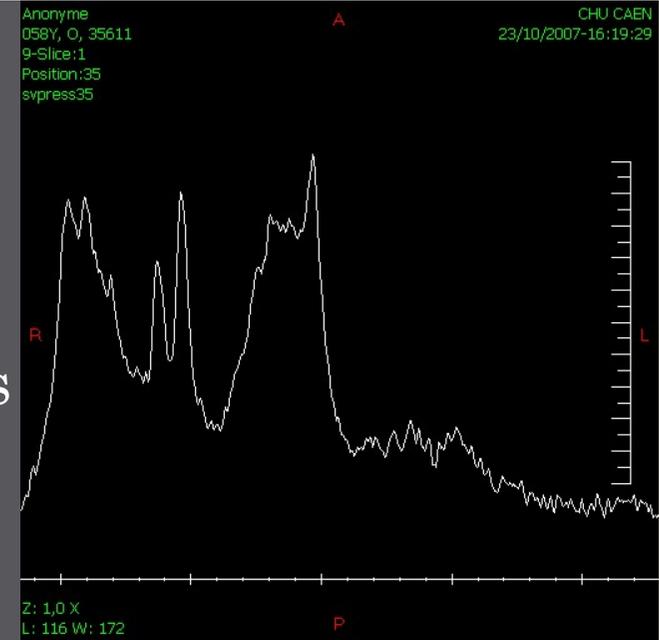


Résultats

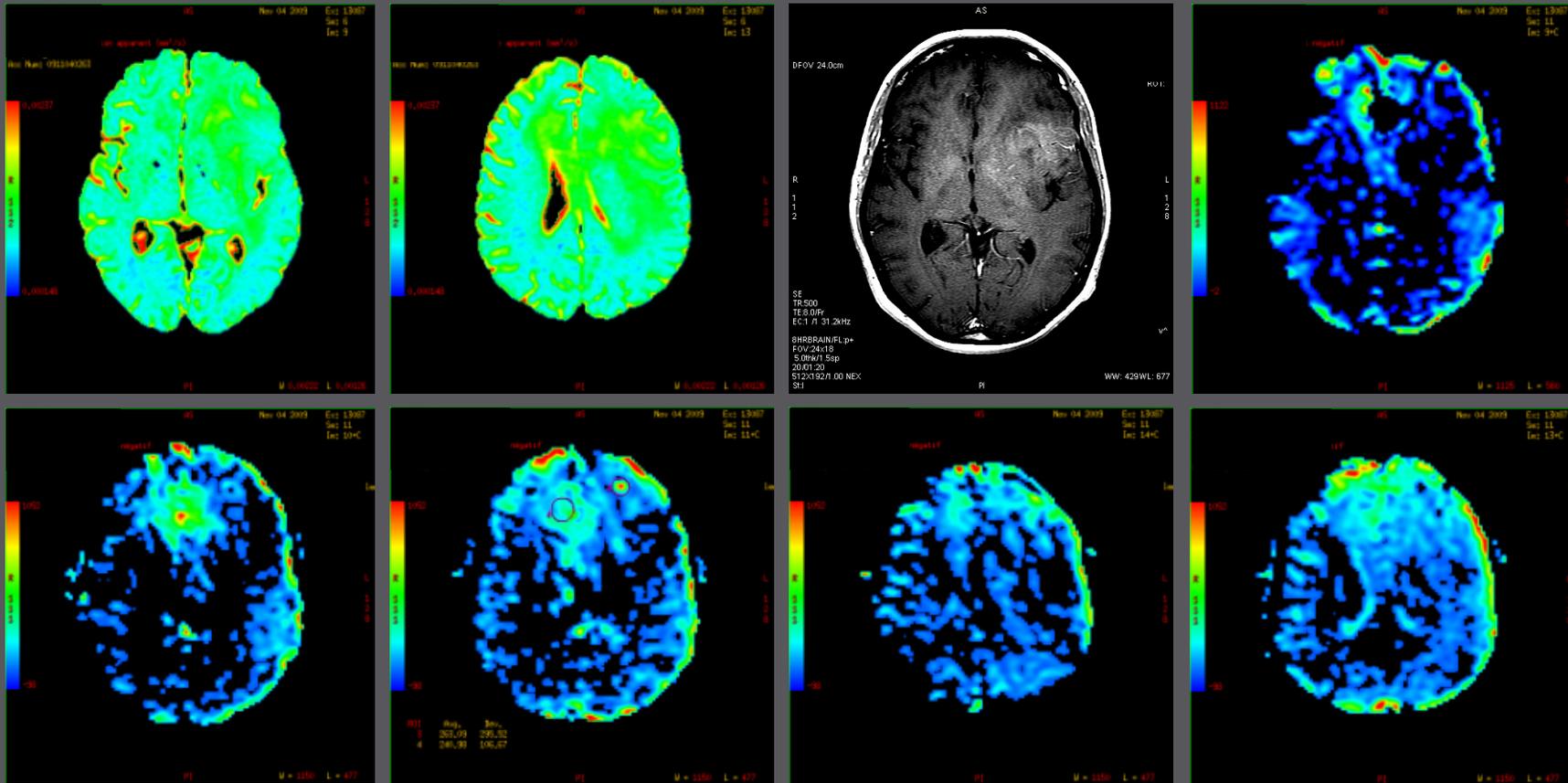
Glutamine:

