

# Au-delà de la perfusion DSC (ASL,DCE..) ? en pathologie tumorale cérébrale

# Caractérisation d'un processus tumoral

---

- ❑ Etude morphologique
- ❑ Analyse fonctionnelle et métabolique de la lésion

**Diffusion**

**Spectroscopie**

**Perfusion premier passage**

**IRM d'activation**

**Tractographie**

---

# Perfusion premier passage

---

- ❑ Sous estime le VSC
- ❑ Etudie mal la perméabilité



Voyage autour de la microcirculation



# Etude par marquage de spins (ASL)

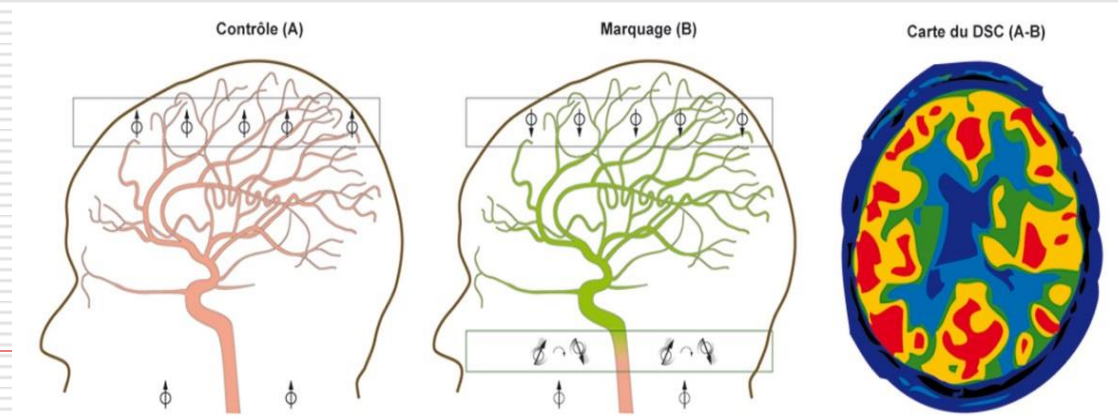
## ◆ Pas d'injection : Sang = marqueur endogène

### ➤ Deux acquisitions

- Appareil haut champ
- 1 sans marquage des spins
- 1 avec marquage en amont de la ZOI
- Impulsion d'inversion
- Le T1 des tissus est modifié
- Soustraction des images
- Cartographie du **débit sanguin**

### ➤ Plusieurs techniques

- **ASL continue : impulsion longue**
  - + bon S/B, faible sensibilité au temps de transit
  - Effets de transfert d'aimantation, débit d'absorption élevé
- **ASL pulsée : impulsion courte**
  - + moins d'effet de transfert d'aimantation, DAR moins élevé, bonne efficacité du marquage,
  - plus sensible au temps de transit artériel (à corriger)
- **ASL pseudo continue +++ : train d'ondes RF courtes et répétées**
  - + volume couvert important



# Approcher le grade histologique des gliomes par ASL

## Ce qui est acquis en premier passage :

*Corrélation entre le VSC et les grades histologiques*

Sugahara, AJR 1998 et Knopp, Radiology 1999

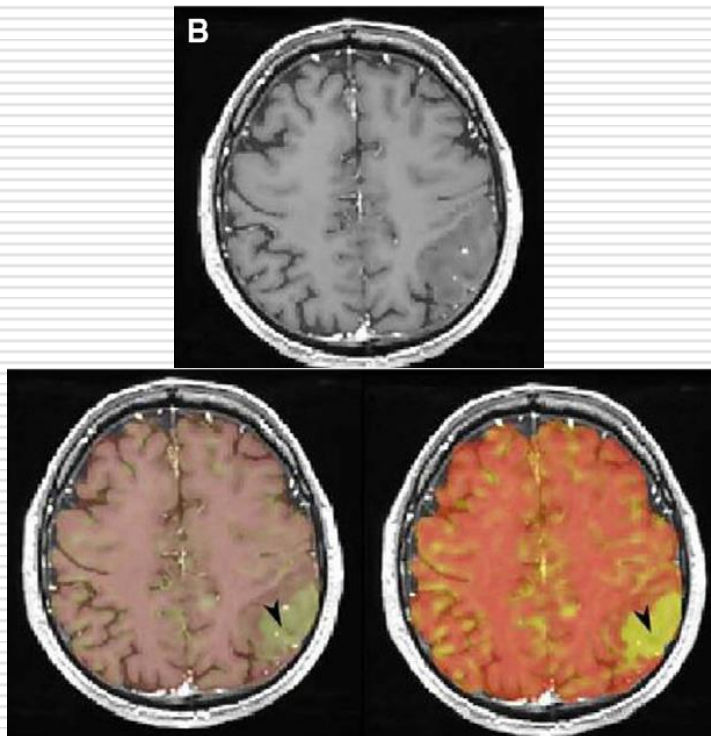
## Est aussi valable par ASL

*Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging* Warmuth C, Gunther M, Zimmer C Radiology. 2003 Aug;228(2):523-32.

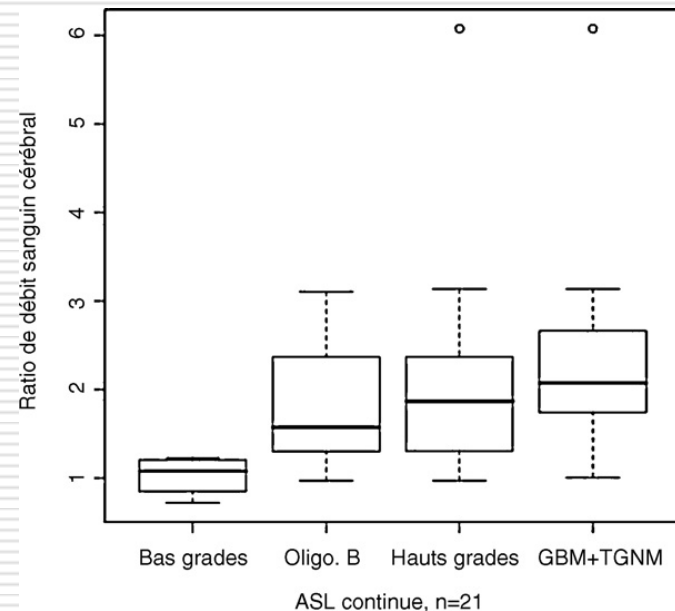
*Grading of CNS neoplasms using continuous arterial spin labeled perfusion MR imaging at 3 Tesla*

Wolf RL, Wang J, Wang S, Melhem ER, O'Rourke DM, Judy KD, Detre JA. J Magn Reson Imaging. 2005

ASL continue > ASL pulsée

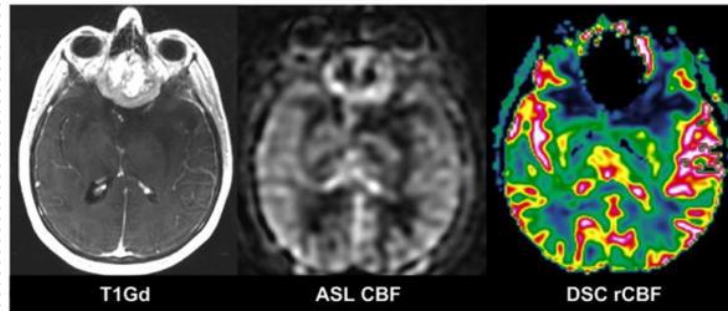


*Corrélation entre le CBF et les données histologiques*



# En dehors des tumeurs gliales

- ◆ Gliomes, méningiomes, métastases, lymphomes, tumeurs neuro ectodermiques
- ◆ Bonne corrélation entre le CBF ASL et le CBF en 1er passage
- ◆ Analyse visuelle semi quantitative (Jarnum)
  - Moins d'artéfact de susceptibilité si ASL



- ◆ Analyse semi quantitative : ratio (Lehman)

*Neuroradiology*. 2010 April; 52(4): 307-317. doi:10.1007/s00234-009-0616-6.

**Perfusion MRI of brain tumours: a comparative study of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast imaging**

Hanna Järnum<sup>1</sup>, Elena G. Steffensen<sup>1</sup>, Linda Knutsson<sup>2</sup>, Ernst-Torben Fründ<sup>1,3</sup>, Carsten Wiberg Simonsen<sup>1</sup>, Søren Lundbye-Christensen<sup>4</sup>, Ajit Shankaranarayanan<sup>5</sup>, David C. Alsop<sup>6</sup>, Finn Taagehøj Jensen<sup>1</sup>, and Elna-Marie Larsson<sup>7</sup>

Hanna Järnum · h.jarnum@rm.dk

Original Paper

European Neurology 2010

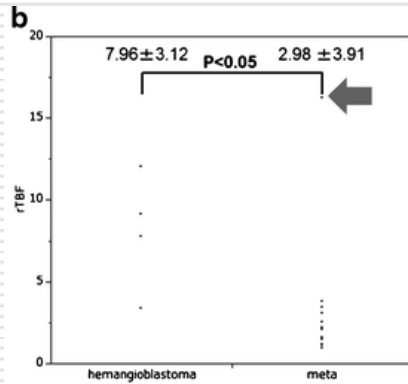
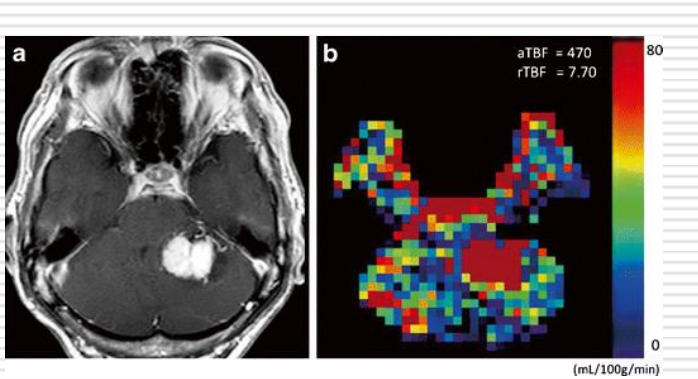
Eur Neurol 2010;64:21-26  
DOI: 10.1159/000311520

Received: February 29, 2010  
Accepted: March 31, 2010  
Published online: June 1, 2010

**A Comparative Study of Perfusion Measurement in Brain Tumours at 3 Tesla MR: Arterial Spin Labeling versus Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MRI**

P. Lehmann<sup>a,d,g</sup>, P. Monet<sup>a</sup>, G. de Marco<sup>b</sup>, G. Saliou<sup>c</sup>, M. Perrin<sup>f</sup>, S. Stoquart-Elsankari<sup>h</sup>, A. Bruniau<sup>e</sup>, J.N. Vallée<sup>a</sup>

# En dehors des tumeurs gliales : les hémangioblastomes



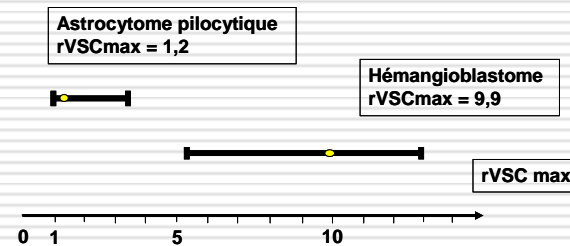
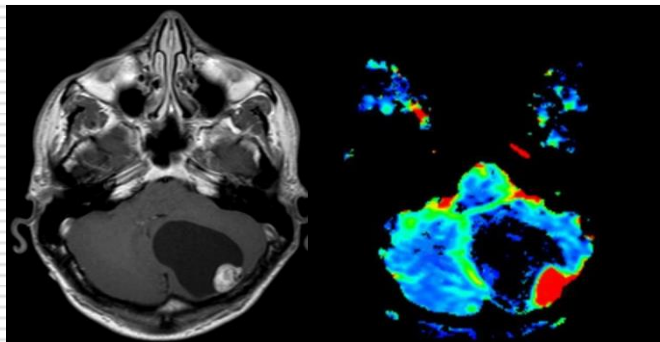
Neuroradiology  
DOI 10.1007/s00234-011-0977-5

2012

DIAGNOSTIC NEURORADIOLOGY

**Arterial spin labeling of hemangioblastoma: differentiation from metastatic brain tumors based on quantitative blood flow measurement**

