

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)

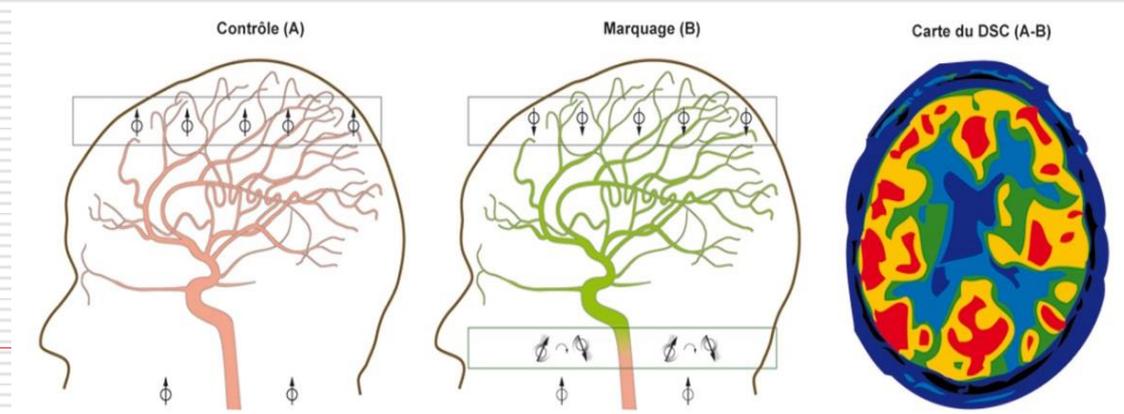
◆ Pas d'injection : Sang = marqueur endogène

➤ 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

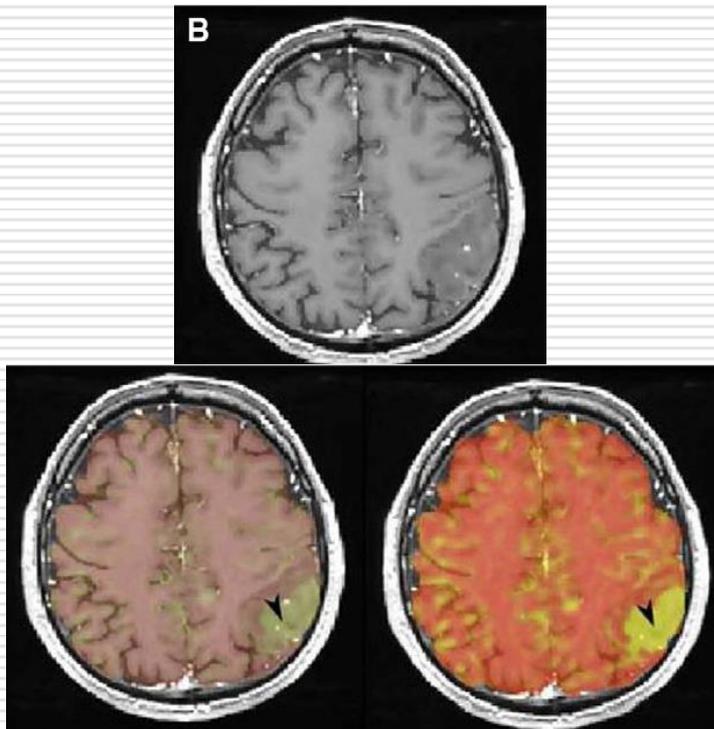
Est aussi valable par ASL

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.

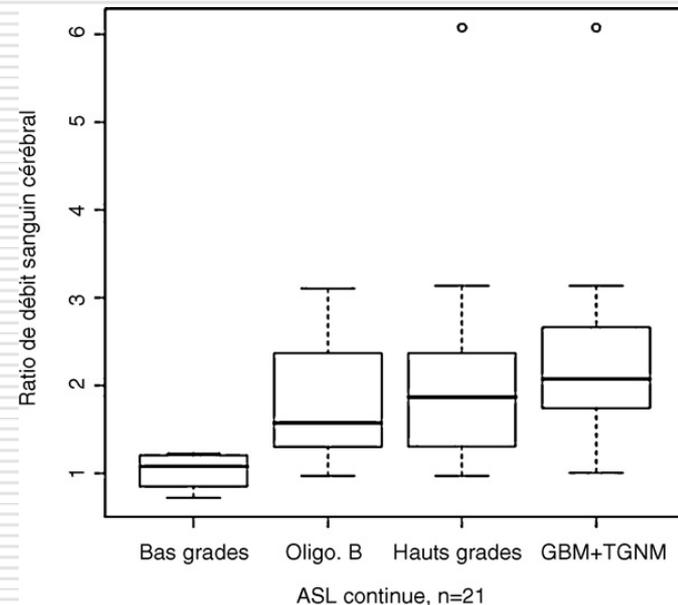
Grading of CNS neoplasms using continuous arterial spin labeled perfusion MR imaging at 3 Tesla

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

ASL continue > ASL pulsée

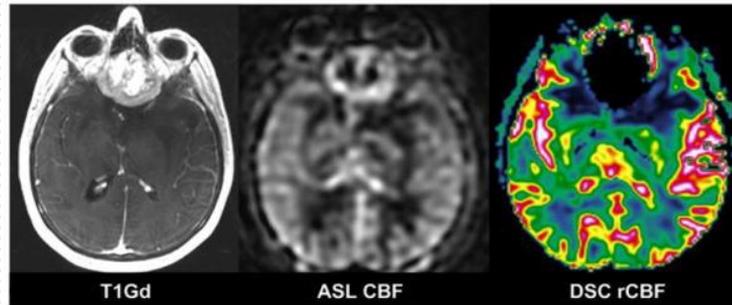


Corrélation entre le CBF et les données histologiques



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 Järnum¹, Elena G. Steffensen¹, Linda Knutsson², Ernst-Torben Fründ^{1,3}, Carsten Wiberg Simonsen¹, Søren Lundbye-Christensen⁴, Ajit Shankaranarayanan⁵, David C. Alsop⁶, Finn Taagehøj Jensen¹, and Elna-Marie Larsson⁷

Hanna Järnum · h.jarnum@rm.dk

Original Paper

European Neurology 2010

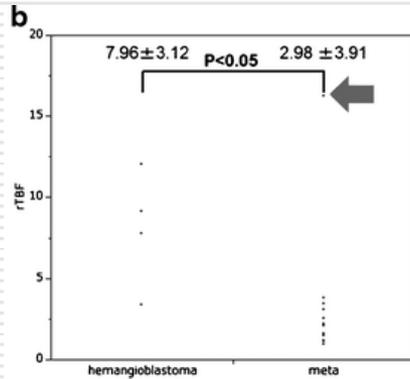
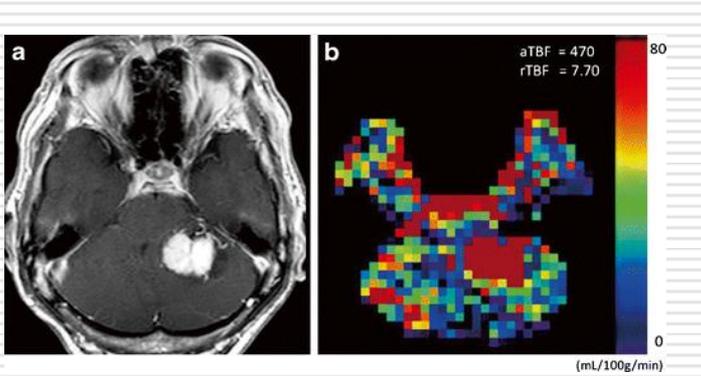
Eur Neurol 2010;64:21-26
DOI: 10.1159/000311520

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^{a,d,g}, P. Monet^a, G. de Marco^b, G. Saliou^c, M. Perrin^f, S. Stoquart-Elsankari^h, A. Bruniau^e, J.N. Vallée^a

En dehors des tumeurs gliales : les hémangioblastomes



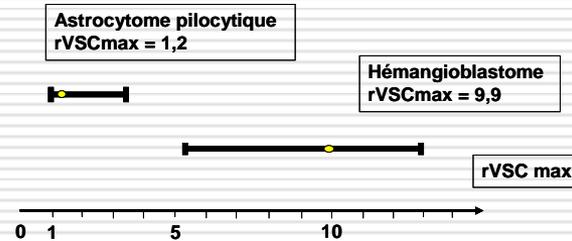
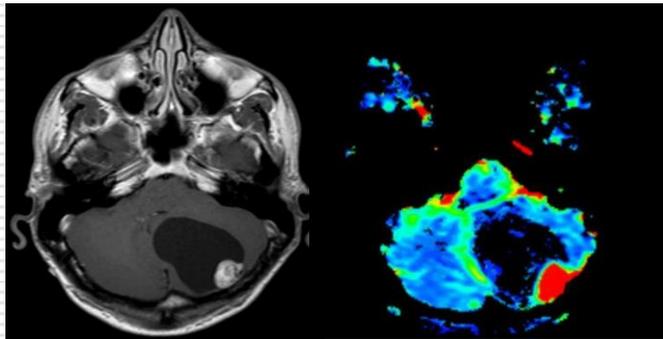
Neuroradiology
DOI 10.1007/s00234-011-0977-5