Augmentée initialement dans 58 cas

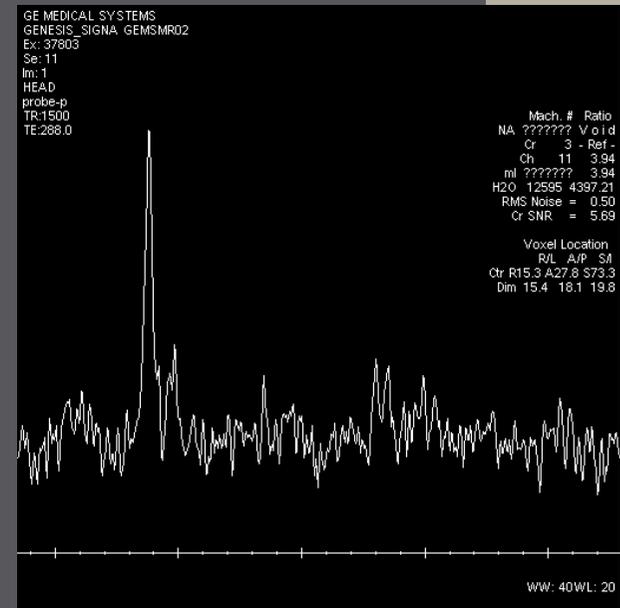
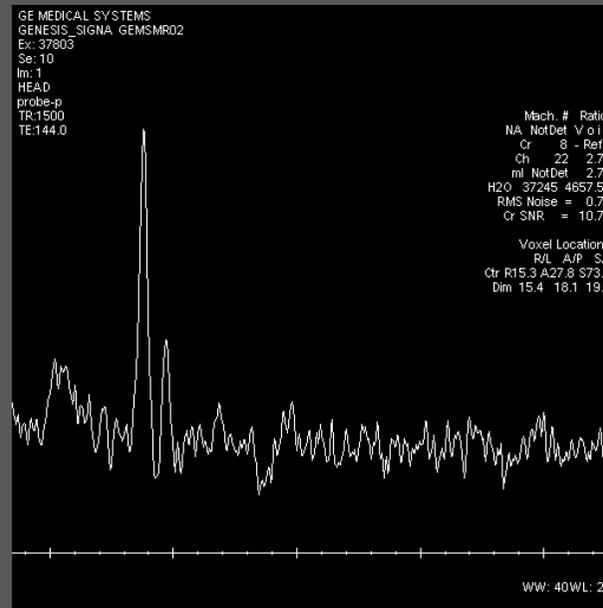
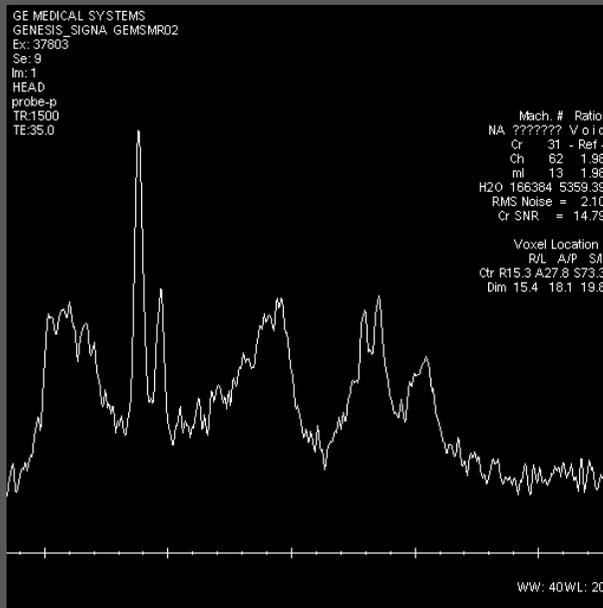
- En suivi: dans 73 cas sur 90
- Tendence à diminuer sous traitement
- Toute augmentation est suspecte d'un changement métabolique
- Les changements spectroscopiques et métaboliques souvent apparaissent **bien avant la détérioration clinique** et **parfois avant l'amélioration**.