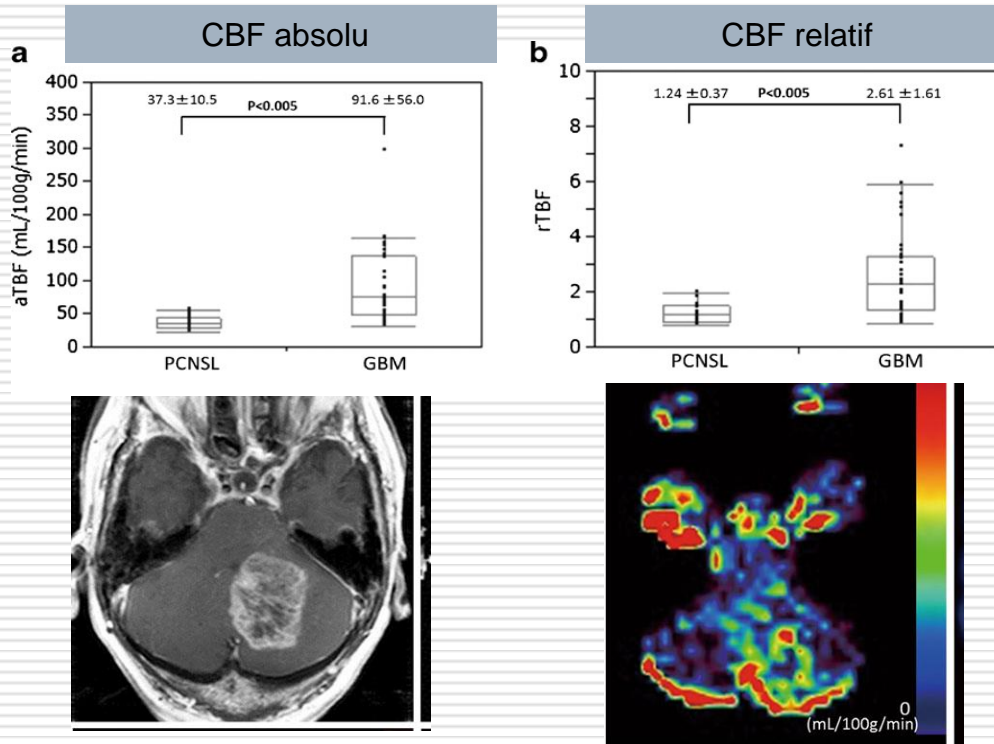
Koji Yamashita · Takashi Yoshiura · Akio Hiwatashi · Osamu Togao · Koji Yoshimoto · Satoshi O. Suzuki · Kazufumi Kikuchi · Masahiro Mizoguchi · Toru Iwaki · Hiroshi Honda



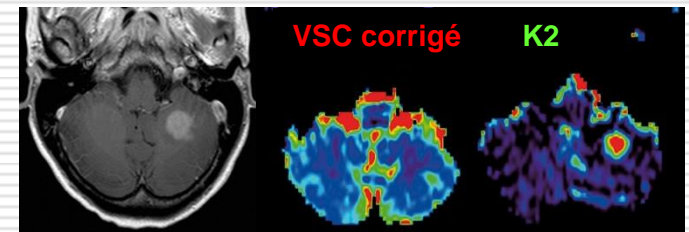
Intérêt de l'imagerie de perfusion dans l'étude des astrocytomes pilocytiques et des hémangioblastomes : étude préliminaire

Bing et al J of Neuroradiology, 2009

# En dehors des tumeurs gliales : les lymphomes



- Cutt off lymphome/GBM
  - CBFa = 46 ml/100g/min
  - rCBF = 1.25



Lymphome :  
CBV bas  
CBV corrigé bas  
K2 élevé

Neuroradiology (2013) 55:135-143  
DOI 10.1007/s00234-012-1049-6

Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Differentiation of Primary Central Nervous System Lymphomas and Glioblastomas: Comparisons of Diagnostic Performance of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging without and with Contrast-Leakage Correction  
C.H. Toh, K.-C. Wei, C.-N. Chang, S.-H. Ng, and H.-F. Wong  
AJNR 2013



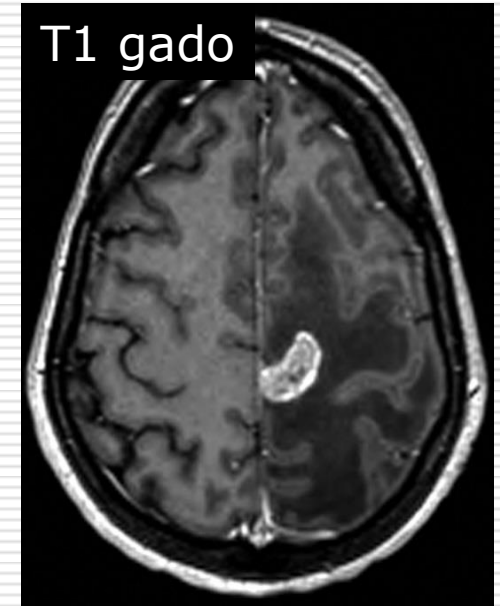
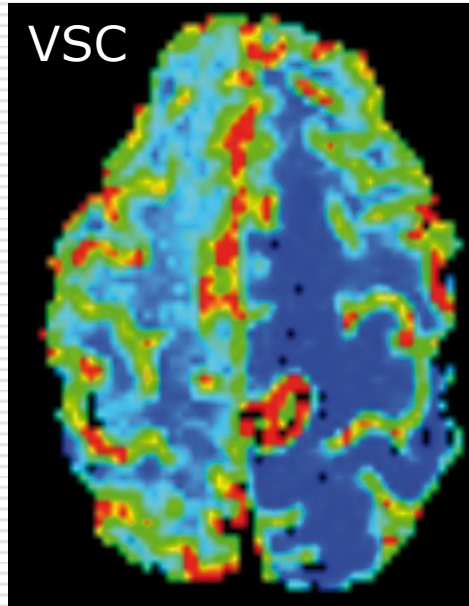
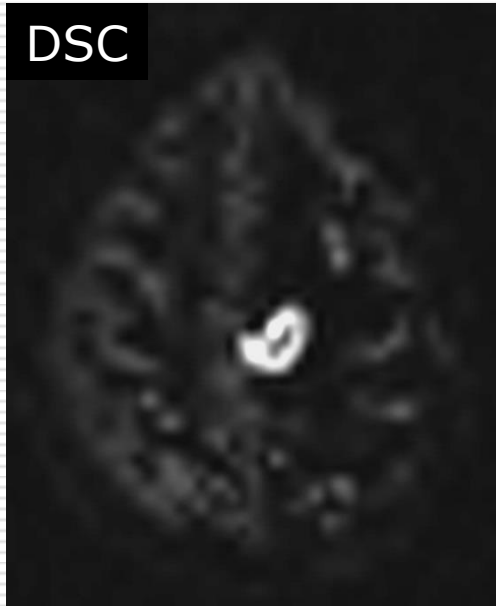
# Etude par marquage de spins (ASL)

---

**ASL**

**Premier passage**

**Spin Echo**



Métastase

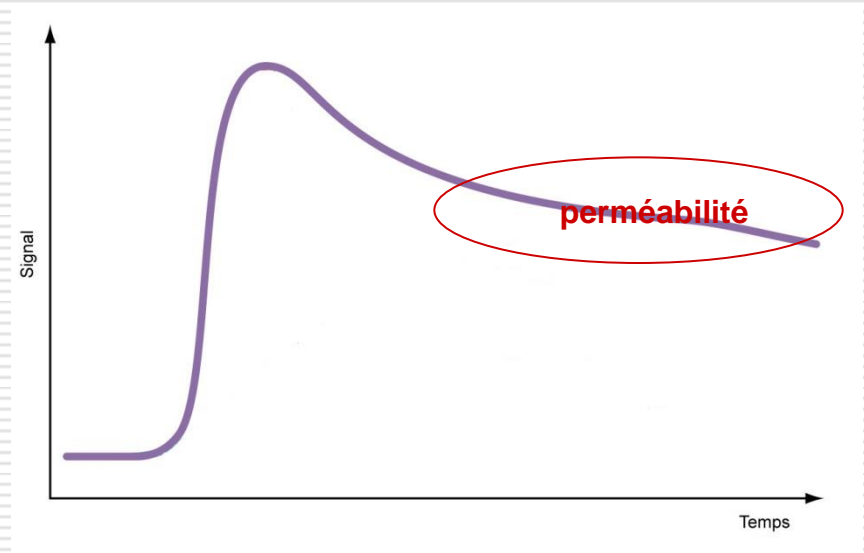
Pas d'injection : un + en pathologie tumorale ?

---

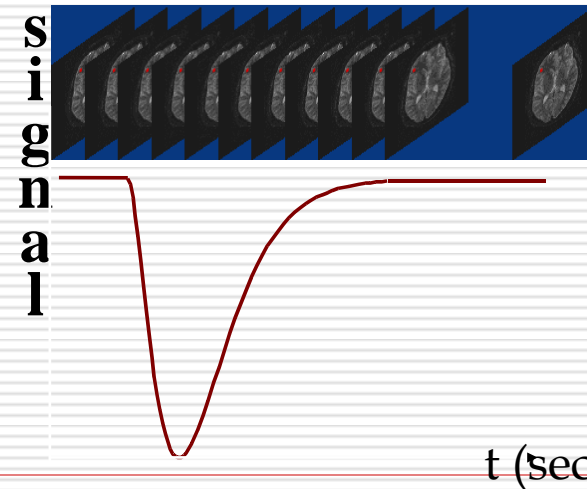
# Etude par perfusion en T1 (Dynamic Contrast Enhancement)

## ◆ Caractérisation de la BHE

- Séquence en GE 3D
- Injection de Gd
- Raccourcissement du T1
- Augmentation du signal en T1
- Résolution temporelle de 6 à 10 s
- Durée de l'acquisition : 5 à 8mn
- Quantification directe et absolue du VSC et du DSC si résolution temporelle optimisée

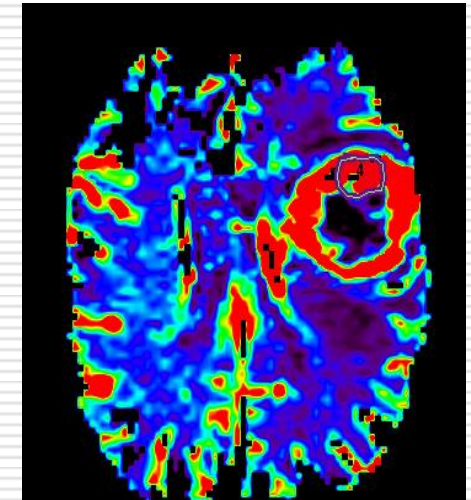
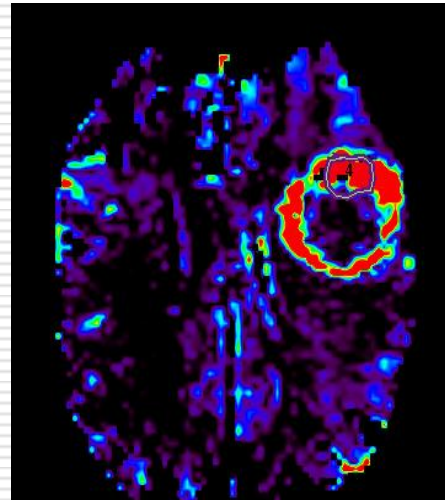
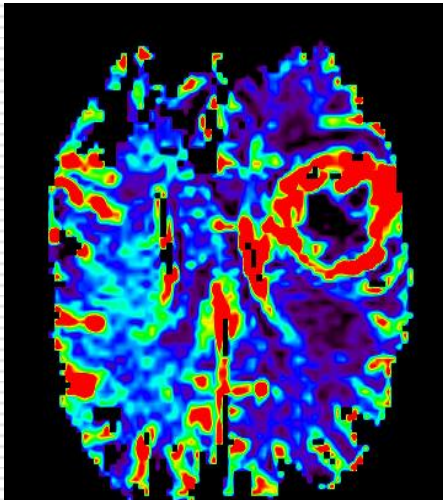
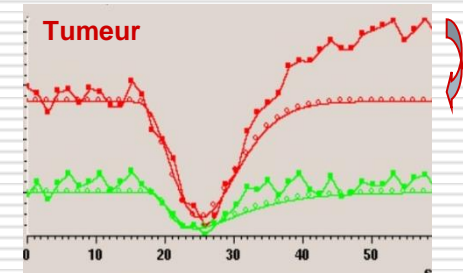


