

Importance des variations spectrales durant 30 mois de suivi longitudinal IRM et SRM de 55 patients atteints de glioblastomes

- **JM CONSTANS(1)**, N. Deleval (1), G. Hossu (3), S. Collet (2), J Lellouch (1), W. Dou (4), S Ruan(5), E Lechapt-Zalcman (2), J.M. Derlon (2), F.Chapon(2), S Valable (6), J S Guillamo (2), P Courtheoux (2), D. Le Gars (1), H . Deramond (1), A Houessinon (1), A Fichten (1), M Lefranc (1), A Coutte, (1), P Toussaint (1), C Desenclos (1), B Chauffert (1), M Boone (1), F. Kauffmann (2).
- 1: CHU et Université d'Amiens 2: CHU et Université de Caen 3: CIC-IT NANCY et UMR 947 INSERM NANCY, 4: Tsinghua University, Beijing Chine, 5: Université de Rouen 6: Centre Cycéron Caen

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 30 mois de suivi longitudinal chez 55 patients atteints de glioblastomes avec hyperperfusion et prise de contraste initialement et traités par protocole STUPP avec Temodal et radiothérapie puis antiangiogénique

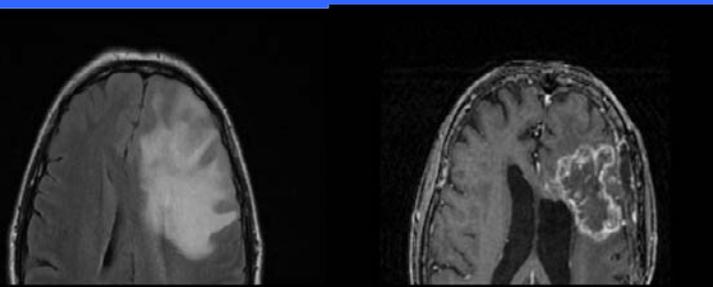
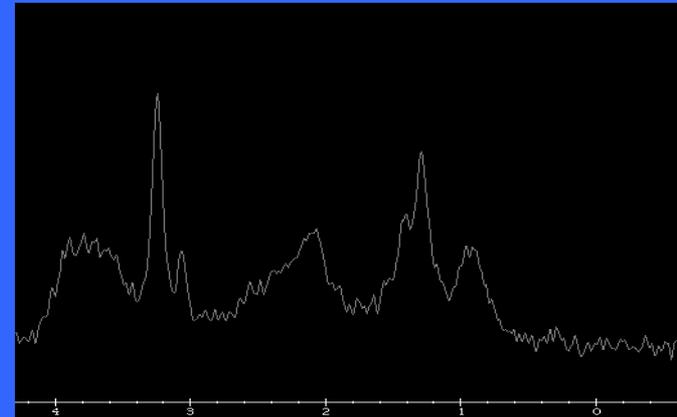


Fig 1a IRM de glioblastome



Introduction

et détecter des différences en infiltration, prolifération, glutamine, métabolisme glycolytique, ADC ou lipides et leurs variations avant traitement puis traitées par témodal, radiothérapie puis antiangiogéniques.

Déterminer les variations en IRM et SRM cérébrale d'aire, d'amplitude, de ratios de métabolite ou de profil spectral lors du **suivi longitudinal prospectif** de 30 mois de 55 patients atteints de glioblastome.