2012

DIAGNOSTIC NEURORADIOLOGY

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

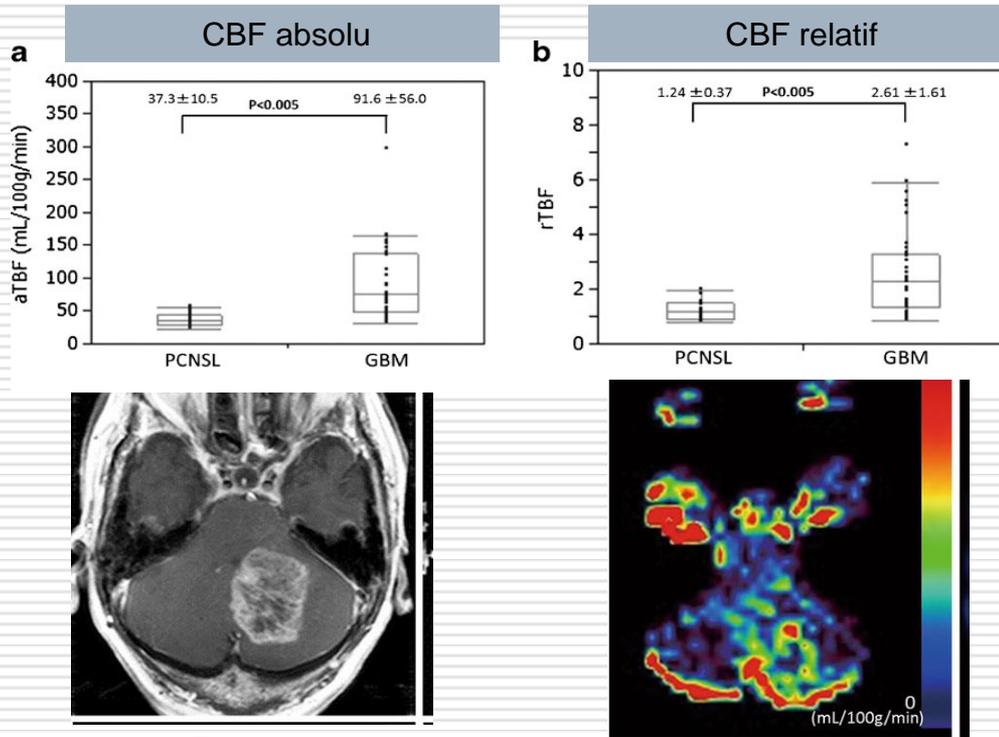
Koji Yamashita · Takashi Yoshiura · Akio Hiwatashi · Osamu Togao · Koji Yoshimoto · Satoshi O. Suzuki · Kazufumi Kikuchi · Masahiro Mizoguchi · Toru Iwaki · Hiroshi Honda



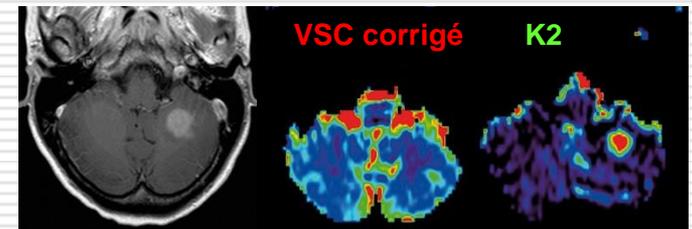
Intérêt de l'imagerie de perfusion dans l'étude des astrocytomes pilocytiques et des hémangioblastomes : étude préliminaire

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}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography

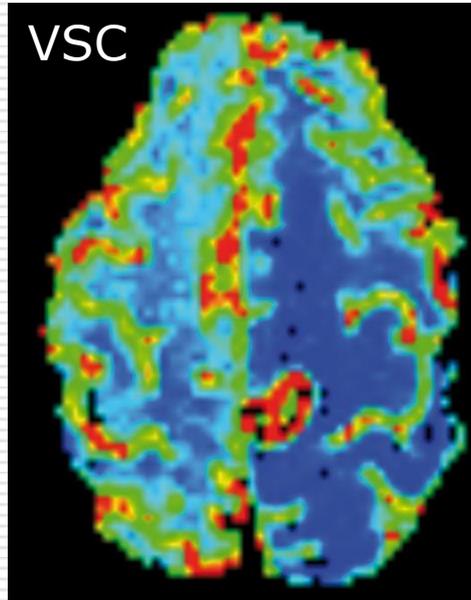
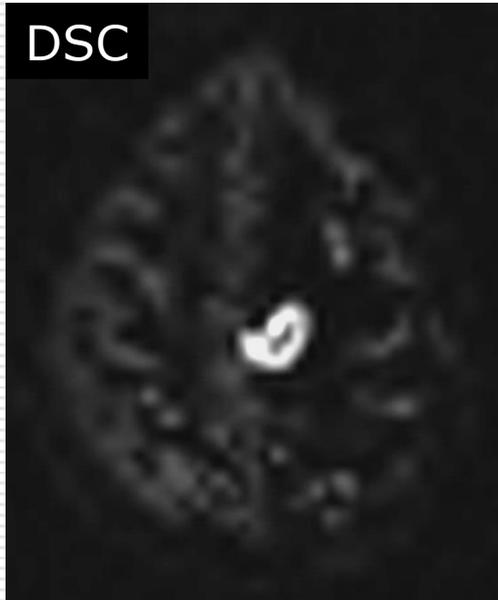
Differentiation of Primary Central Nervous System Lymphomas and Glioblastomas: Comparisons of Diagnostic Performance of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging without and with Contrast-Leakage Correction
C.H. Toh, K.-C. Wei, C.-N. Chang, S.-H. Ng, and H.-F. Wong
AJNR 2013

Etude par marquage de spins (ASL)

ASL

Premier passage

Spin Echo



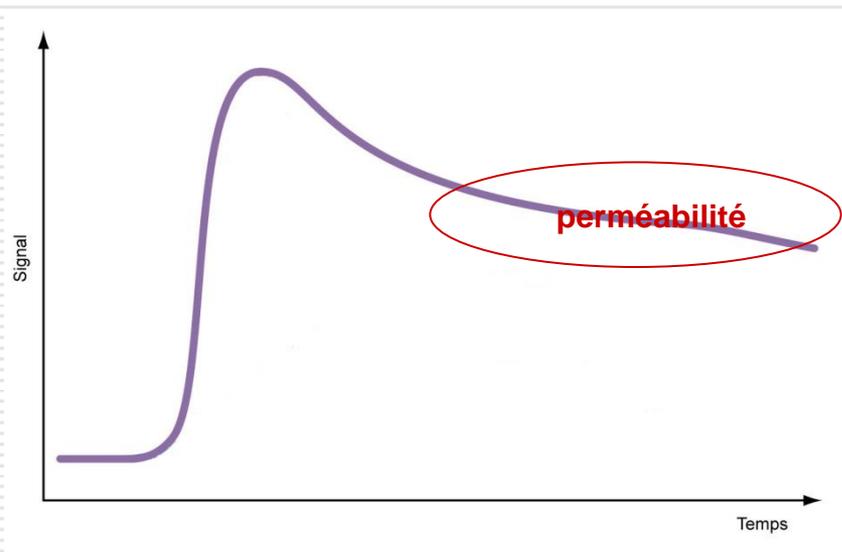
Métastase

Pas d'injection : un + en pathologie tumorale ?

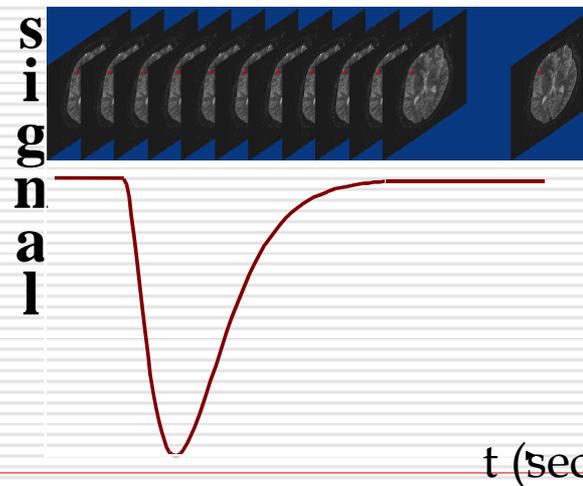
Etude par perfusion en T1 (Dynamic Contrast Enhancement)

◆ 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

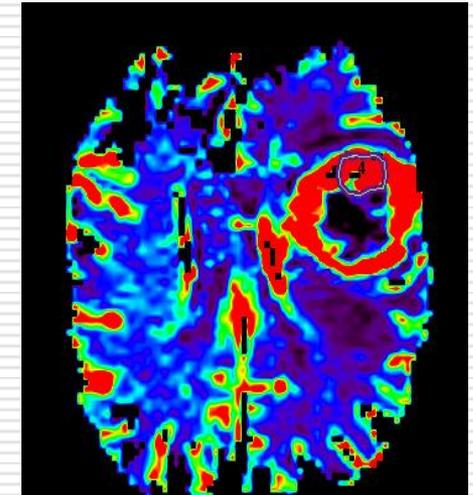
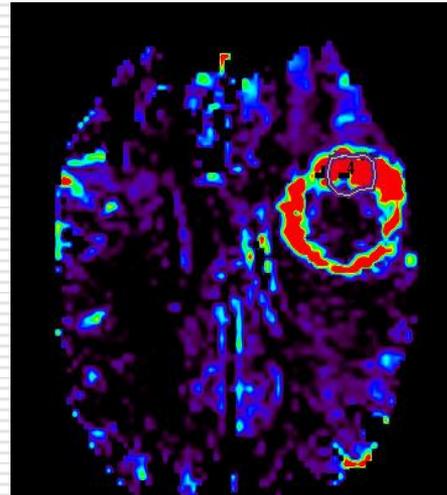
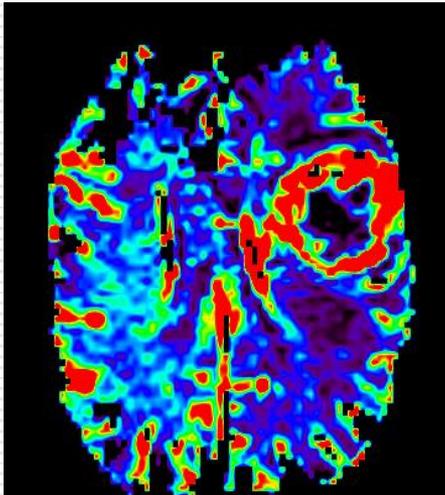
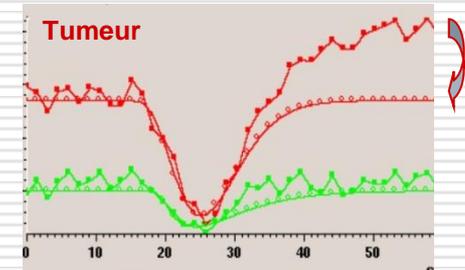


≠ Perfusion en T2* (DSC)