≠ Perfusion en T2\* (DSC)



# Perméabilité et premier passage

- ◆ Modélisation de la fuite de l'agent de contraste
- ◆ Approche plus précise du VSC : VSC corrigé.
- ◆ Paramètre pondéré en perméabilité : le K2



Exemple d'un glioblastome

$rVSC_{\text{non corrigé}}$   
=  
4.90

K2

$rVSC_{\text{corrigé}}$   
=  
6.67

Erreur 14 %

# Etude par perfusion en T1

---

## ◆ Qualitative

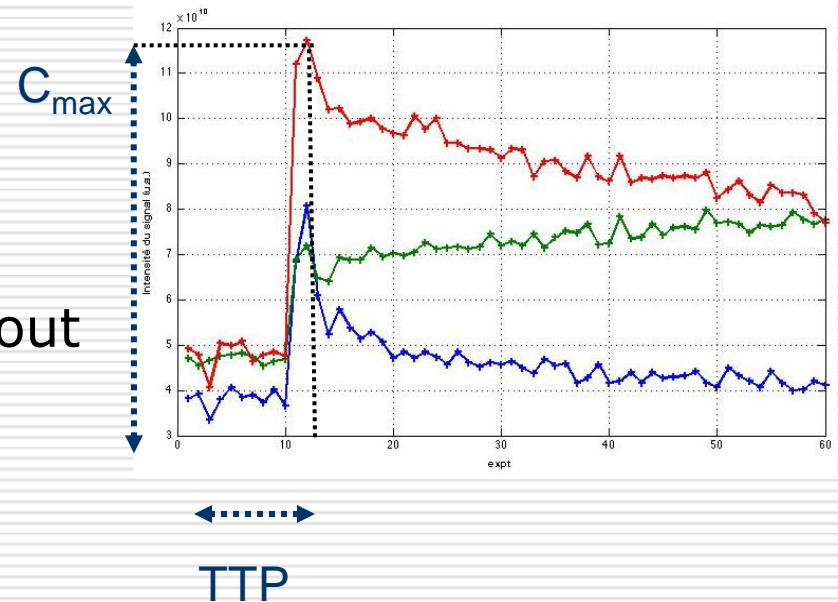
- Forme de la courbe

## ◆ Semi quantitative

- Pente de wash in et wash out
- Hauteur du pic
- Temps d'arrivée au pic

## ◆ Quantitative

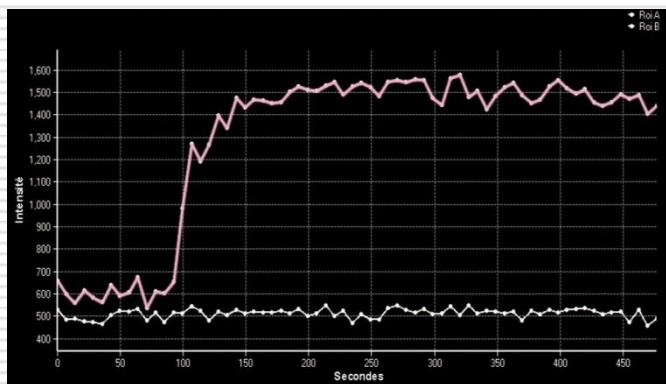
- Définir la fonction d'entrée
- Estimer la courbe de concentration
- Utiliser un modèle pharmacocinétique
- Des modèles mathématiques



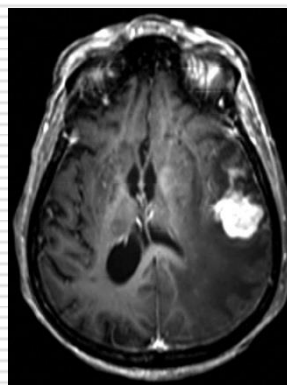
# Perfusion en T1 (Dynamic Contrast Enhancement)

---

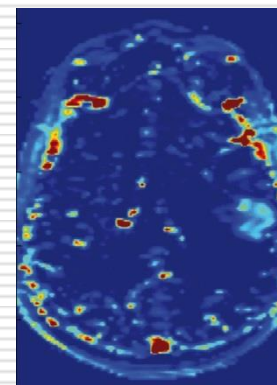
## Etude qualitative



**Courbe d'intensité du signal  
d'un lymphome**



**T1 Gd**

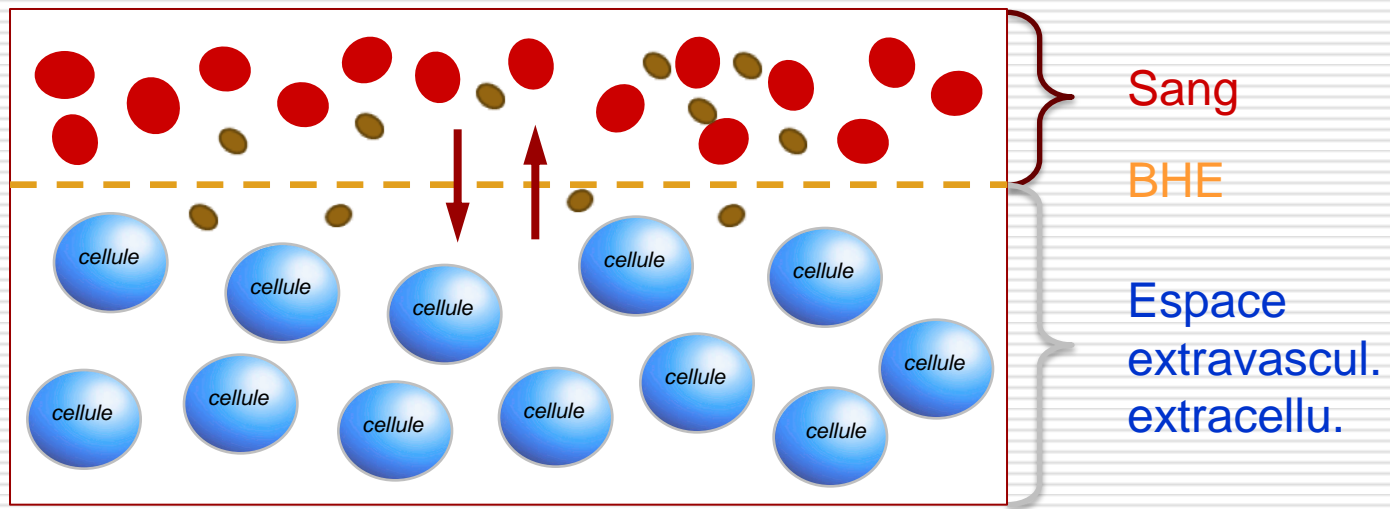


**Carte de perméabilité**

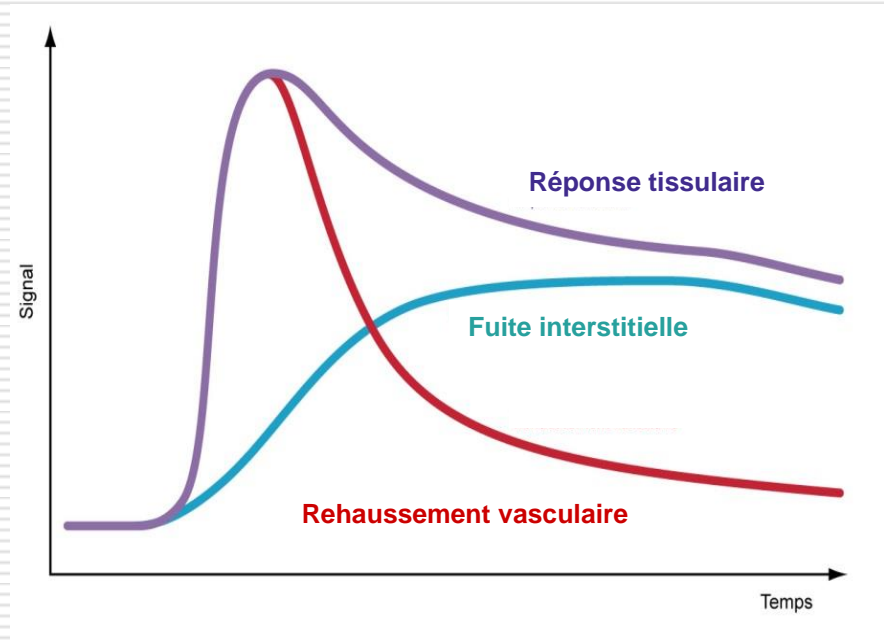
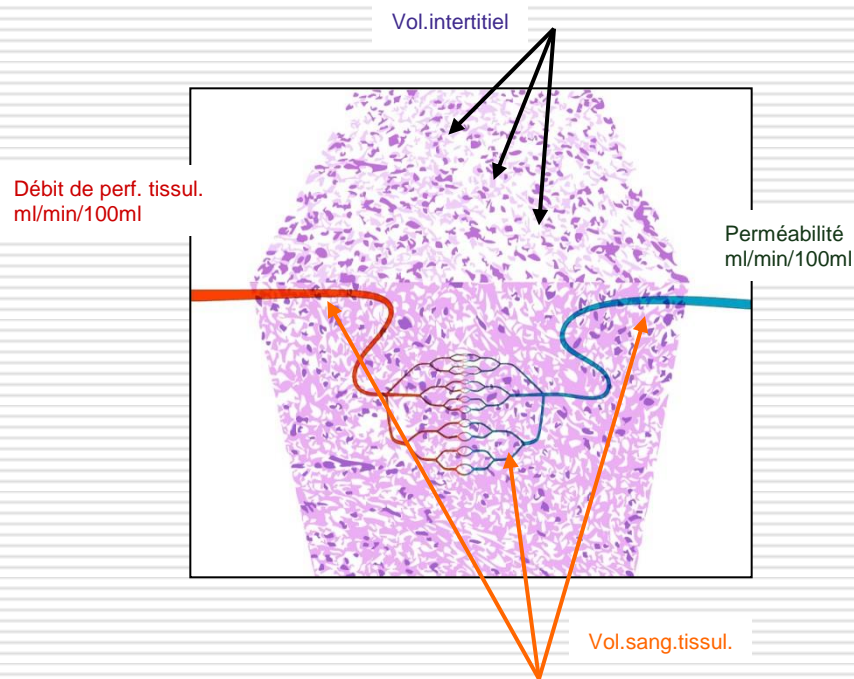
# Modèle bi-compartmental

---

- ◆ Voxel : sang + tissu interstitiel
- ◆ Echange : passage du produit de contraste
  - du compartiment sanguin
  - à travers la BHE lésée
  - à l'espace interstitiel extravasculaire extravasculaire (EES)



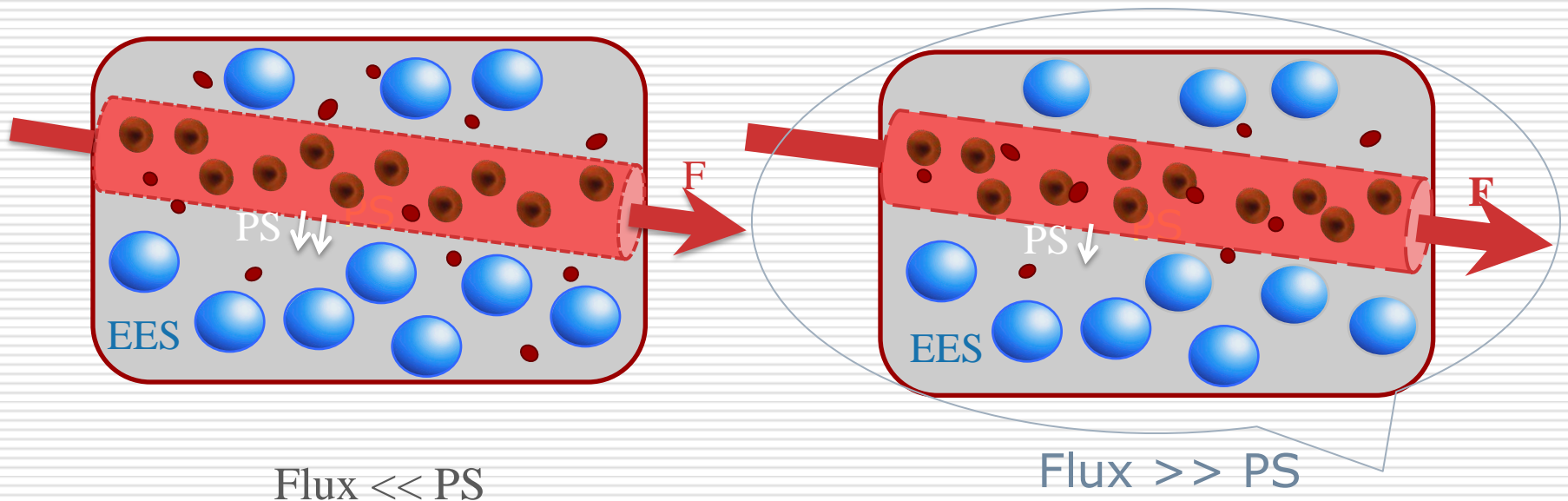
# Voxel : microcirculation capillaire + EES