Disparition de l'hyperperfusion sous antiangiogénique mais persistance d'un ADC augmenté



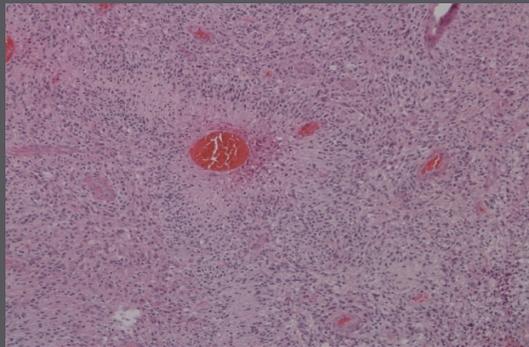
Et persistance d'un métabolisme glycolytique (Lactate à 1,27 – 1,33ppm) puis d'une prolifération (Choline à 3,2ppm) augmentée



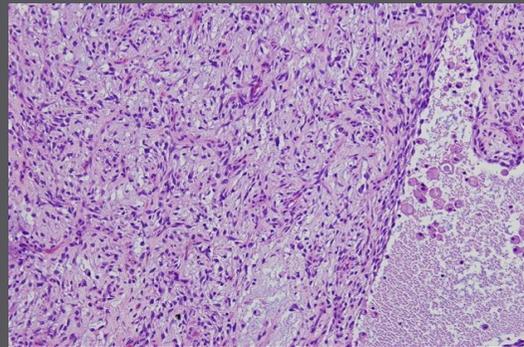
Glioblastomes : Relation entre Spectroscopie in vivo et anatomopathologie pour le pronostic et le suivi de traitement

Anatomo-pathologie:

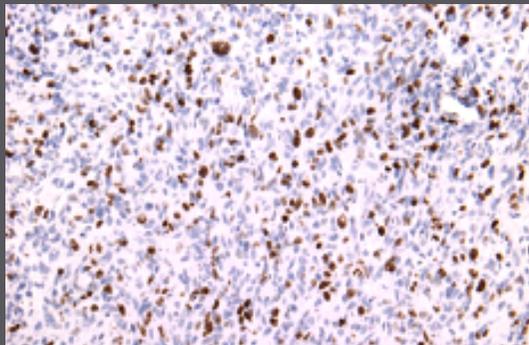
1.1. Lame de référence



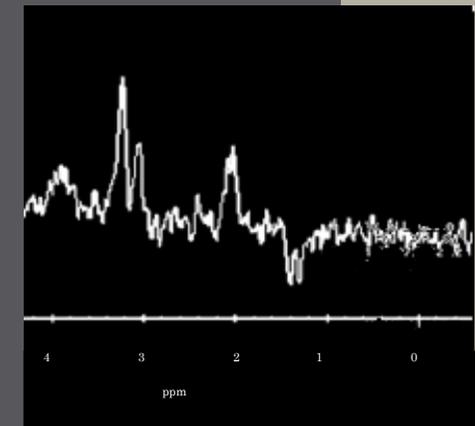
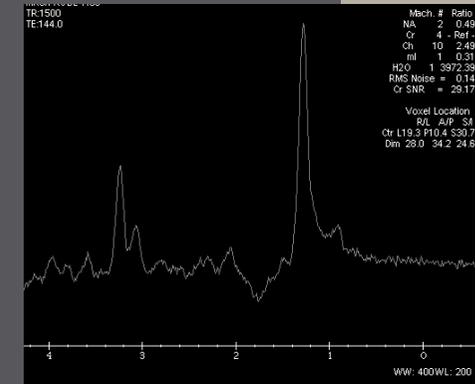
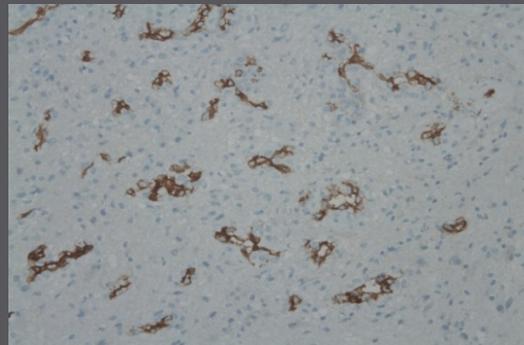
1.2. Nécrose