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

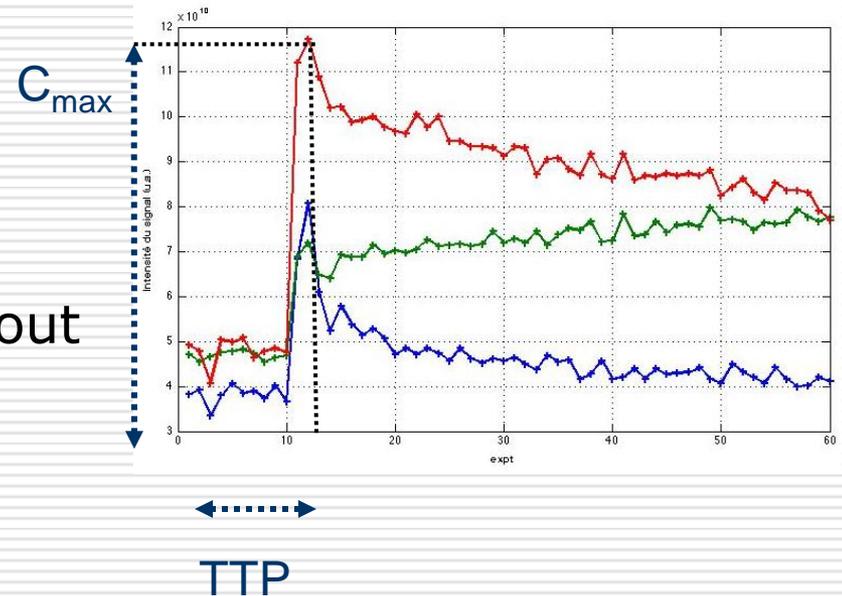
- Forme de la courbe

◆ Semi quantitative

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

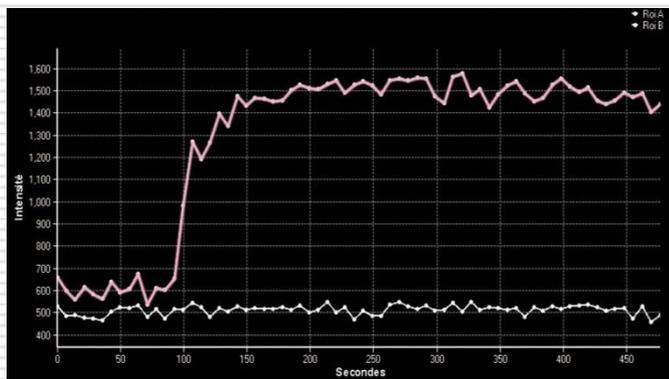
◆ Quantitative

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

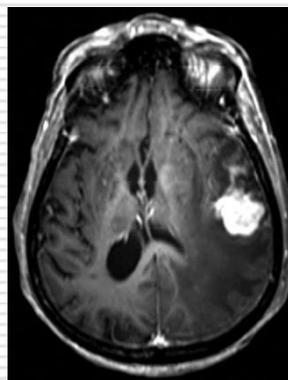


Perfusion en T1 (Dynamic Contrast Enhancement)

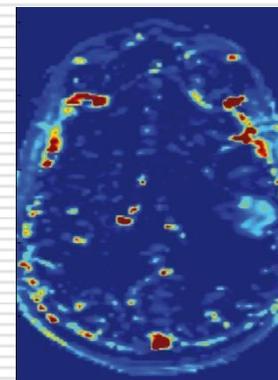
Etude qualitative



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



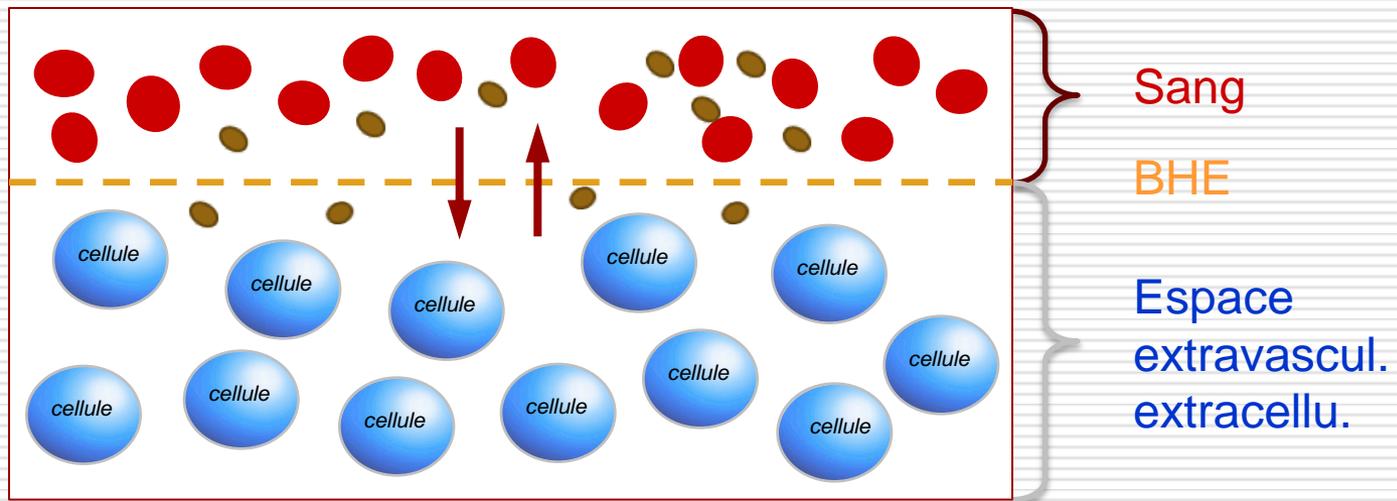
T1 Gd



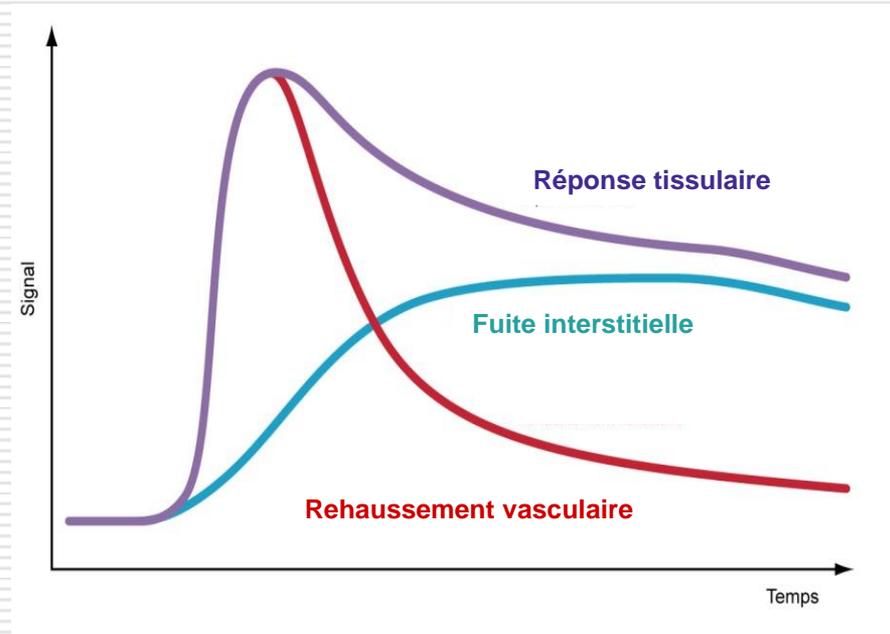
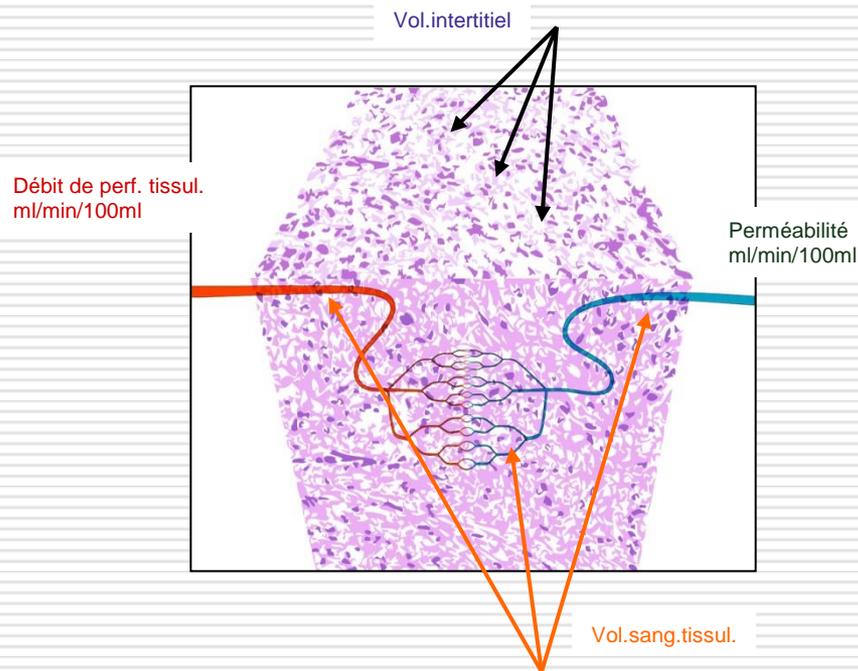
Carte de perméabilité

Modèle bi-compartimental

- ◆ 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)



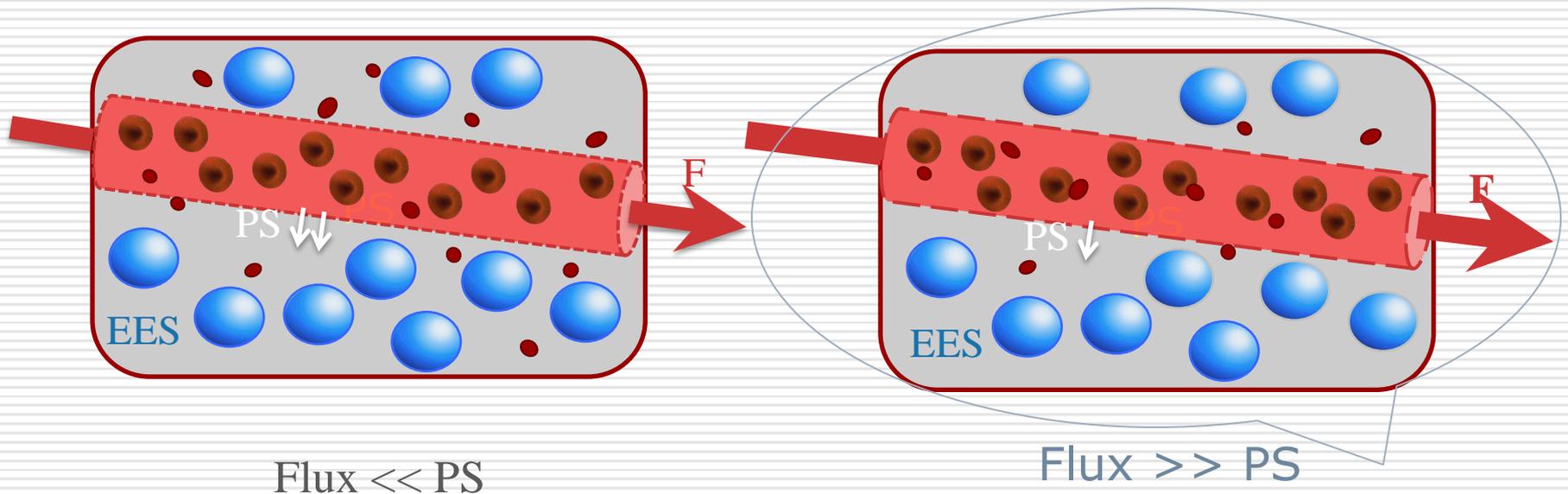
Voxel : microcirculation capillaire + EES