- ◆ Réponse tissulaire à l'injection est fonction
  - du PDC dans les capillaires
  - du PDC dans l'intertitium

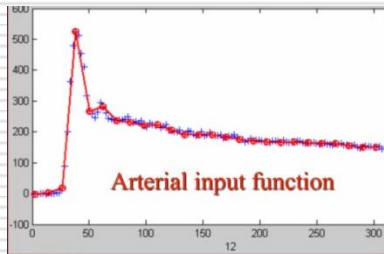
# Perméabilité capillaire

- ◆ Perméabilité  $P$  = vitesse de déplacement d'une molécule du compartiment intravasculaire vers le compartiment extravasculaire : [ $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ]
- ◆  $P$  difficile à mesurer  $\longrightarrow$   $P \times S$  où  $S$  surface d'échange [ $\text{cm}^2$ ]
- ◆  $P \times S$  [ $\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ ] : débit ou filtration
- ◆ Limites :  $PS$  traduit la perméabilité
  - si c'est la perméabilité qui limite le passage du traceur du plasma vers l'espace extravasculaire extracellulaire (EES),
  - et non le flux

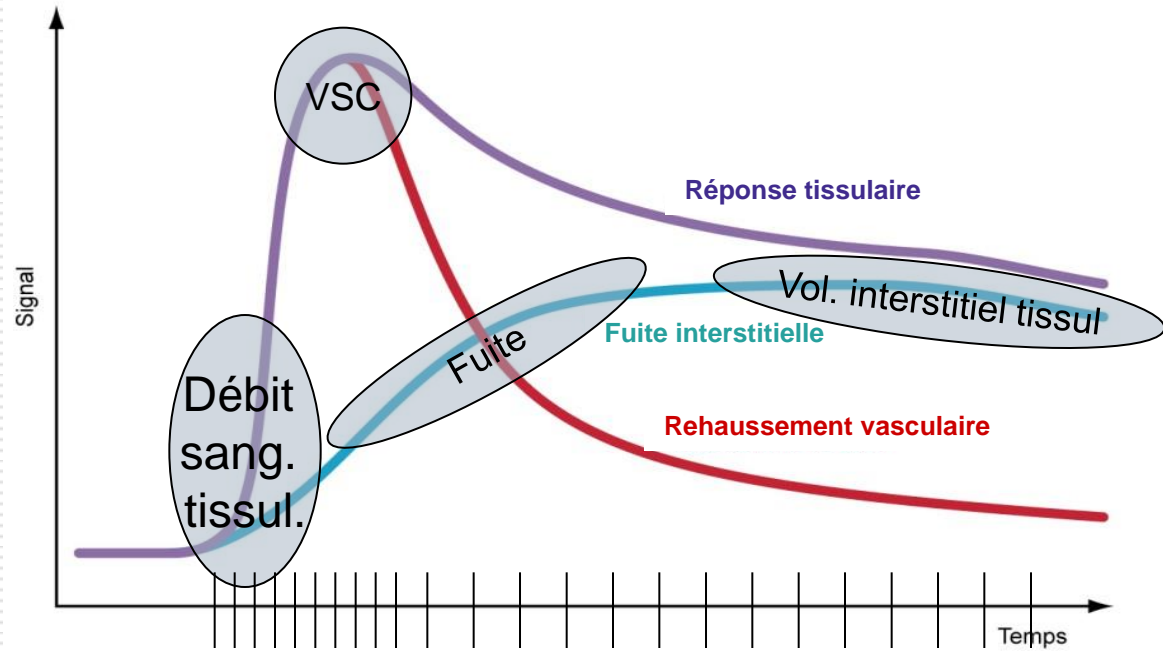




# Ajustement de la courbe enregistrée en ROI par un modèle mathématique après définition de l'AIF



Hématocrite



- ◆ Calcul des 4 paramètres
  - Volume sanguin tissulaire ( $V_p$  corrigé)
  - Volume interstitiel tissulaire  $V_e$  (EES)
  - Fuite (PS)
  - Débit sanguin tissulaire (résolution temporelle)

Remerciements C A Cuénod

# Perfusion en T1 (Dynamic Contrast Enhancement)

---

## ◆ Cartes de

### ➤ Paramètres de perméabilité

- le  $K_{trans}$  (min -1) : constante de perméabilité, dépend du produit de la perméabilité (P) capillaire et de la surface (S) d'échange des vaisseaux par unité de volume de tissu.
  - $K_{trans} = PS/V$
  - Vrai : si la perméabilité est faible par rapport au flux
  - Faux : si la perméabilité est forte, limitation par le flux
- le  $K_{ep}$  (min -1) : taux de transfert entre l'espace extravasculaire extracellulaire et le plasma ( $K_{ep} = K_{trans} / V_e$ ) avec  $V_e$  (sans unité) : volume de l'espace extravasculaire extracellulaire par unité de volume de tissu

### ➤ Paramètres de perfusion : CBV et CBF

- Mesure correcte même si rupture de BHE

### ➤ Différents modèles mathématiques (Tofts, Patlak, Kety, Larsson)

- approximations dans la mesure du débit sanguin
  - et de la perméabilité
-

# Perméabilité et grades histologiques des gliomes

---

- ◆ This relatively simple method of analysis provides quantitative estimates of fBV and microvascular permeability in human brain tumors, with **the permeability being predictive of pathologic grade**. The technique can be easily implemented on clinical scanners and may prove useful in the assessment of tumor biology and in therapeutic trials.

Roberts and Dillon, AJNR 2000

- ◆ rCBV with strongly correlated with tumor grade; **the correlation between Ktrans and tumor grade was weaker**. rCBV and Ktrans were positively but weakly correlated, suggesting that these parameters demonstrate different tumor characteristics. rCBV is a more significant predictor of high-grade glioma than Ktrans.

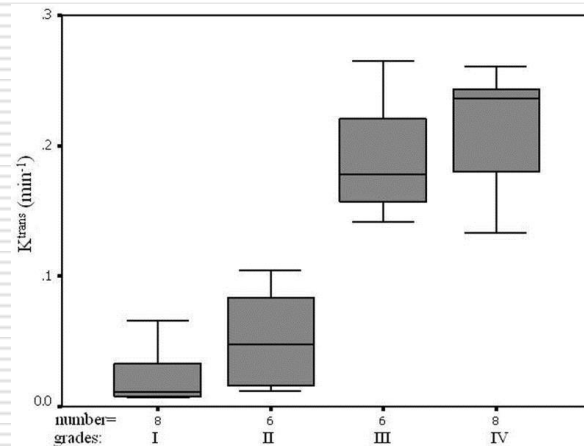
Law, AJNR 2004

---

# Perméabilité et grades histologiques des gliomes

---

- ◆  $K_{trans}$ 
  - différencie les gliomes de grades I et II, des III et IV
  - différencie les grades II des grades III



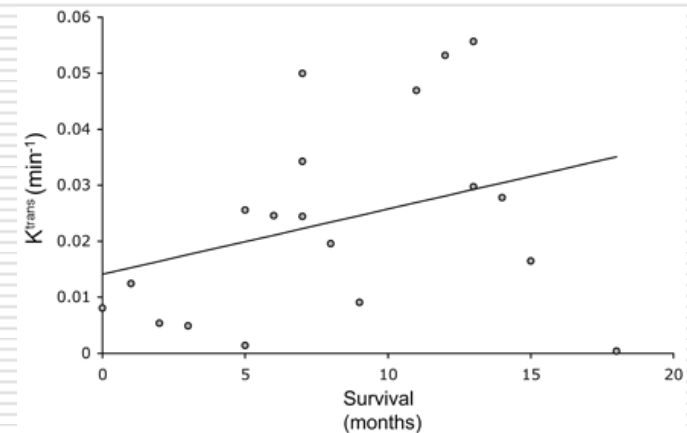
Correlation of volume transfer coefficient  $K_{trans}$  with histopathologic grades of gliomas, Magn Reson Imaging. **2012**  
Aug;36(2):355-63.  
Zhang et al.

---

# Valeur pronostique du $K_{trans}$

---

- ◆ Valeur indépendante du grade
- ◆ Relation complexe non linéaire
- ◆ Si grade II
  - Corrélation  $K_{trans}$  bas et survie
- ◆ Si grade III ou IV
  - Corrélation  $K_{trans}$  élevé et survie
    - $K_{trans}$  : flux et perméabilité
      - bon apport des drogues anti cancéreuses
    - Oxygénation de la tumeur radiosensible ?
      - Réponse optimisée à la radioTTT



Relationship of  $K_{trans}$  with patient survival in high grade (III and IV) tumors. Linear regression shows increasing survival with increasing  $K_{trans}$  ( $\beta = 0.556$ ;  $R^2 = 0.309$ ;  $P < .01$ ).

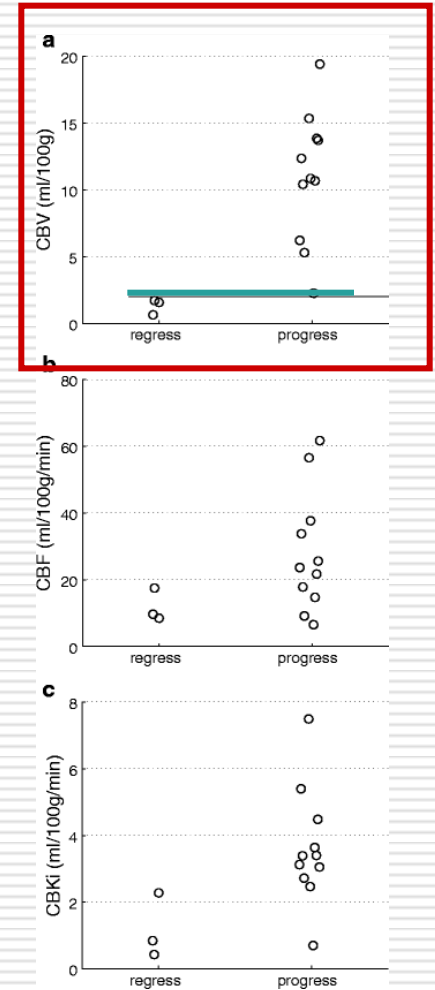
Do Cerebral Blood Volume and Contrast Transfer Coefficient Predict Prognosis in Human Glioma?  
S.J. Millsa, T.A. Patankara, H.A. Haroona, D. Balériauxc, R. Swindellb and A. Jackson AJNR 2005

---

# Différencier récidive et radionécrose

- ◆ 19 patients
- ◆ Protocole de STUPP
- ◆ VSC, DSC,  $CBK_I$  (perméabilité)
- ◆ Valeur seuil VCS = 2 ml/100g
- ◆ < 2 ml/100g
  - Lésion régressive
    - S : 100 %
    - Sp : 100%

Evaluation of dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MRI in the differentiation of tumor recurrence from radiation necrosis  
Vibeke A. Larsen, Helle J. Simonsen, Ian Law, Henrik B. W. Larsson, Adam E. Hansen *Neuroradiology* 2013



# Que faire ?

- ◆ Utility of multiparametric 3-T MRI for glioma characterization. (rCBV), apparent diffusion coefficient, fractional anisotropy, and multiple spectroscopic parameters
- ◆ Individually, **CBV measurement provides the greatest diagnostic performance** for predicting glioma grade; however, the most accurate classification can be achieved by combining all of the imaging parameters

Roy B, Gupta RK, Maudsley AA, Awasthi R, Sheriff S, Gu M, et al. *Neuroradiology* 2013;55:603-613.