1.3. Ki67



1.4. CD37

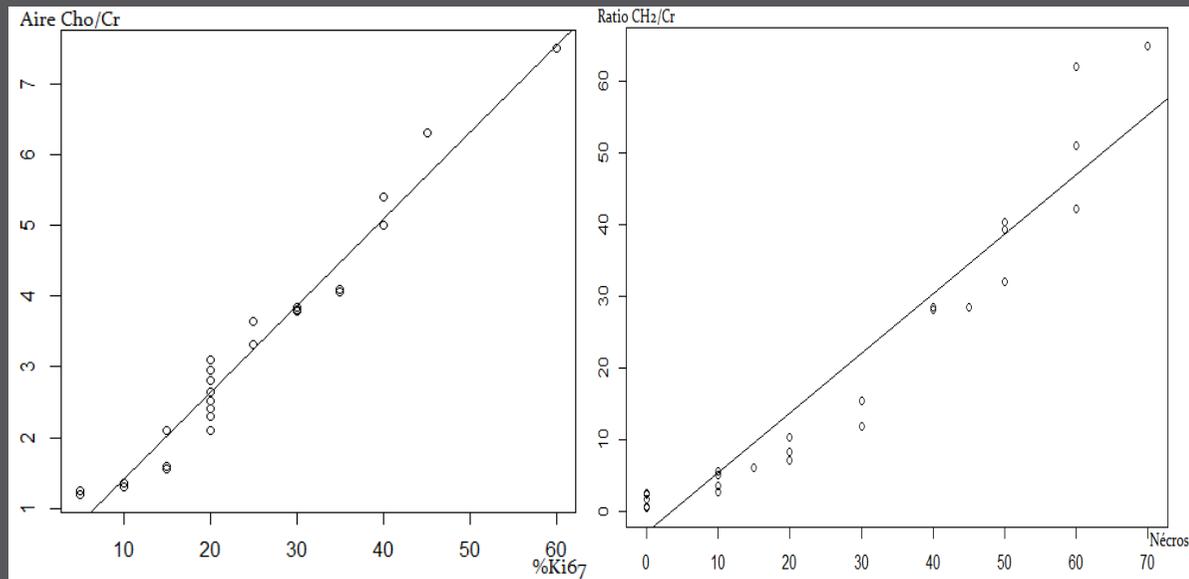


Glioblastomes : Spectroscopie in vivo et anatomopathologie pour le pronostic et le suivi de traitement - Résultats et discussion-

Métabolites de SRM en fonction d'éléments d'anatomo-pathologie:

Cho/Cr - Ki67

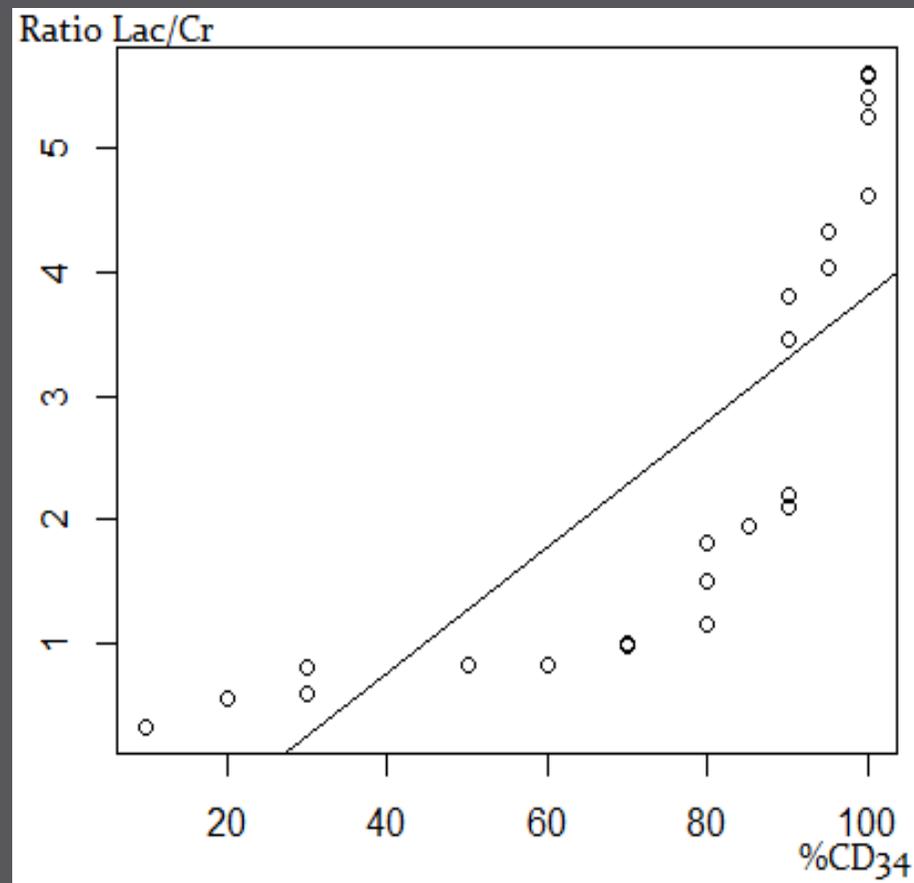
CH₂/Cr - Nécrose



Glioblastomes : Spectroscopie in vivo et anatomopathologie pour le pronostic et le suivi de traitement - Résultats et discussion-

Métabolites de SRM en fonction d'éléments d'anatomo-pathologie:

Lac/Cr – CD34:



Glioblastomes : Spectroscopie in vivo et anatomopathologie pour le pronostic et le suivi de traitement - Résultats et discussion-

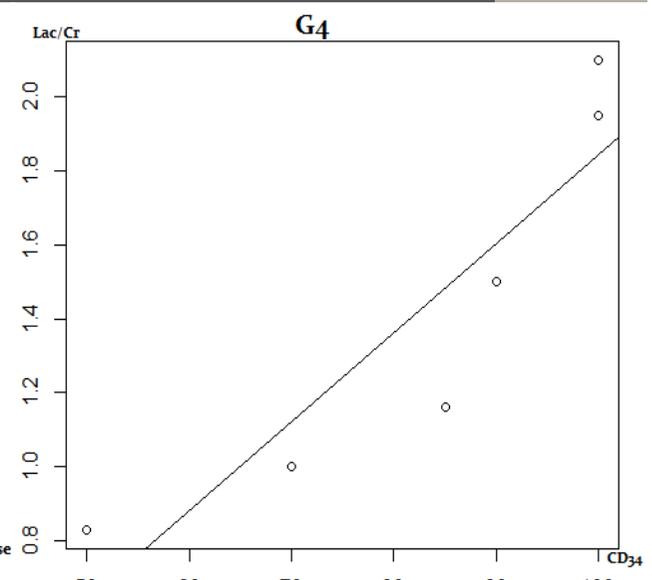
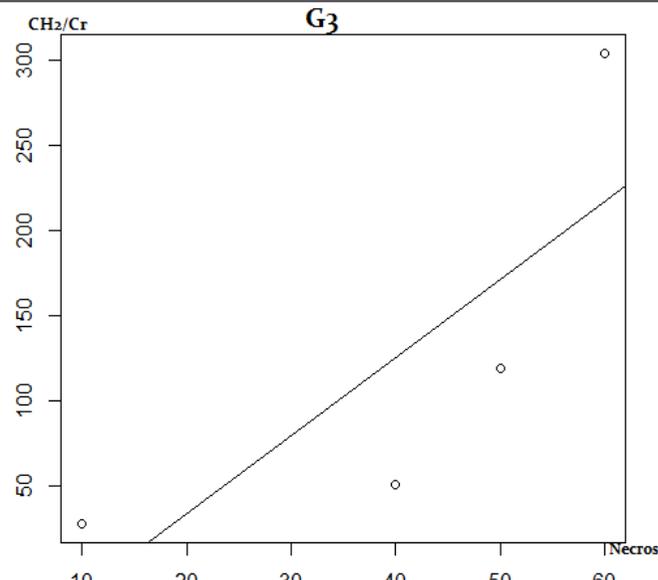
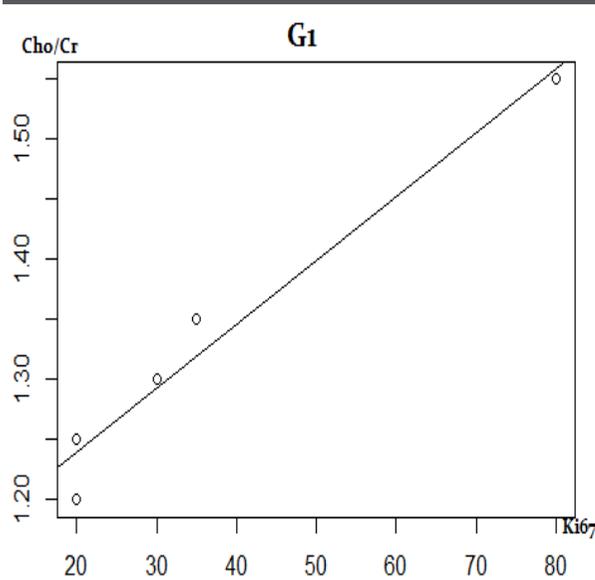
Corrélation dans les sous-groupes de valeurs de ratios