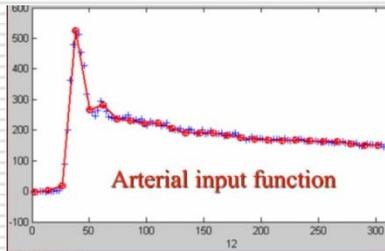
- ◆ Réponse tissulaire à l'injection est fonction
 - du PDC dans les capillaires
 - du PDC dans l'intertitium

Perméabilité capillaire

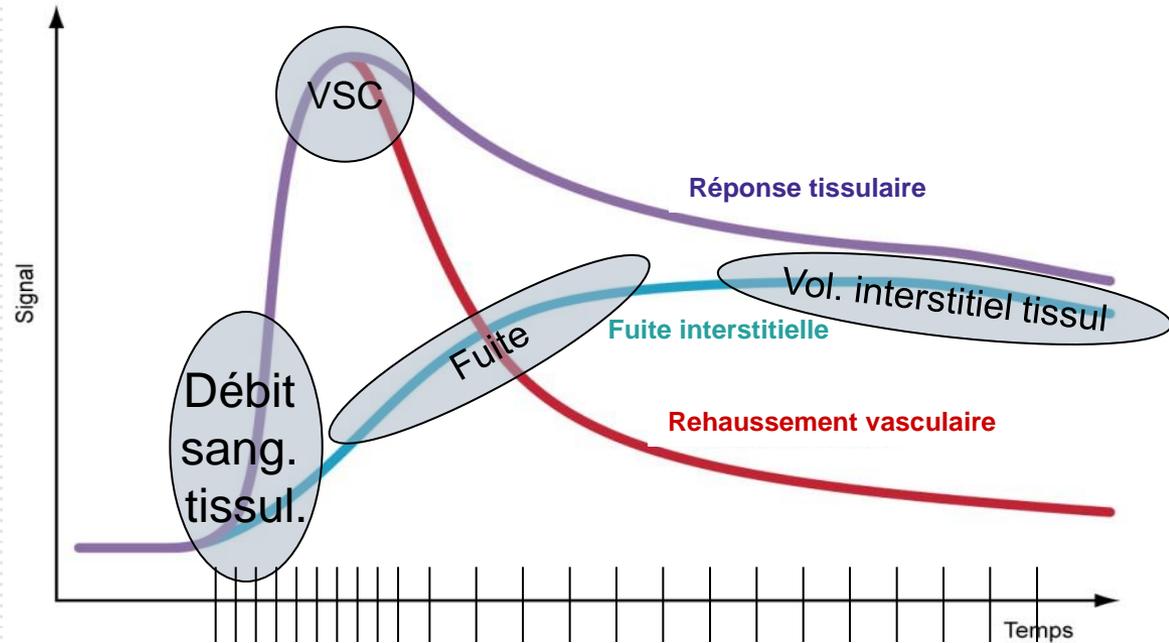
- ◆ Perméabilité P = vitesse de déplacement d'une molécule du compartiment intravasculaire vers le compartiment extravasculaire : [$\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$]
- ◆ P difficile à mesurer \rightarrow $P \times S$ où S surface d'échange [cm^2]
- ◆ $P \times S$ [$\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$] : débit 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)

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.

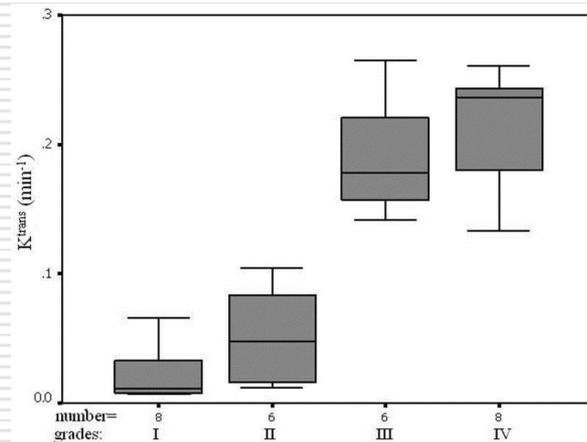
Roberts and Dillon, AJNR 2000

- ◆ 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

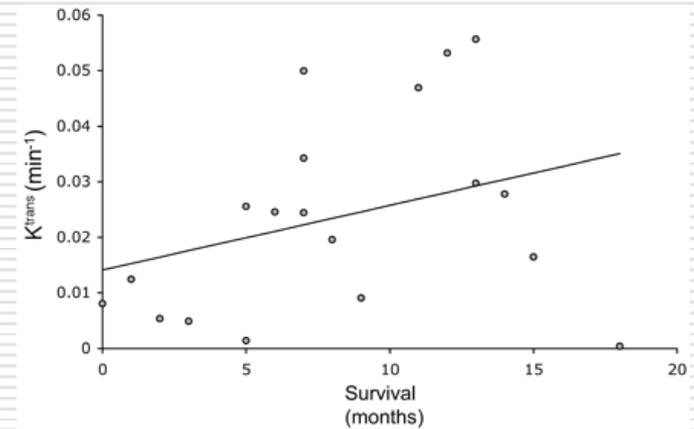
- ◆ K_{trans}
 - différencie les gliomes de grades I et II, des III et IV
 - différencie les grades II des grades III



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



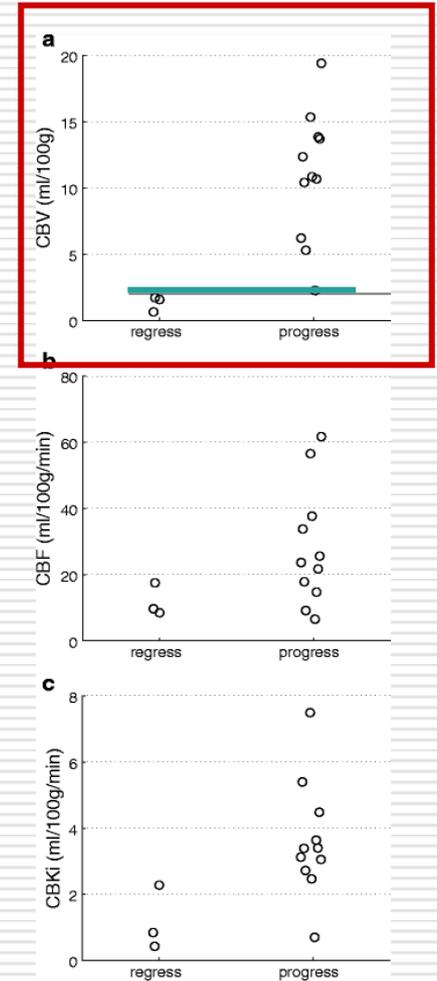
Relationship of K_{trans} with patient survival in high grade (III and IV) tumors. Linear regression shows increasing survival with increasing K_{trans} ($\beta = 0.556$; $R^2 = 0.309$; $P < .01$).

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

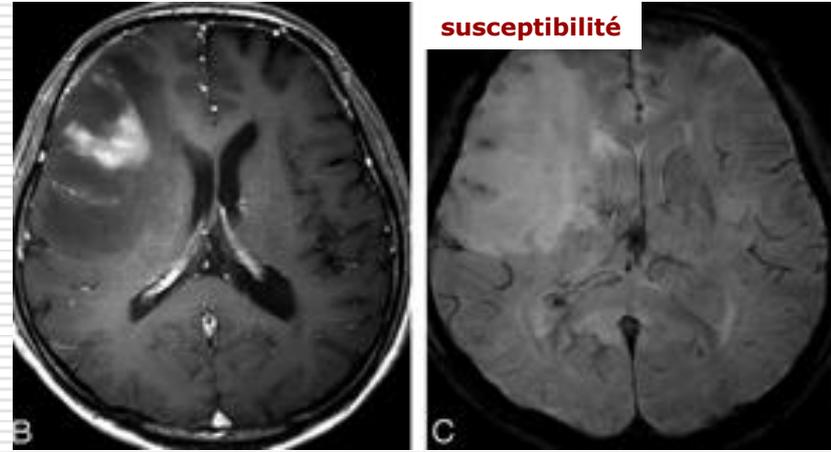
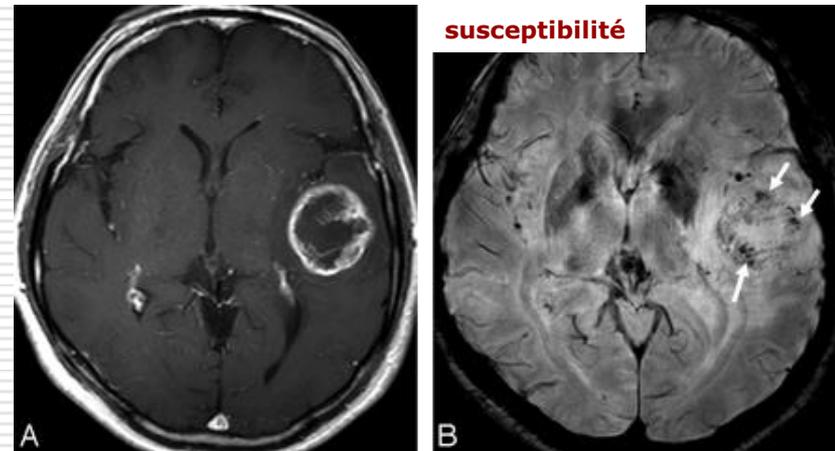


Image de susceptibilité : nouvelle séméiologie

Chute de signal importante dans le processus tumoral

Glioblastome



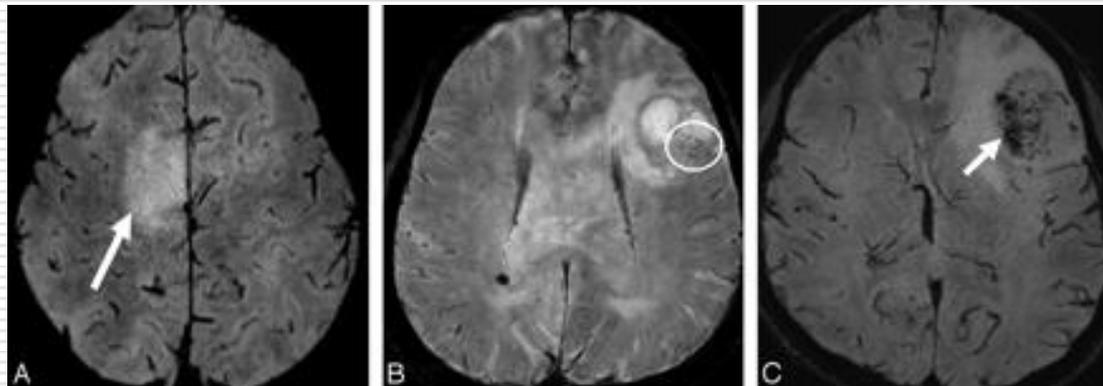
Added Value and Diagnostic Performance of Intratumoral Susceptibility Signals in the Differential Diagnosis of Solitary Enhancing Brain Lesions: Preliminary Study, KIM 2009, AJNR.