---

# L'Imagerie de susceptibilité

---

- ◆ Susceptibilité : capacité d'une substance à induire une variation de champ magnétique
  - ◆ Sang veineux riche en déoxyhémoglobine
  - ◆ Agent de contraste paramagnétique endogène (effet BOLD)
    - Microvascularisation : veines en hyposignal prononcé
    - Calcifications, hémorragies
  - ◆ Séquence de susceptibilité
    - en EG 3D, à TE long, durée = qqs mn,
    - haute résolution spatiale
  - ◆ Swan, Swi, venoBold
-



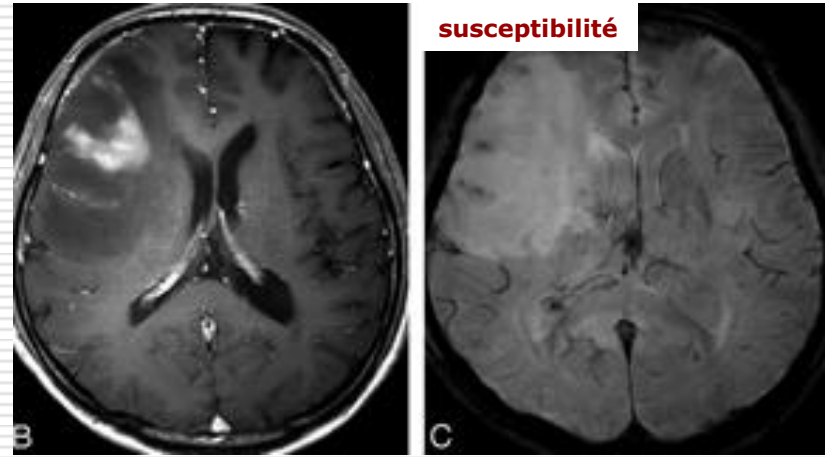
# Approcher le Dg histologique d'une tumeur

---

## Image de susceptibilité : nouvelle séméiologie

Absence de chute de signal dans le processus tumoral

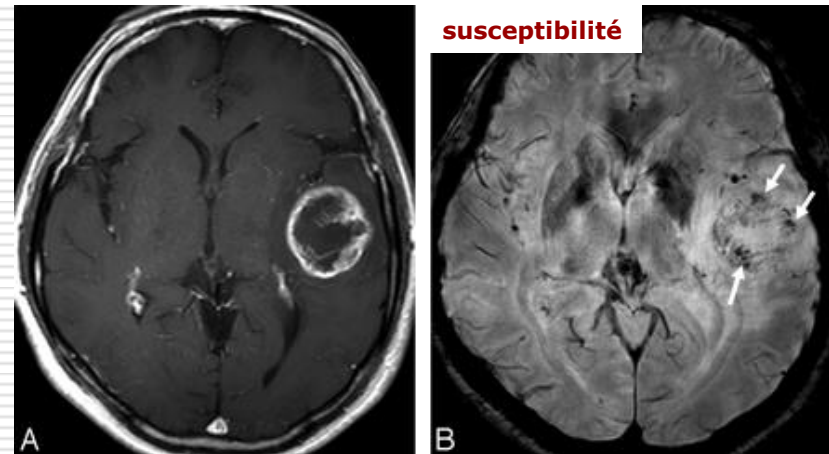
Lymphome



## Image de susceptibilité : nouvelle séméiologie

Chute de signal importante dans le processus tumoral

Glioblastome



Added Value and Diagnostic Performance of Intratumoral Susceptibility Signals in the Differential Diagnosis of Solitary Enhancing Brain Lesions: Preliminary Study, KIM 2009, AJNR.

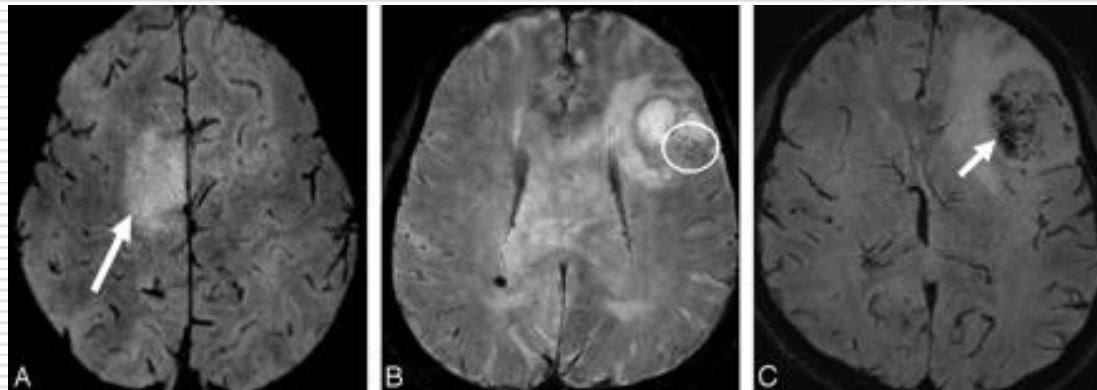
Differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphomas using susceptibility weighted imaging

Eur J Radiol. 2013 Mar;82(3):552-6. Radbruch 2013

# Approcher le grade histologique des gliomes par susceptibilité

---

- ◆ Signal de susceptibilité intra-tumoral (ITSS)
  - Grade 1 : absence d'ITSS
  - Grade 2 : présence d'ITSS
    - Aspect d'une ligne fine
    - Aspect de cibles (1 à 10)
  - Grade 3 :
    - Aspect d'une ligne fine dans la tumeur
    - Aspect de cibles (>10)



Grade 1

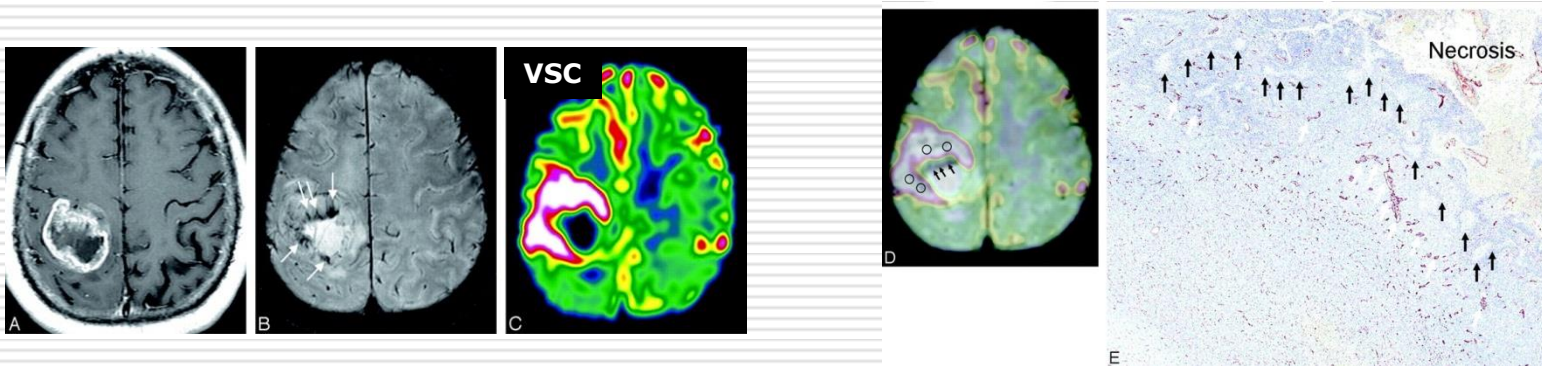
Grade 2

Grade 3

# rVSC et susceptibilité

---

- ◆ Corrélation entre rVSC et le grade ITSS
- ◆ Mais la densité la plus importante d'ITSS ne correspondant pas au rVSC<sub>max</sub>
- ◆ Le signal de susceptibilité correspond
  - à la microvascularisation
  - à des calcifications, à des microhémorragies
- ◆ Un ITSS élevé suggère le Dg de GBM

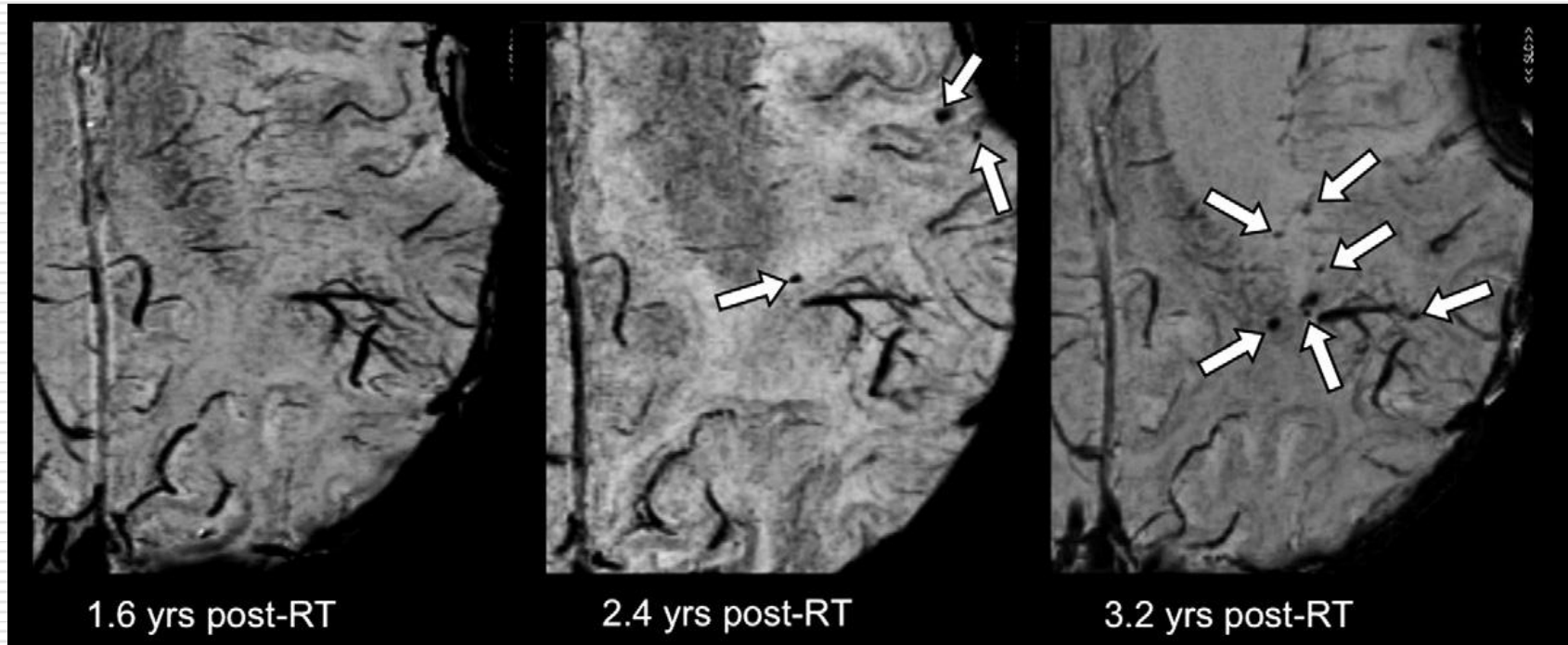


*Semiquantitative Assessment of Intratumoral Susceptibility Signals Using Non-Contrast-Enhanced High-Field High-Resolution Susceptibility-Weighted Imaging in Patients with Gliomas: Comparison with MR Perfusion Imaging, AJNR 2009*