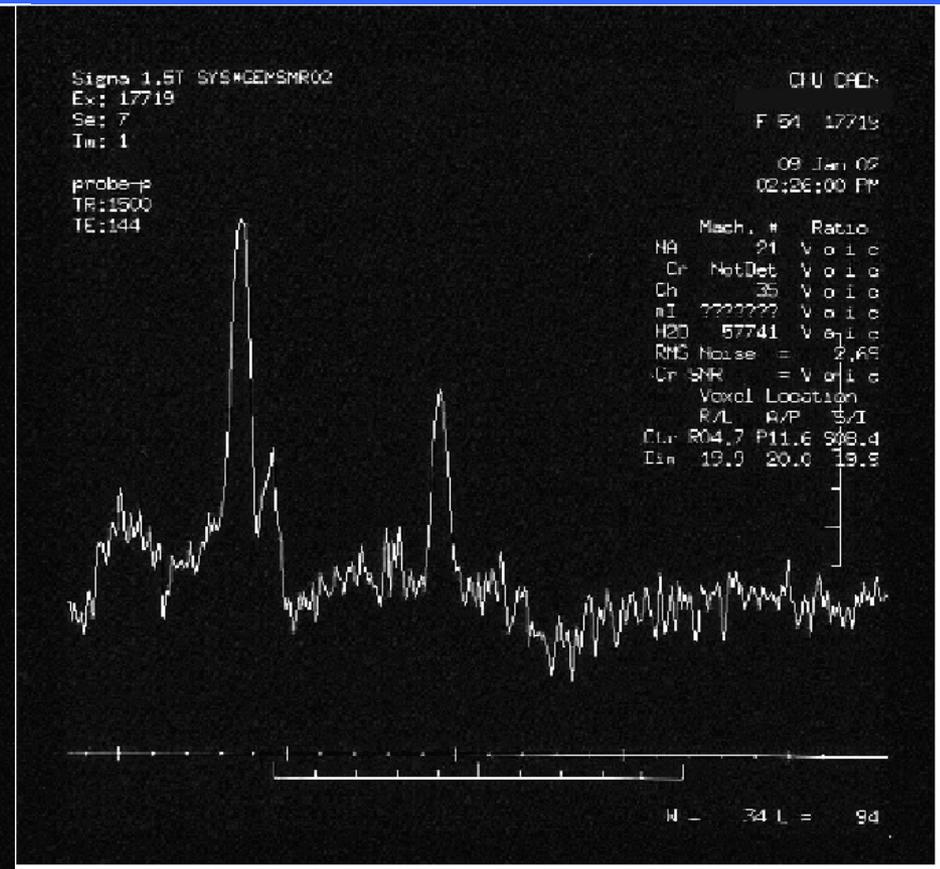
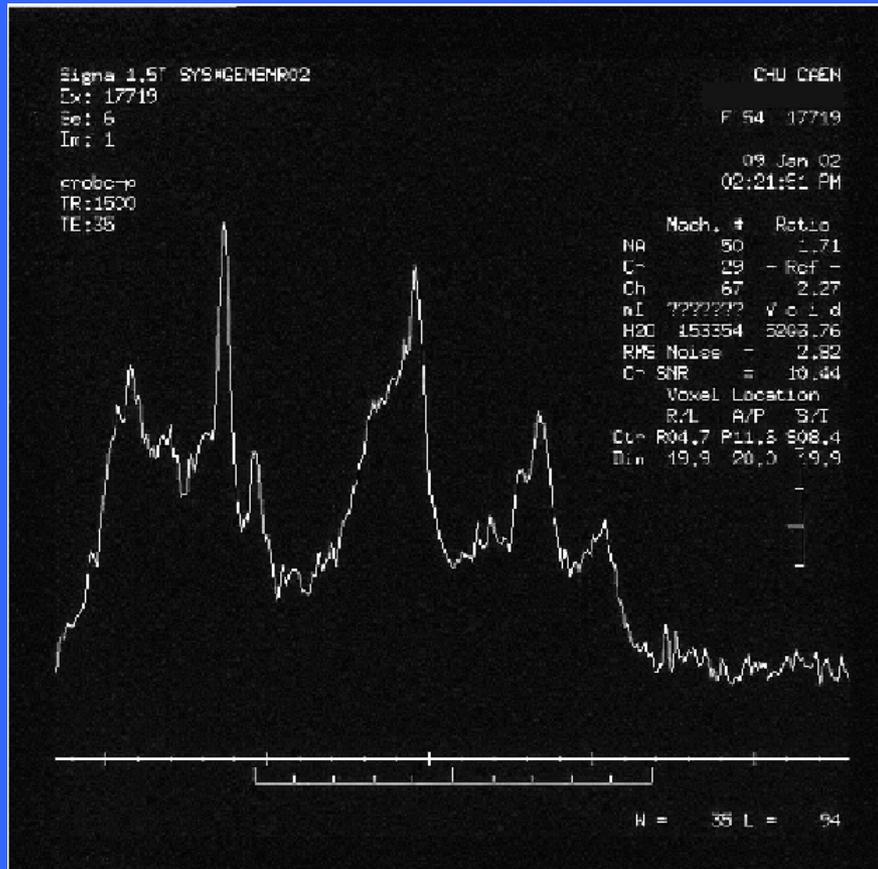
Matériels et Méthodes