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)



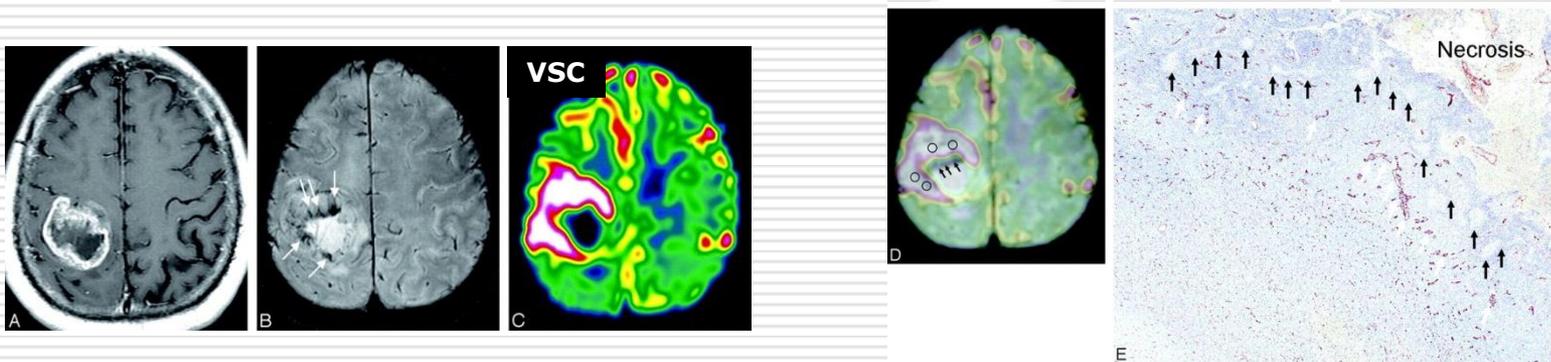
Grade 1

Grade 2

Grade 3

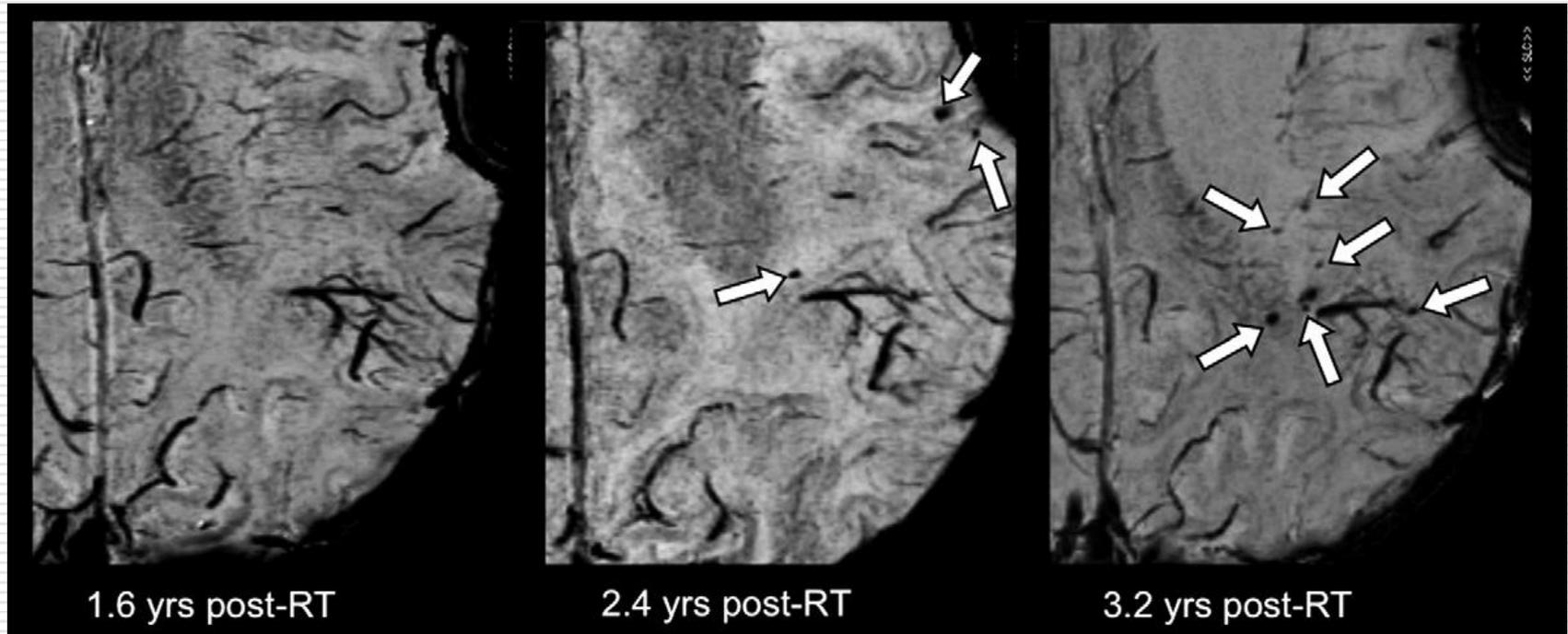
rVSC et susceptibilité

- ◆ Corrélation entre rVSC et le grade ITSS
- ◆ Mais la densité la plus importante d'ITSS ne correspondant pas au rVSC_{max}
- ◆ 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

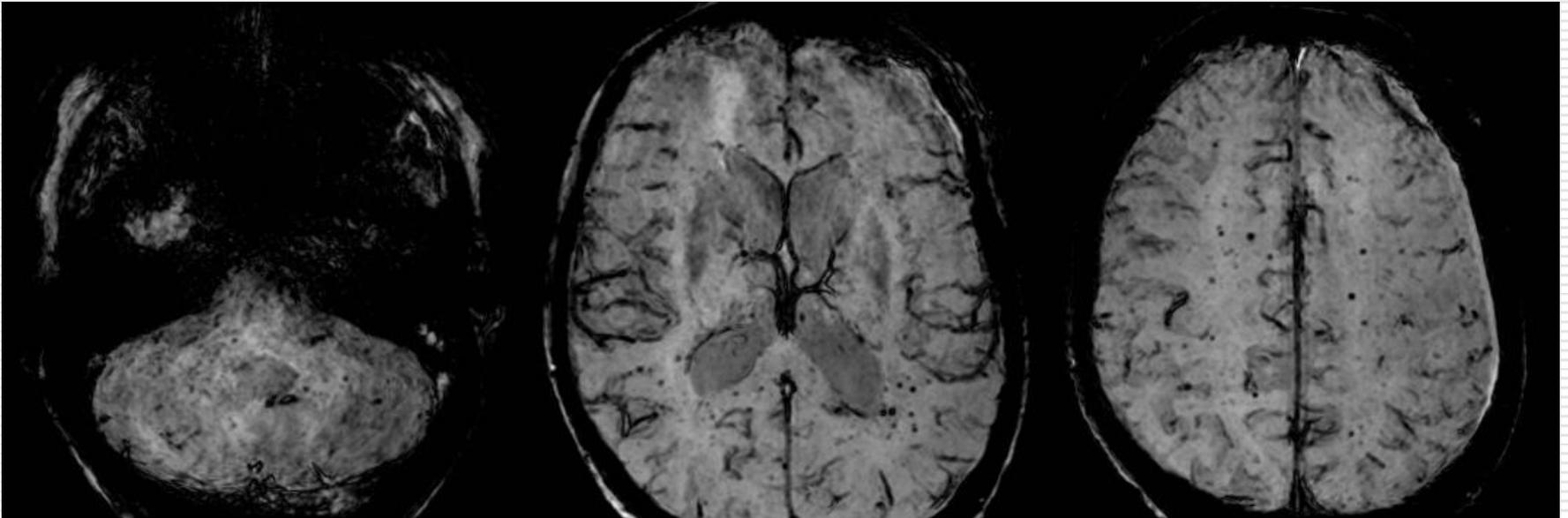
Susceptibilité et microbleeds post radiques



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

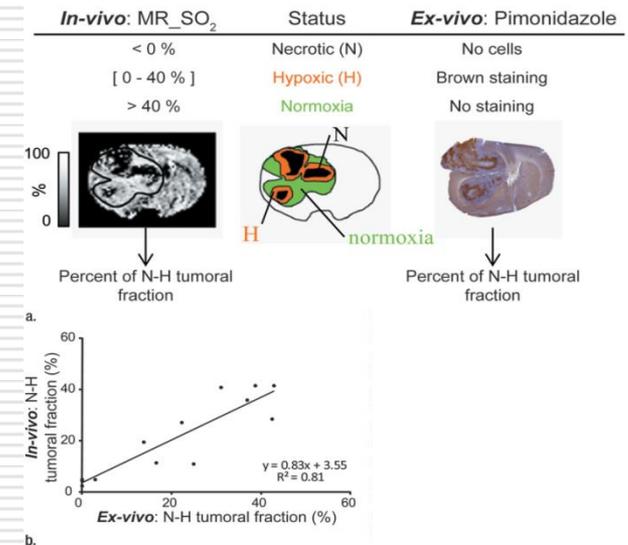
Après irradiation pour un médulloblastome dans l'enfance