---

# Susceptibilité et microbleeds post radiques

---



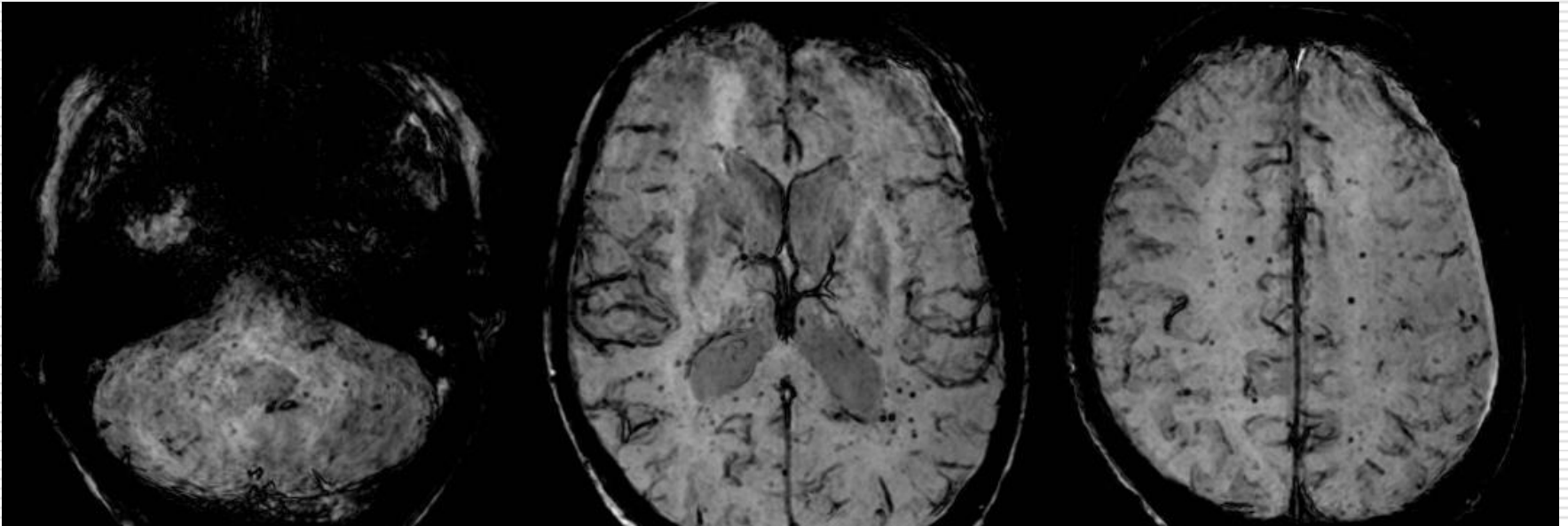
7-Tesla susceptibility-weighted imaging to assess the effects of radiotherapy on normal-appearing brain in patients with glioma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Mar

---

# Après irradiation pour un médulloblastome dans l'enfance

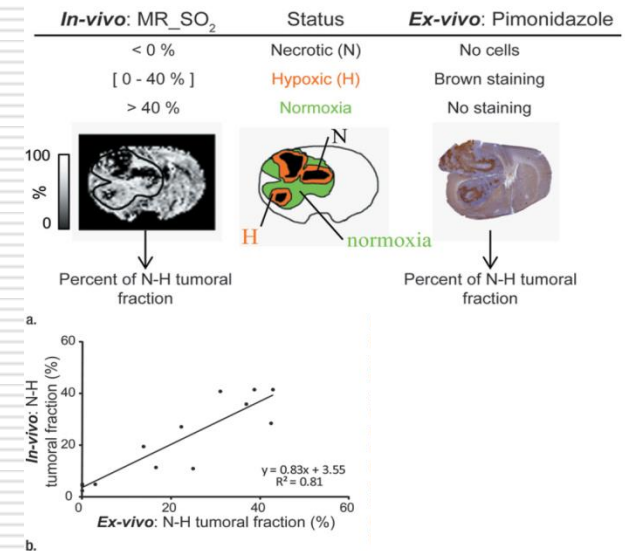
---



# Imagerie de l'oxygénation

- Quantifier les effets produits sur le signal RMN par le paramagnétisme de la déoxyHb
- Accéder à la saturation en O<sub>2</sub> dans le voxel
- Quand Hb désature, la différence entre T2\* et T2 augmente

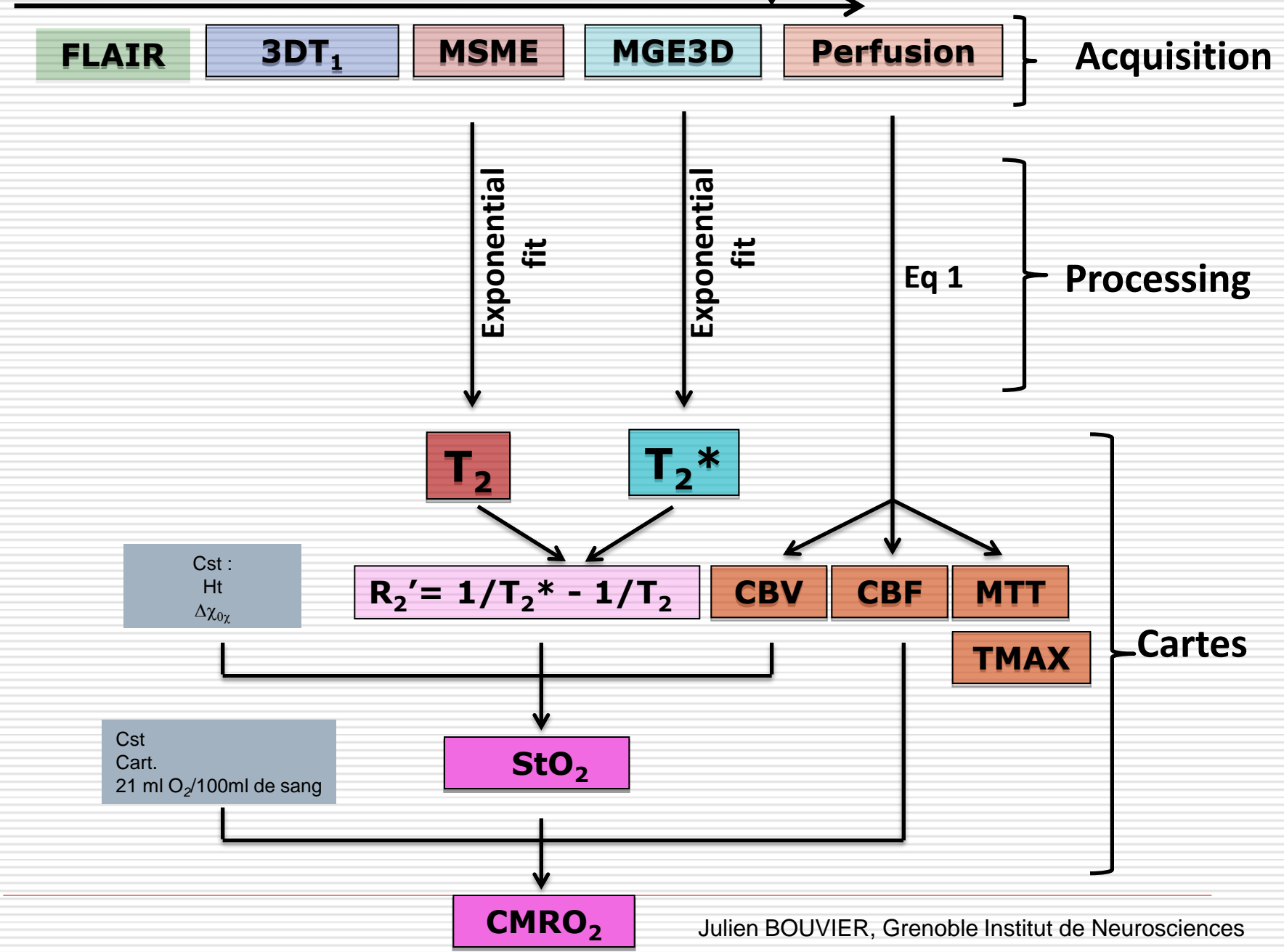
Lemasson et al. Radiology, 2012

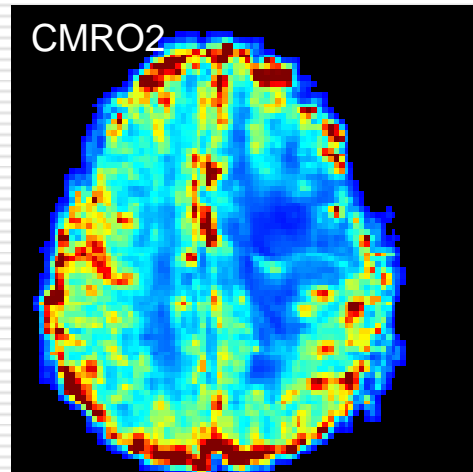
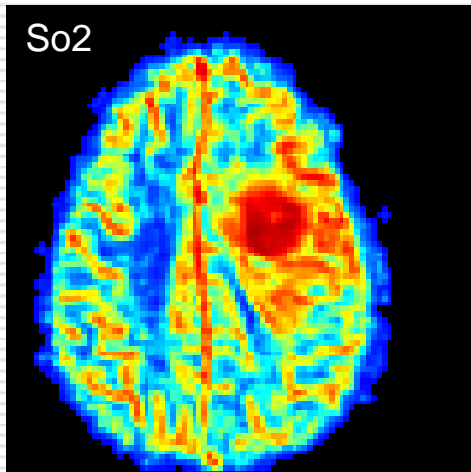
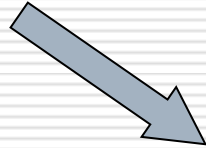
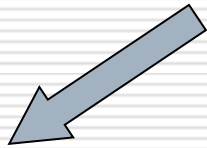
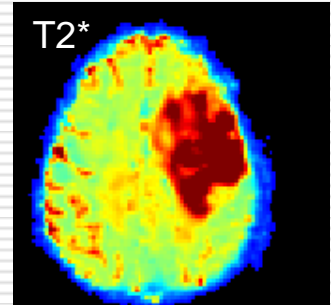
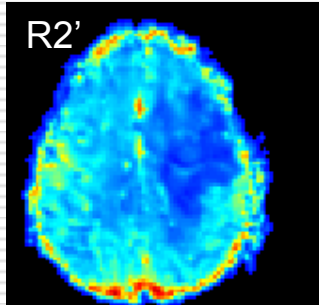
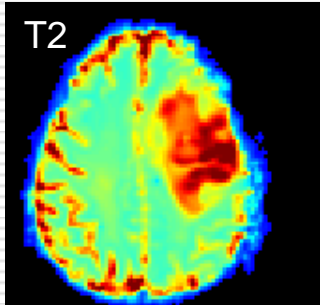
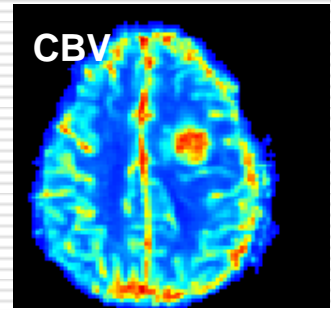
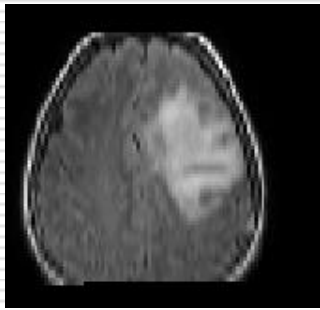