CAS	Cho/Cr	CH2/Cr	Lac/Cr	Nécrose	CD34	Ki67
CAS 1	1.8	0.4	0.05	0%	0%	35%
CAS 12	1.35	0.5	0.6	70%	30%	80%
CAS 13	1.3	0.7	0.8	80%	30%	20%
CAS 10	1.25	0.2	0.8	80%	20%	30%
CAS 15	1.55	0.7	0.83	20%	30%	20%
CAS 20	3.8	5.39	3.45	0%	30%	20%
CAS 26	4.05	10.25	5.25	15%	30%	40%
CAS 24	3.81	5.8	3.69	0%	30%	45%
CAS 3	6	8.2	5.4	0%	30%	15%
CAS 17	5.4	62.05	14.28	45%	85%	90%
CAS 19	3.84	39.2	3.62	20%	25%	25%
CAS 14	7.5	19	5.6	0%	85%	5%
CAS 23	3.79	40.25	4.03	50%	90%	10%
CAS 6	2.4	29.4	2.2	40%	90%	25%
CAS 7	2.64	19.6	4.32	50%	100%	40%
CAS 16	1.6	51	2.5	60%	100%	30%
CAS 22	2.1	304	4.62	10%	100%	35%
CAS 27	2.99	25.15	1.92	40%	60%	15%
CAS 20	10.25	42.24	1.95	40%	100%	20%
CAS 18	6.3	64.8	0.98	70%	30%	10%
CAS 4	3.1	23.5	2.8	20%	90%	30%
CAS 21	3.65	15.95	0.33	0%	70%	20%
CAS 11	2.1	1.5	1	90%	100%	20%
CAS 5	2.52	7.02	0.83	50%	100%	60%
CAS 2	7.8	1.6	2.1	0%	50%	15%
CAS 25	3.52	2.5	1.95	20%	30%	15%
CAS 8	2.8	1.6	1.5	10%	70%	20%
CAS 1	2.3	2.4	1.1	0%	30%	30%
CAS 11	4.1	3.5	1.95	30%	85%	20%