- 55 patients tous biopsés et traités par protocole STUPP avec Temodal et radiothérapie furent étudiés à 1.5T et à 3T (GEMS) (de Janv 2012 à Fevrier 2015)
- 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 55 patients, la plupart bénéficièrent d'une chimiothérapie puis 36 d'une thérapie antiangiogénique et plus de 300 examens furent réalisés.

Matériels and Méthodes

• SRM : 1H, simple volume 1.5 T (GEMS):

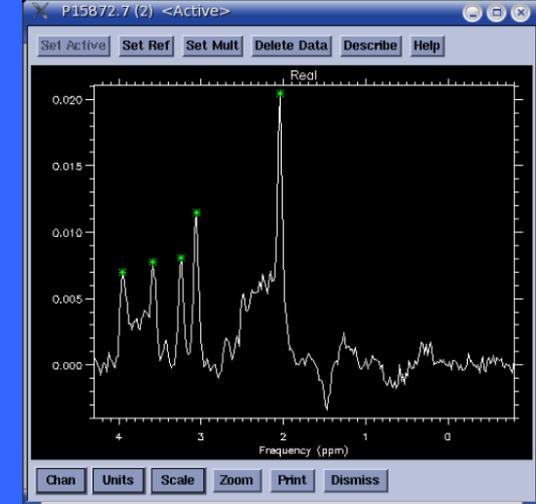
- 6 à 12 cm³ sur la partie la plus agressive et le côté controlatéral;
- PRESS avec TEs multiples (35 (à gauche), 144 (à droite), 288, 432ms).



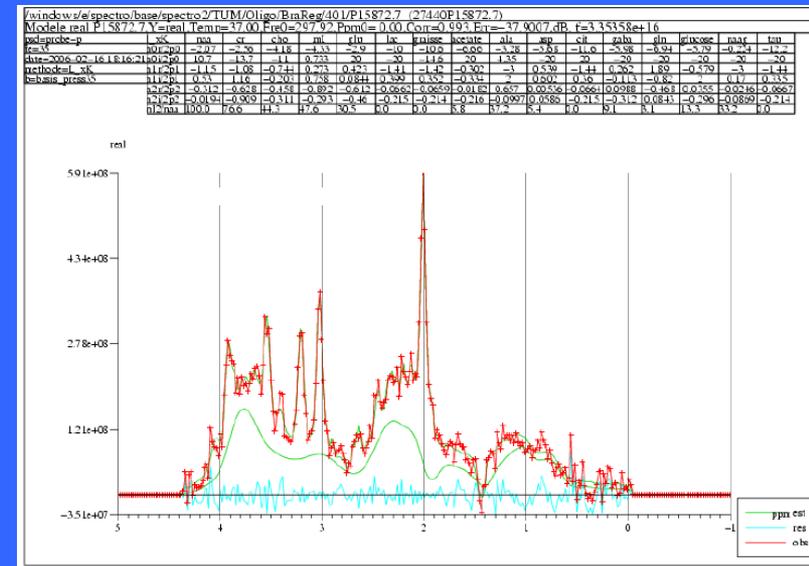
Matériels et Méthodes

- Traitements des données : logiciel **SA/GE** et traitement automatique développé à l'IRM et l'université de Caen (**SCI-MRS-LAB** in Scilab INRIA-ENPC open source code) et séparation de sources et représentation parcimonieuse avec dictionnaire de connaissances a priori (Troyes; (Guo I3E-ICASSP 2009) calculant amplitudes, aires, ratios, et concentrations relatives.

- Analyse statistique : en cours des données spectroscopiques longitudinales (tous les 2 mois sur 30 mois). Etude de relations avec la clinique.