Pimonidazole reste fixé pour tissu pO<sub>2</sub> <10mmHg

# Protocole

Gd  
Time

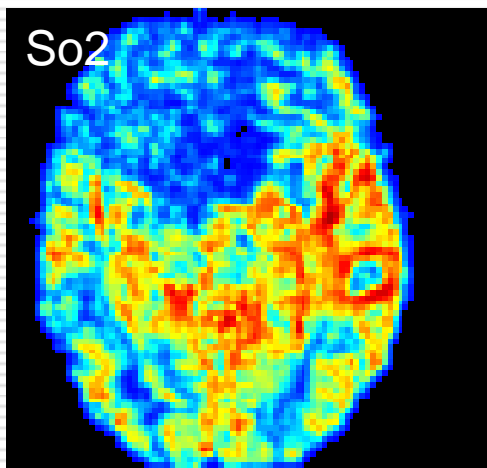
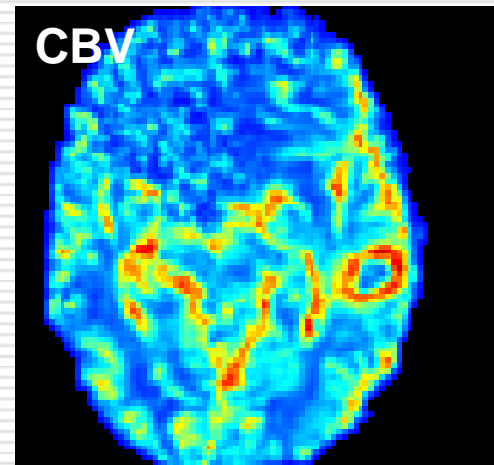
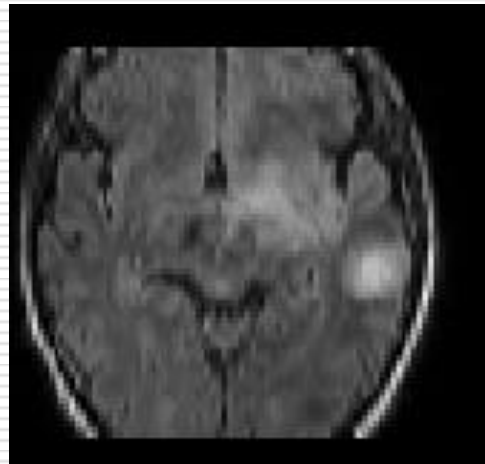
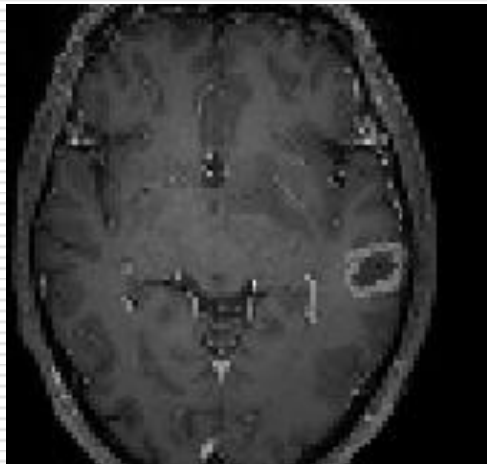




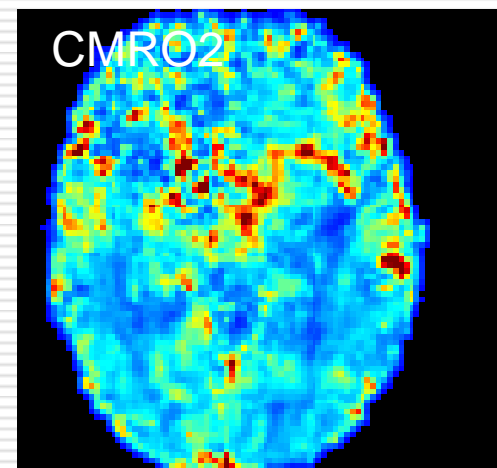


# Glioblastome

---



$O_2$   
un nouveau paramètre ?

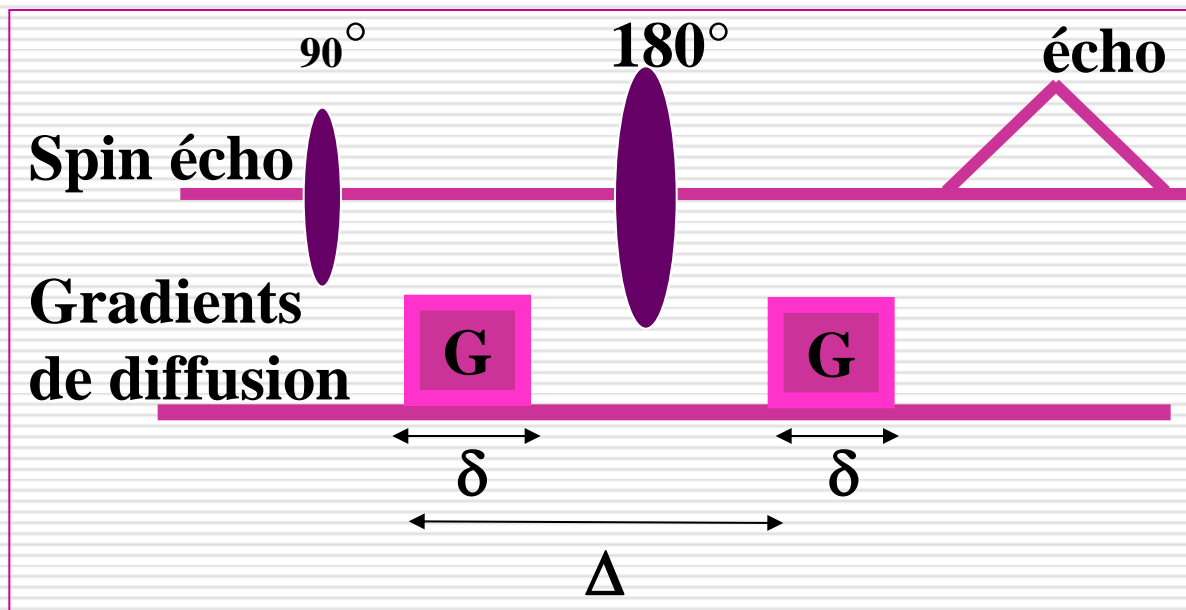


# Imagerie des mouvements IVIM : intra voxel incoherent motion

---

# Imagerie des mouvements IVIM : intra voxel incoherent motion

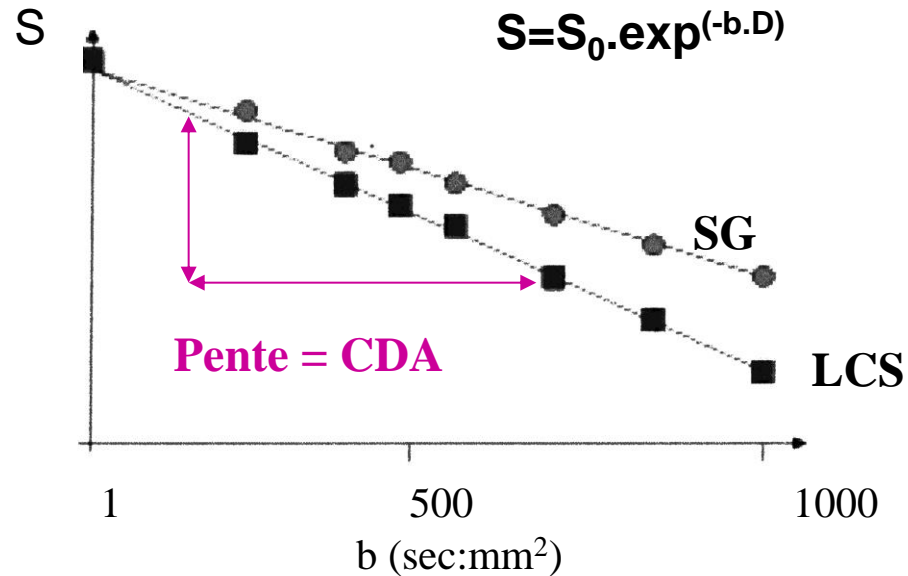
- ◆ Mobilité des protons dans un voxel est due
  - aux mvts browniens
    - coefficient de diffusion
    - coefficient restreint *in vivo*



$$S = S_0 \cdot \exp(-b \cdot D)$$

$$b = (\gamma \cdot G \cdot \tau)^2 \cdot (\Delta - \tau/3)$$

# Avec des b différents : CDA



Fit Monoexponentiel

Echelle Semi-logarithmique

En fait CDA

- = coefficient de diffusion D s'il n'existe que des mvts de diffusion
- > D si mvts dus à la microcirculation

# Imagerie des mouvements IVIM : intra voxel incoherent motion

- ◆ Mobilité des protons dans un voxel est due
  - aux mvts browniens
  - à la microcirculation (f) (qui donne une atténuation plus grande)  
à l'échelle du voxel :  
*mvts incohérents car orientation aléatoire des capillaires*

Denis Le Bihan, MD, PhD • Eric Breton, MS • Denis Lallemand, MD  
• Marie-Louise Aubin, MD • Jacqueline Vignaud, MD • Maurice Laval-Jeantet, MD

Radiology 1988

## Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging<sup>1</sup>

Diffusion  
Moléculaire  
D



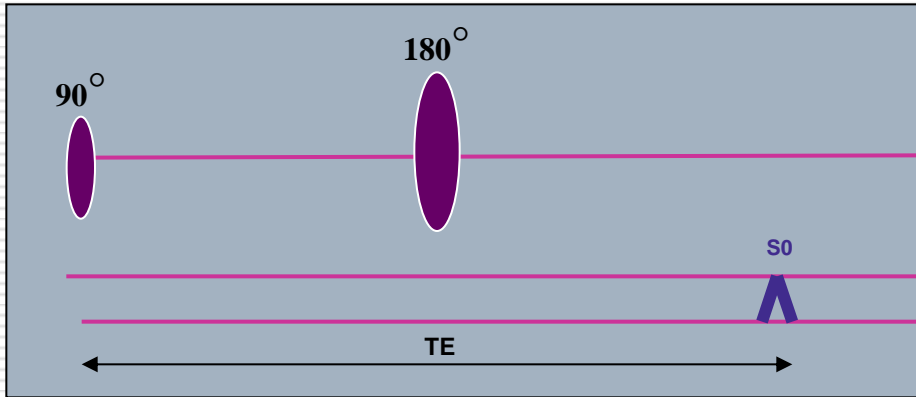
Composante  
Perfusive  
D\*

- ◆  $S(TE) = S(0) \cdot \exp(-TE/T2) \cdot \exp(-bD) \cdot [(1-f) + fF]$

- S : signal ; b : facteur instrumental décrivant les gradients
- D : coefficient de diffusion ; f : fraction de perfusion
- F : surcroît atténuation due à la microvascularisation, dépend de la vitesse du sang, de la géométrie des capillaires

$$S(TE) = S(0) \cdot \exp(-TE/T2) \cdot \text{Exp}(-bD) \cdot [(1-f) + fF]$$

## Spin écho



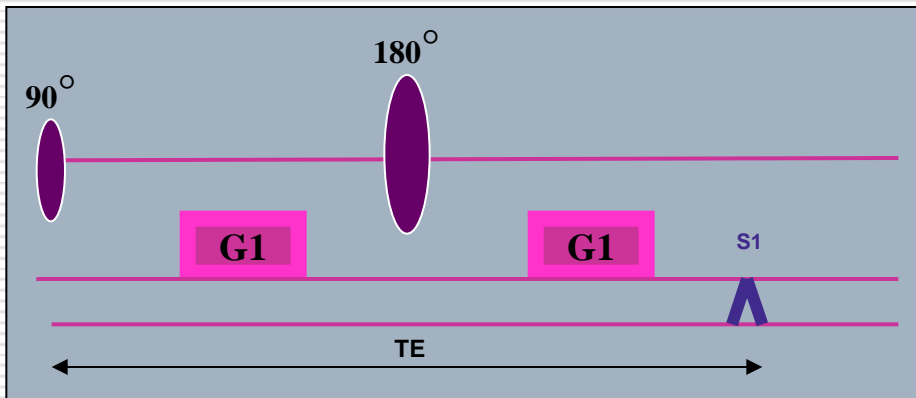
S : signal ;  
 b : facteur instrumental décrivant les gradients  
 D : coefficient de diffusion ; f : facteur de perfusion  
 F : surcroît atténuation due à la microvascularisation