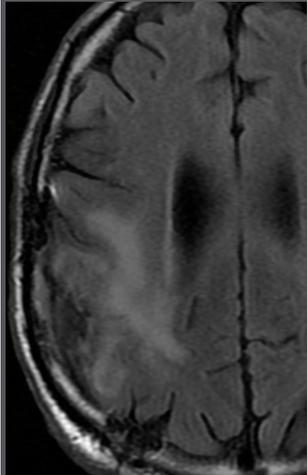
Cho/Cr - Ki67

CH2/Cr - Nécrose

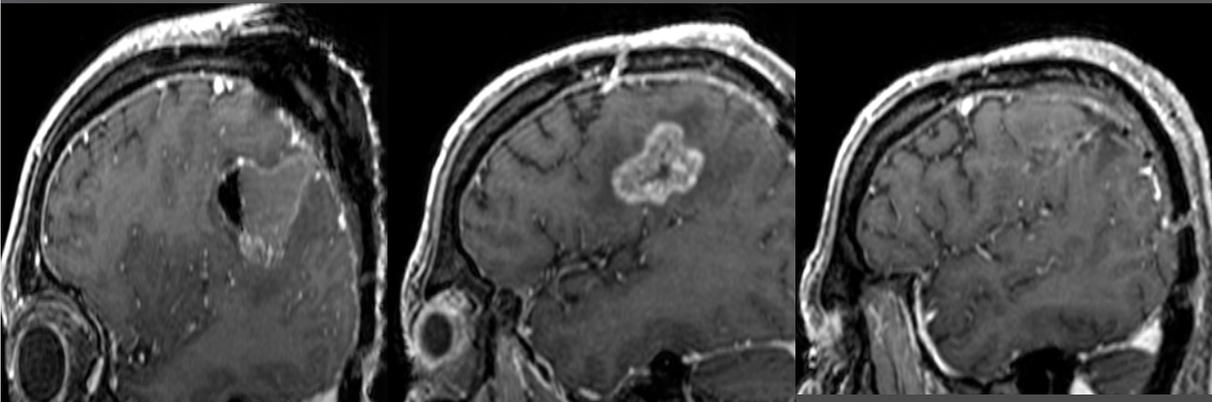
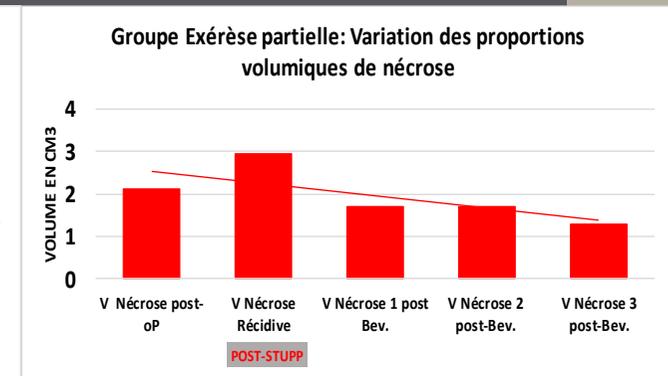
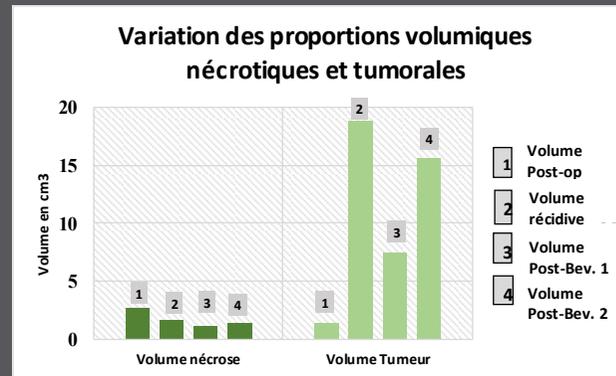
Lac/Cr - CD34



Suivi de réponse au Bevacizumab de GBM

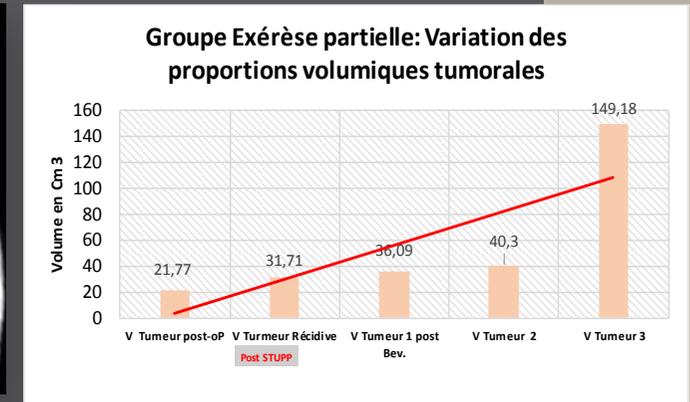


récidive de la lésion (8 mois après exérèse partielle) avec une majoration de l'hypersignal FLAIR