SA/GE

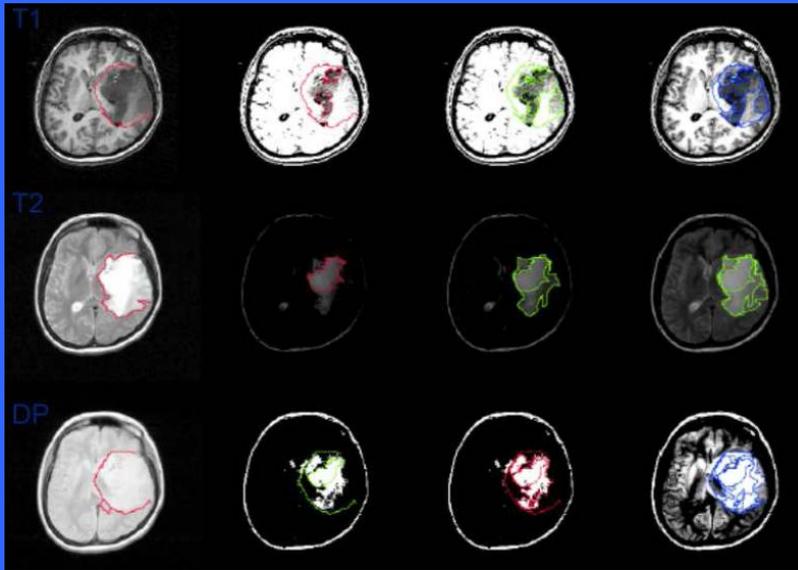


Exemple d' un spectre normal à TE 35 ms traité par :
SA/GE en haut et SCI-MRS-LAB en bas.

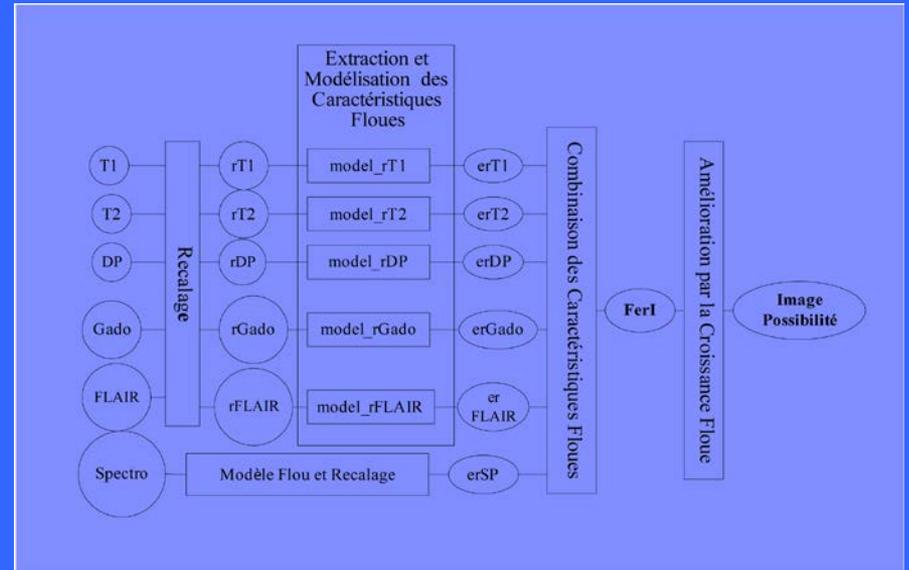
Résultats : Patients

- 32 patients sont décédés. 6 patients sont longs survivants (>22 mois).
- Dans l'évolution de 27 patients avec hyperperfusion celle-ci disparaît dans 16 cas mais la prolifération reste importante dans 8 cas/14 et le lactate dans 9 cas/14 sous antiangiogéniques.