$$ADC_1 = \text{Log}(S_0 - S_1) / b_1 - b_0$$

$$\approx D + f / (b_1 - b_0)$$

IVIM image  
 diffusion et perfusion

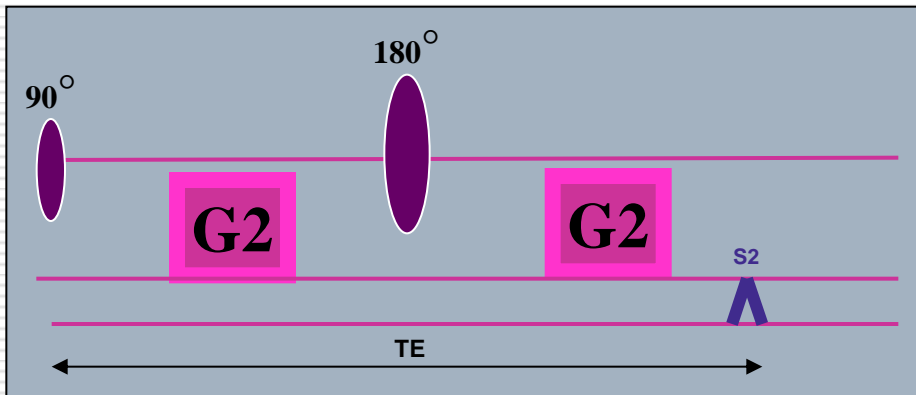
## Gradients de diffusion



$$ADC_2 = \text{Log}(S_1 - S_2) / b_2 - b_1$$

$$ADC_2 \approx D$$

diffusion image



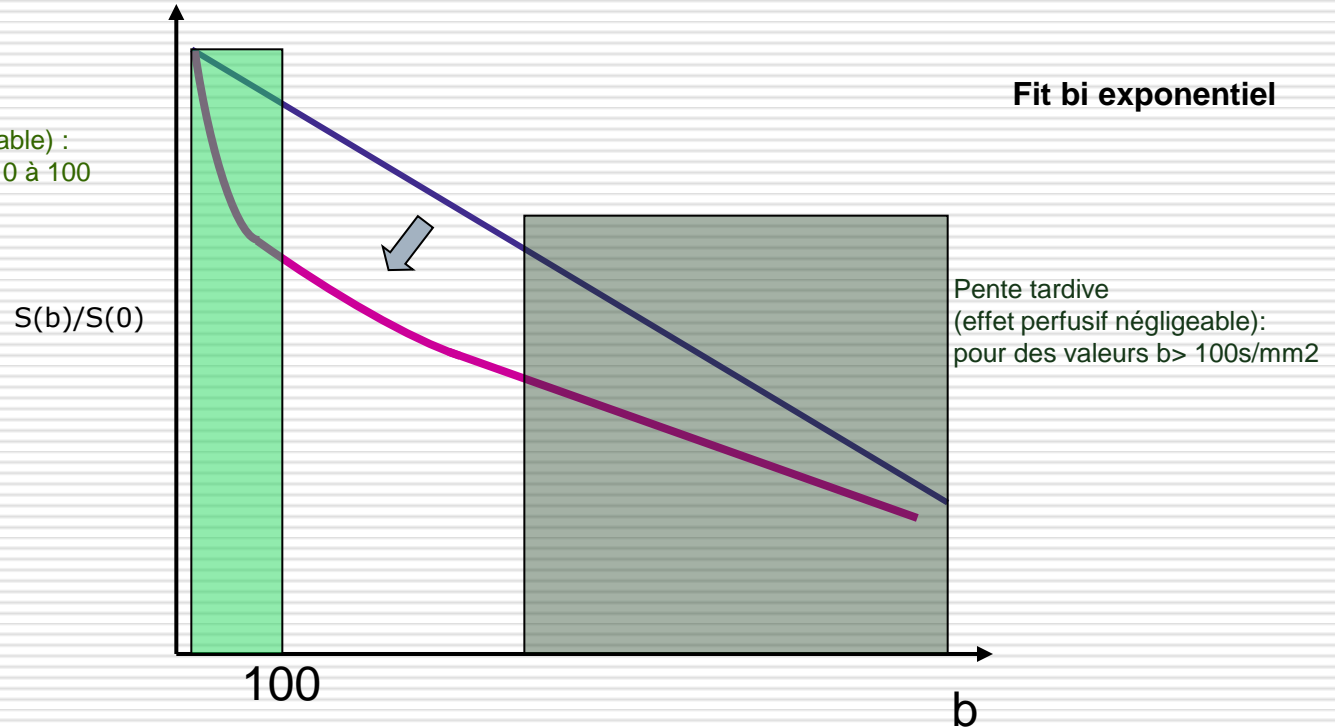
perfusion image

$$S(b)/S(0) = (1-f) e^{-bD} + f e^{-b(D+D^*)}$$

Diffusion moléculaire

Microcirculation  
Composante perfusive

Pente initiale  
(effet perfusif non négligeable) :  
pour des valeurs de b de 0 à 100



**D**  
Coefficient de diffusion pure  
D lent

◆  $D^* > D$

◆  $b < 100 \text{ s/mm}^2$  : composante perfusive non négligeable

◆  $b > 100 \text{ s/mm}^2$  : composante perfusive négligeable

**D\***  
Coefficient de diffusion lié à la microcirculation  
Pseudo diffusion  
D rapide

# Mesure de la perfusion des gliomes par IVIM (petite cohorte : 5 BG et 16 HG)

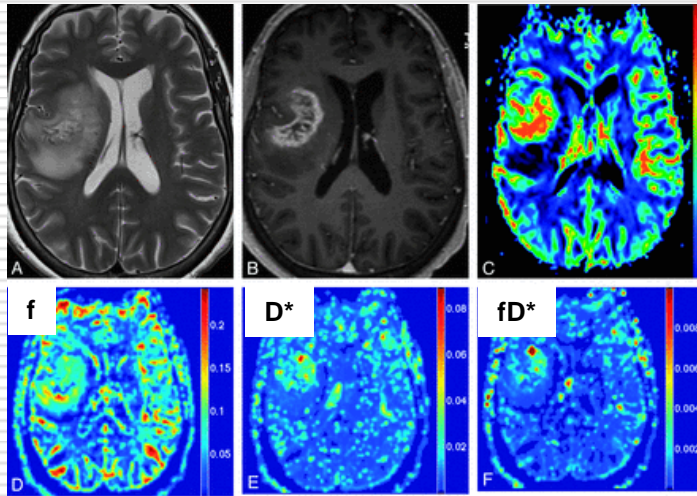
---

- ◆ Séquence de diffusion de Stejskal –Tanner
  - $B = 0,10,20,40,80,110,1\dots\dots\dots700,800,900 \text{ s/mm}^2$
  - 3 directions
  - 4 mm d'épaisseur
  - 3 mn 7
  - Cartes de  $D^*$ ,  $f$ ,  $fD^*$
- ◆ Séquence de perfusion T2\*
  - Cartes VSC, DSC, MTT sans correction de la perméabilité
- ◆ ROI :
  - zone de perfusion la plus marquée sur l'IVIM ( $f$ )
  - zone de SB saine controlatérale

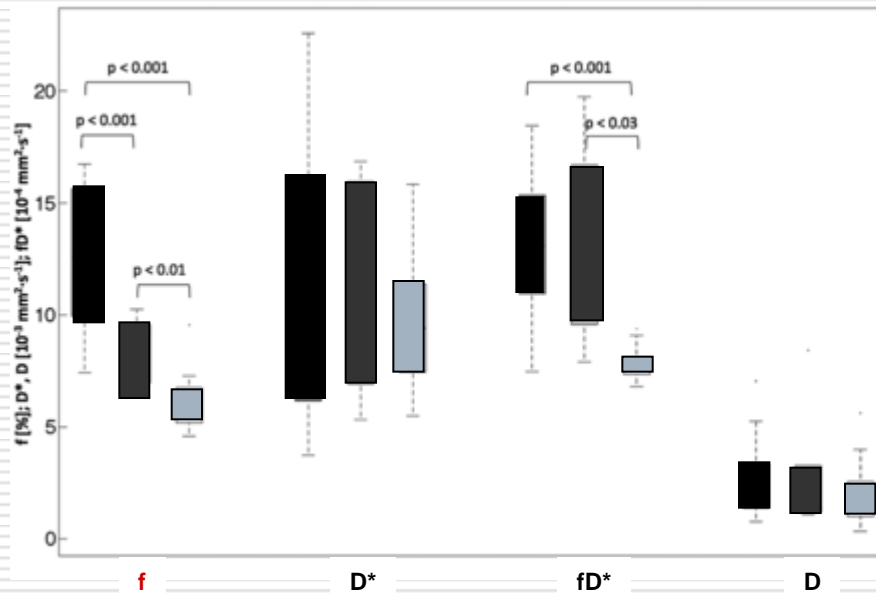
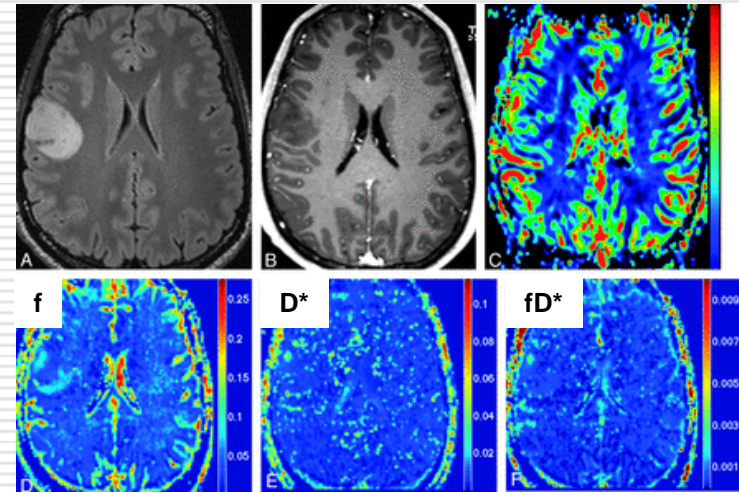


# Cartographies obtenues

## Glioblastome



## Oligoastro grade II



Fraction de perfusion

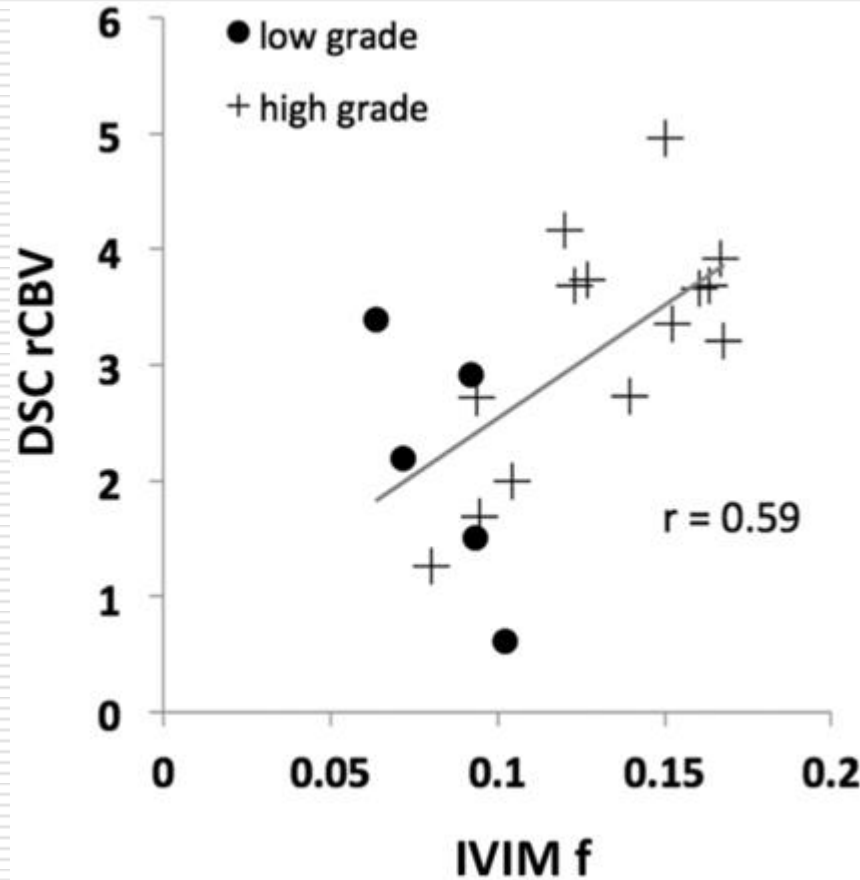
HG  
BG  
SB

$$f_{HG} > f_{BG}$$

$$f_{BG} \text{ et } f_{HG} > f_{SB}$$

# Le r CBV mesuré en premier passage et le facteur f sont faiblement corrélés

---



Corrélation perfusion premier passage et f IVIM

---

## ◆ Les plus

---

- Mesure quantitative
- Pas d'AIF
- Pas d'injection ?
- Données de diffusion associées

- ◆ Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of gliomas: feasibility of the method and initial results.  
Bisdas S, Neuroradiology oct 2013
  - ◆ Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (IVIM): Initial clinical experience.  
Federau C, J Magn Reson Imaging. 2014
  - ◆ Perfusion measurement in brain gliomas with intravoxel incoherent motion MRI.  
Federau C1, AJNR Am J Neuroradiol. 2014
-

# Conclusion

---

- ◆ Intérêt de la microvascularisation
- ◆ Pour différencier certains types histologiques de tumeurs
- ◆ Pour grader les gliomes
- ◆ Pour orienter et apprécier les thérapeutiques