Imagerie de l'oxygénation

- Quantifier les effets produits sur le signal RMN par le paramagnétisme de la déoxyHb
- Accéder à la saturation en O₂ dans le voxel
- Quand Hb désature, la différence entre T2* et T2 augmente

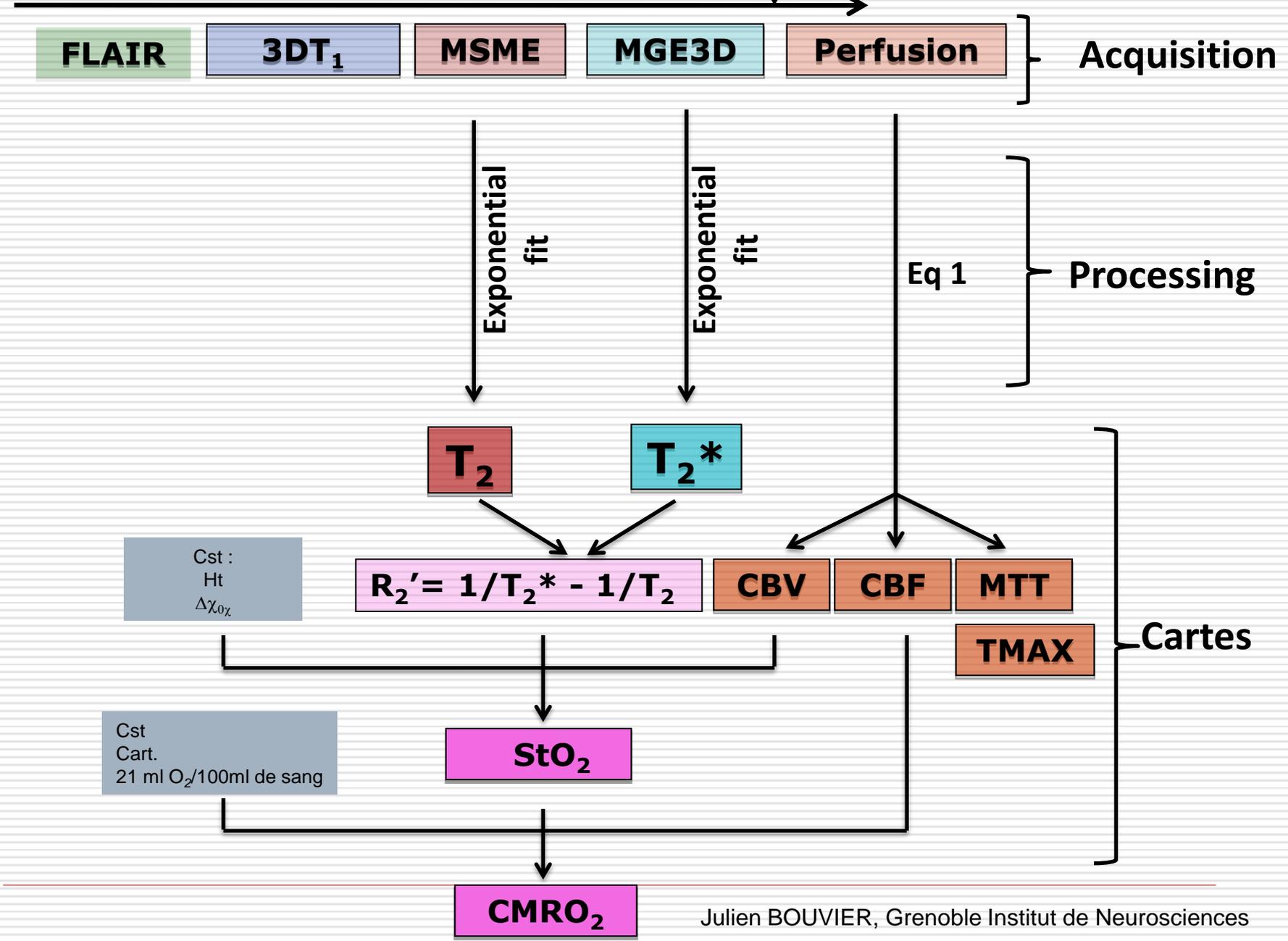
Lemasson et al. Radiology, 2012

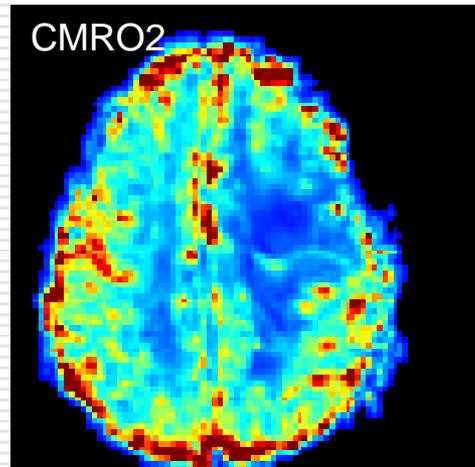
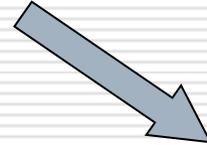
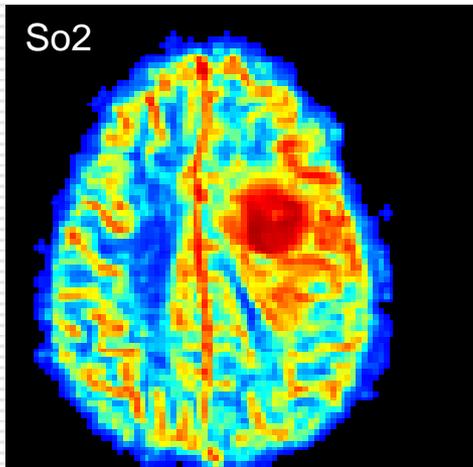
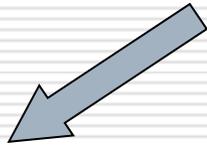
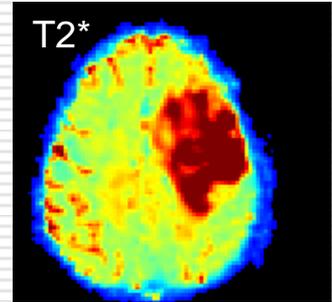
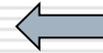
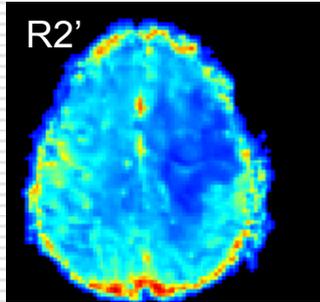
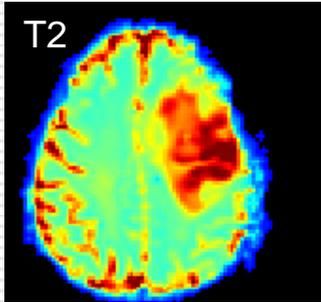
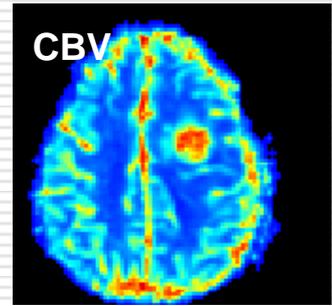
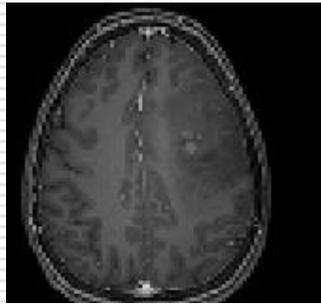
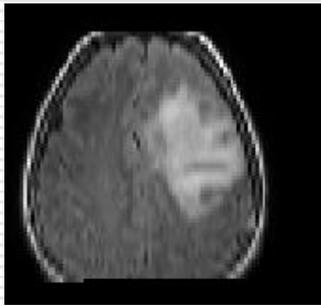


Pimonidazole reste fixé pour tissu pO₂ <10mmHg

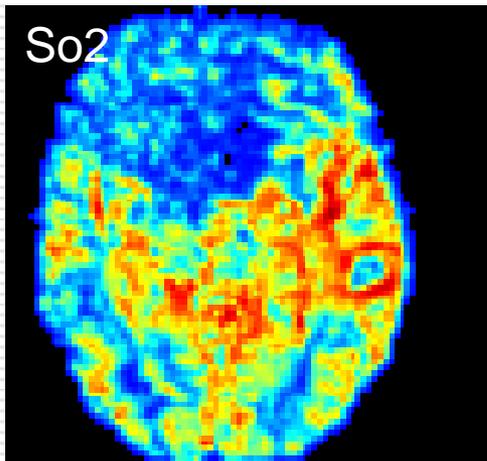
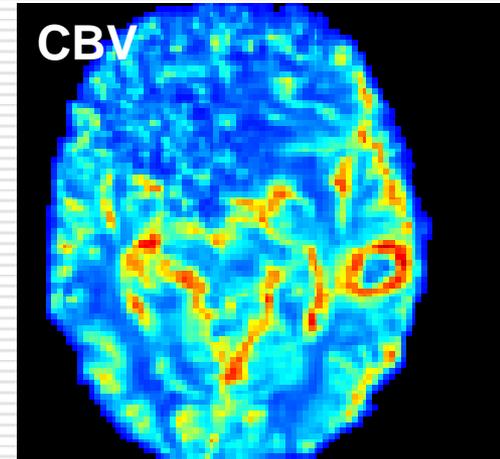
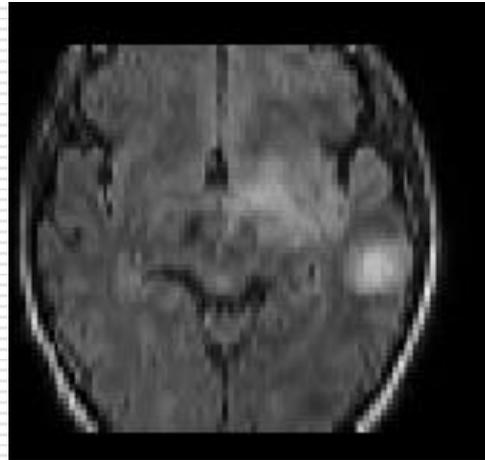
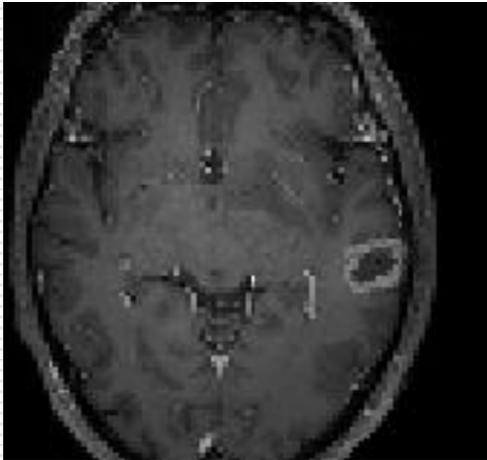
Protocole