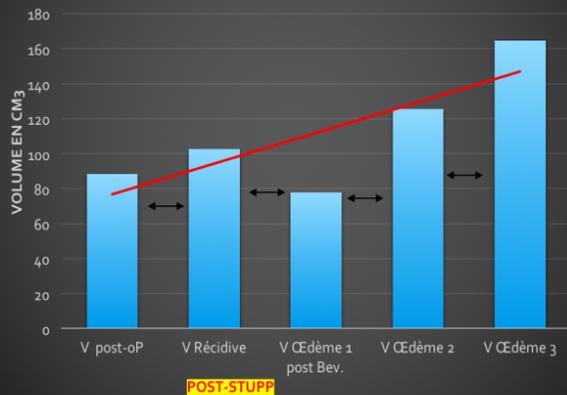
hypersignal après injection de gadolinium

2 mois après thérapie: Diminution de la taille de la tumeur

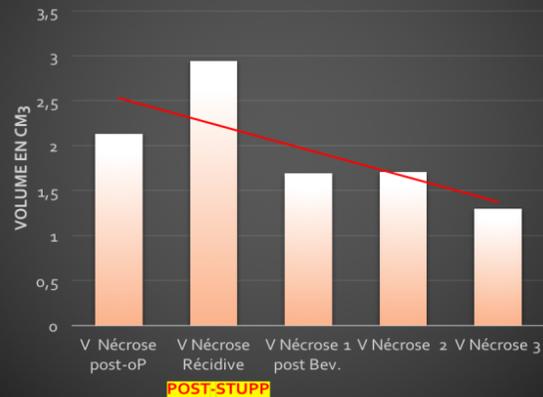


Suivi de réponse au Bevacizumab de GBM

Groupe Exérèse partielle: Variation des proportions volumiques d'oedème



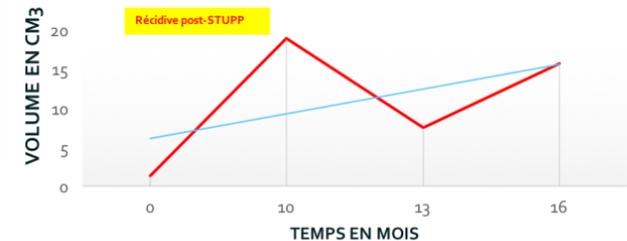
Groupe Exérèse partielle: Variation des proportions volumiques de nécrose



Variation des paramètres de séquences avancées
Exérèse complète



Variation volumique
Exérèse complète



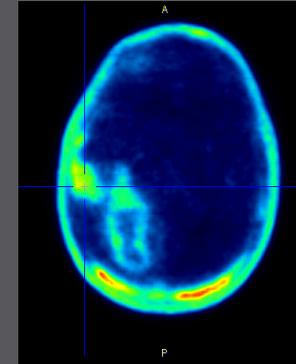
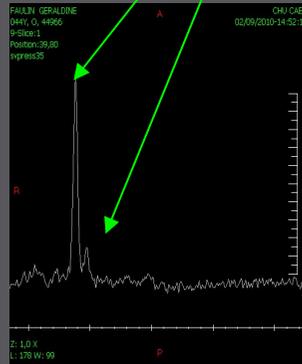
Prédiction volumique au 2^{ème} contrôle par Cho/Cr du 1^{er} contrôle

Discussion - Conclusion

- Les changements spectroscopiques et métaboliques souvent **apparaissent bien avant** la détérioration clinique et parfois avant l'amélioration.
- La SRM permet le suivi non-invasif de tumeurs cérébrales traitées. Elle possède une grande variabilité mais **la répétition et la meilleure modélisation** des mesures spectroscopiques lors d'un **suivi longitudinal**, peut permettre de la diminuer et d'améliorer **l'évaluation pronostique**.
- Un test prédictif de la non efficacité aurait un impact économique certain et permettrait d'éviter l'exposition des patients à des molécules coûteuses pouvant avoir des effets secondaires (risque hémorragique et thromboses).

Discussion - Conclusion

- Approche multimodale : étudiant la relation entre des mesures SRM, TEP méthionine, FLT, segmentation et des paramètres de perfusion et biologiques pour mieux caractériser des biomarqueurs plus sensibles. **Prolifération en TEP FLT et en SRM: Cho / Cr**



- Intégré avec de la texture dans des analyses de radiomique toutes ces données peuvent conduire à une meilleure compréhension et une meilleure évaluation des réponses thérapeutiques, à la chimiothérapie, radiothérapie et dans le futur des molécules antiangiogéniques et des modulateurs de l'hypoxie.