Gd
Time

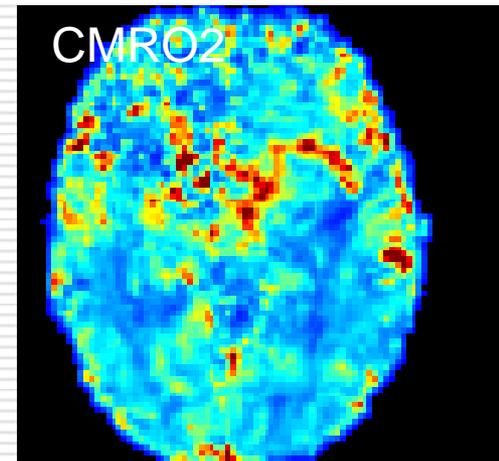




Glioblastome



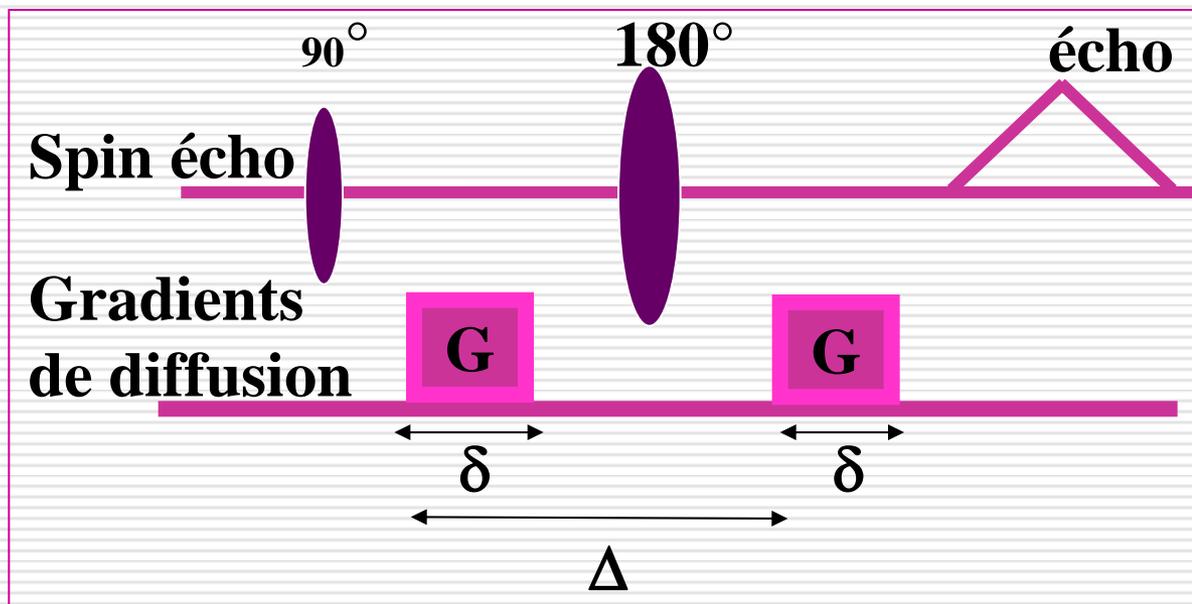
O_2
un nouveau paramètre ?



Imagerie des mouvements IVIM : intra voxel incoherent motion

Imagerie des mouvements IVIM : intra voxel incoherent motion

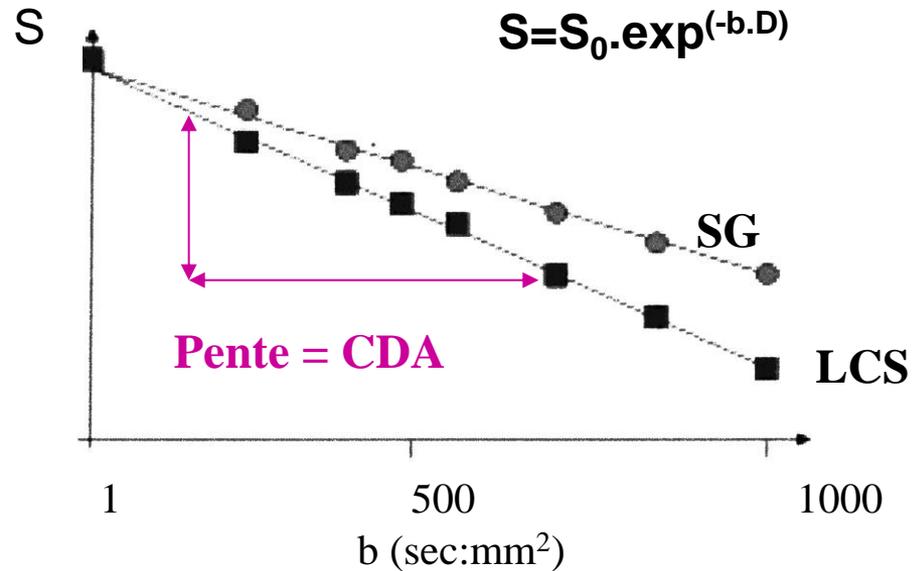
- ◆ Mobilité des protons dans un voxel est due
 - aux mvts browniens
 - coefficient de diffusion
 - coefficient restreint *in vivo*



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

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

Avec des b différents : CDA



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

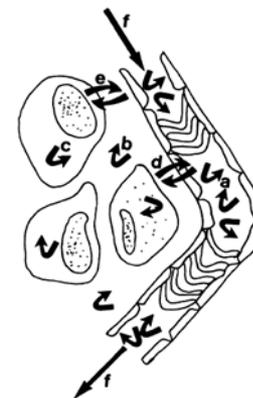
- ◆ Mobilité des protons dans un voxel est due
 - aux mvts browniens
 - à la microcirculation (f) (qui donne une atténuation plus grande)
à l'échelle du voxel :
mvts incohérents car orientation aléatoire des capillaires

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 Imaging¹

Diffusion
Moléculaire
D



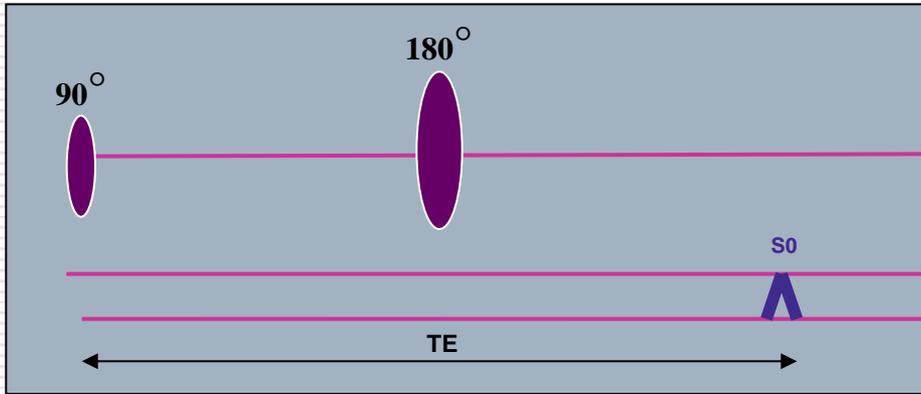
Composante
Perfusive
D*

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

- 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



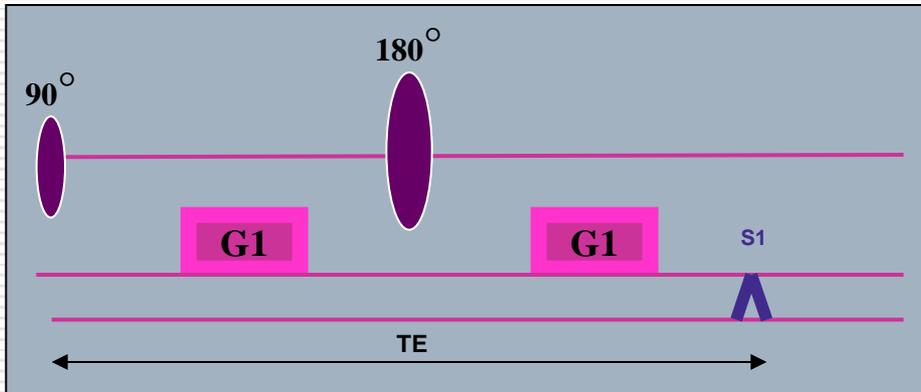
S : signal ;
 b : facteur instrumental décrivant les gradients
 D : coefficient de diffusion ; f : facteur de perfusion
 F : surcroît atténuation due à la microvascularisation

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

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

IVIM image
 diffusion et perfusion

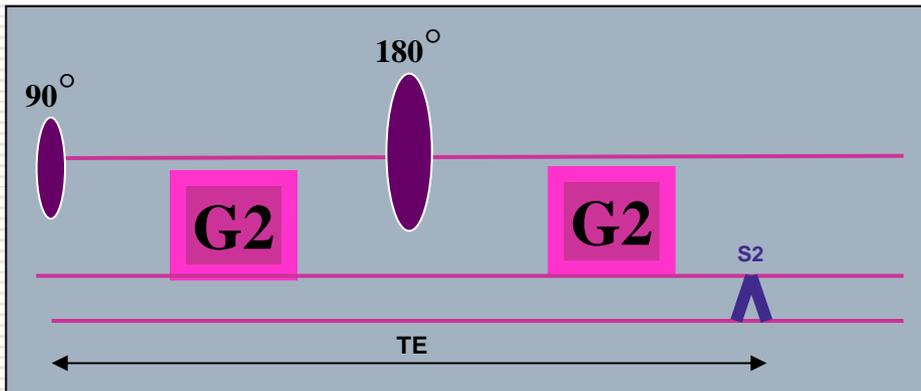
Gradients de diffusion



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

$$ADC_2 \approx D$$

diffusion image



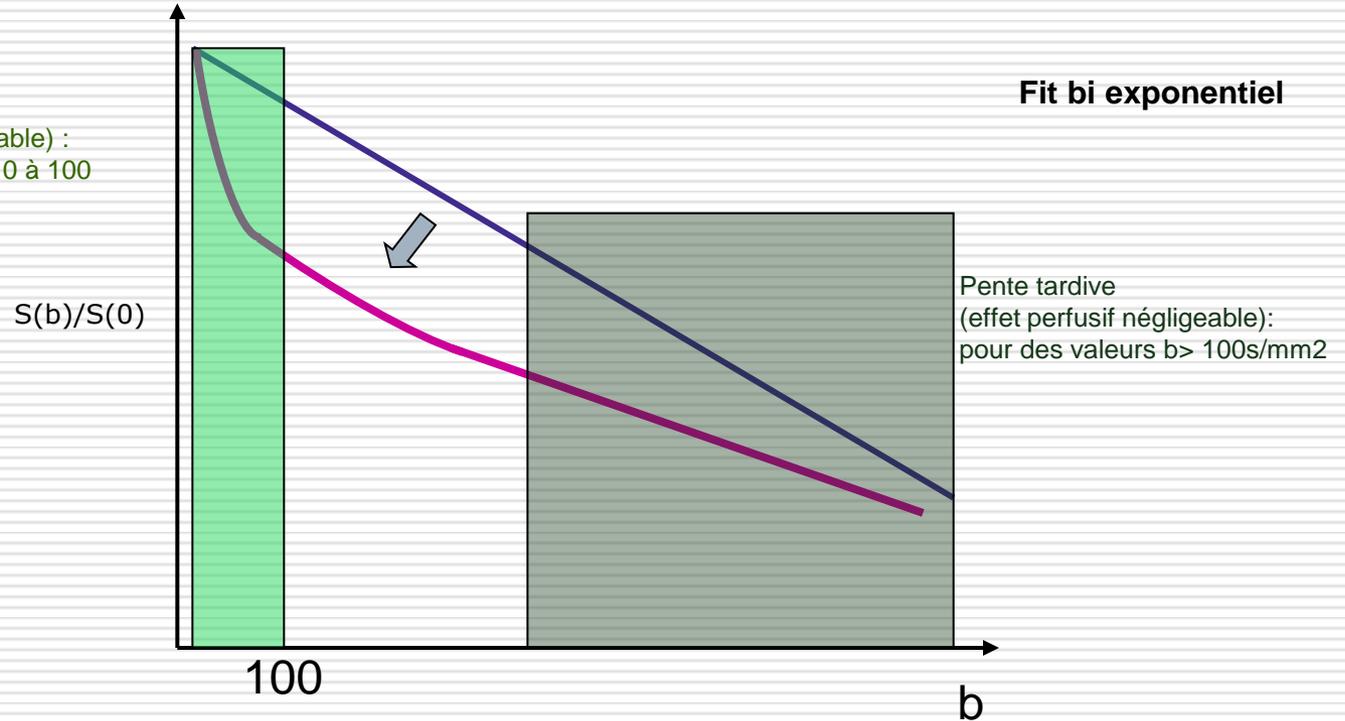
perfusion image

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

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

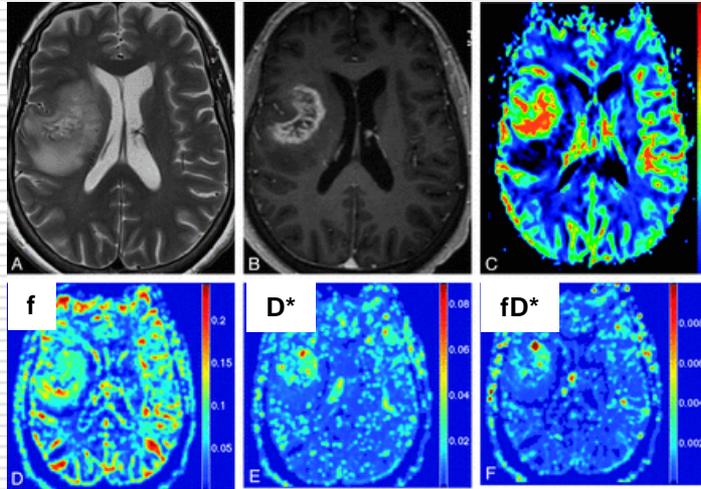
D*
Coefficient de diffusion lié à la microcirculation
Pseudo diffusion
D rapide

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

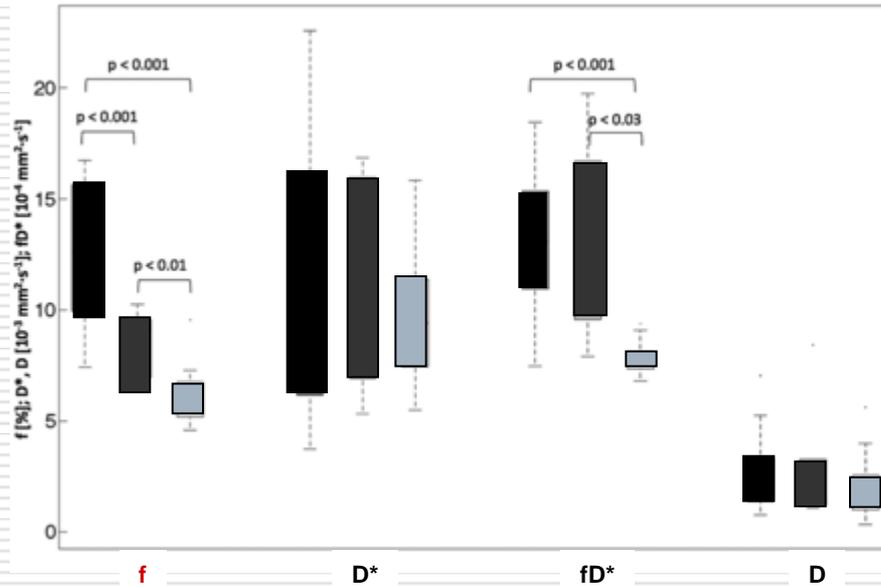
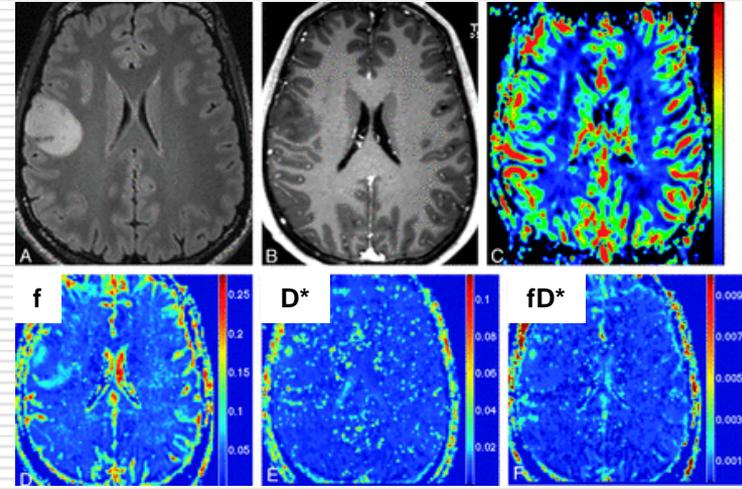
- ◆ Séquence de diffusion de Stejskal –Tanner
 - $B = 0,10,20,40,80,110,1\dots\dots\dots700,800,900 \text{ s/mm}^2$
 - 3 directions
 - 4 mm d'épaisseur
 - 3 mn 7
 - Cartes de D^* , f , fD^*
- ◆ Séquence de perfusion T2*
 - Cartes VSC, DSC, MTT sans correction de la perméabilité
- ◆ ROI :
 - zone de perfusion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

Cartographies obtenues

Glioblastome



Oligoastro grade II



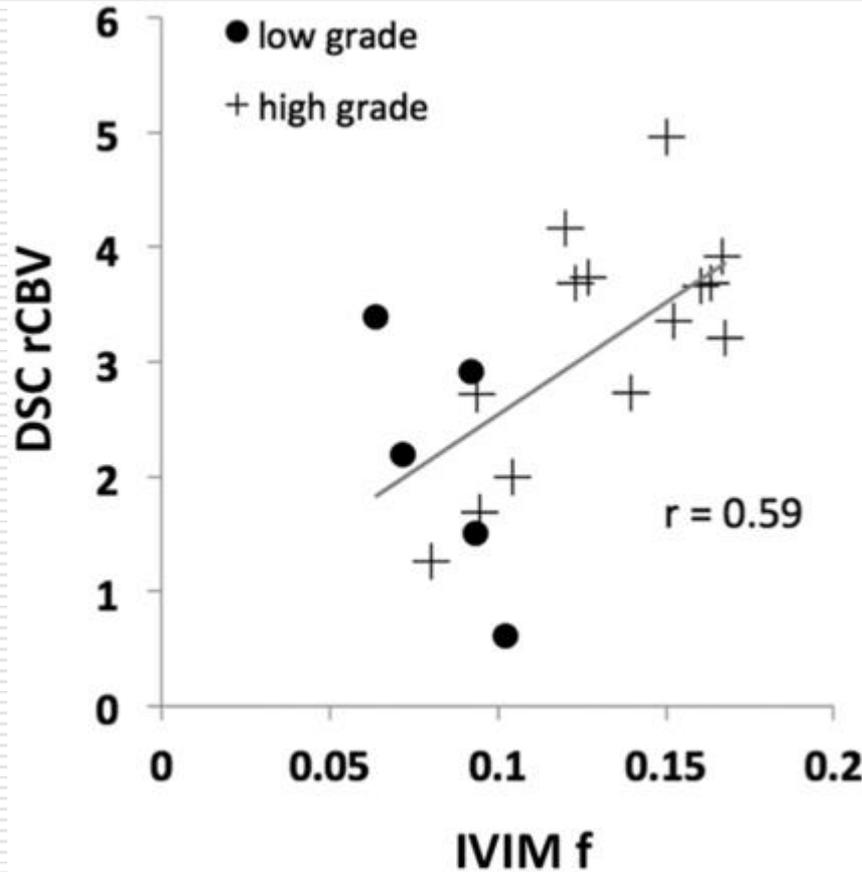
Fraction de perfusion

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