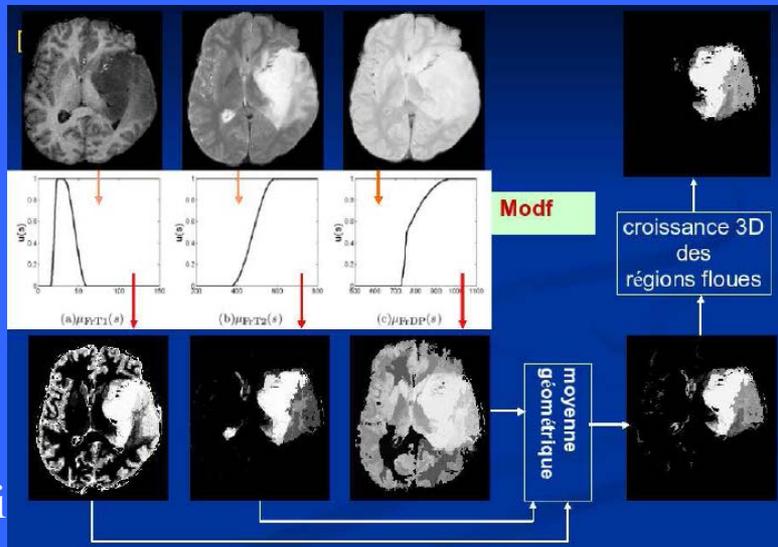
Résultats : segmentation IRM



Segmentation manuelle



Etapes principales de segmentation
Dou IVC et Neurocomputing 2007



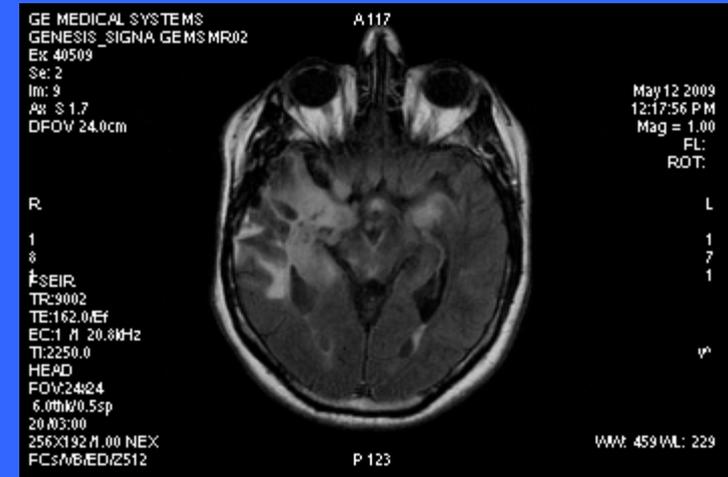
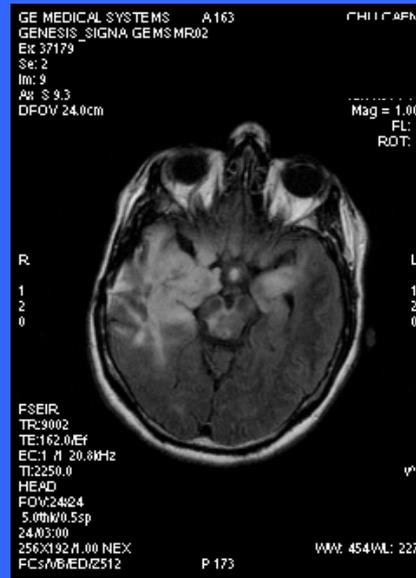
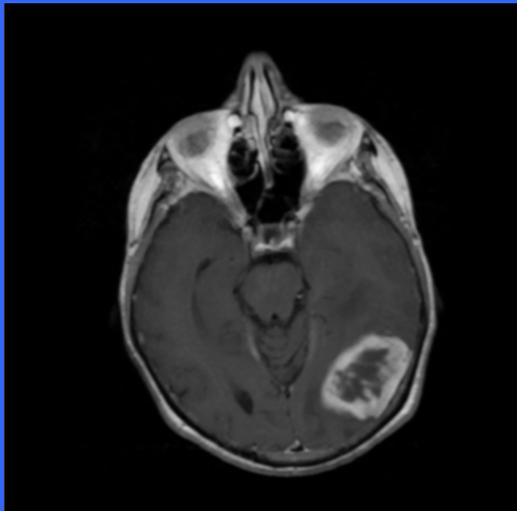
SFNR 9 avri

Segmentation, Classification et
Fusion d'un oligodendroglome

JM Constans

Résultats : segmentation IRM

- Filtres, Masques et contours actifs + classification par SVM:
Facile pour nécrose et prise de contraste:

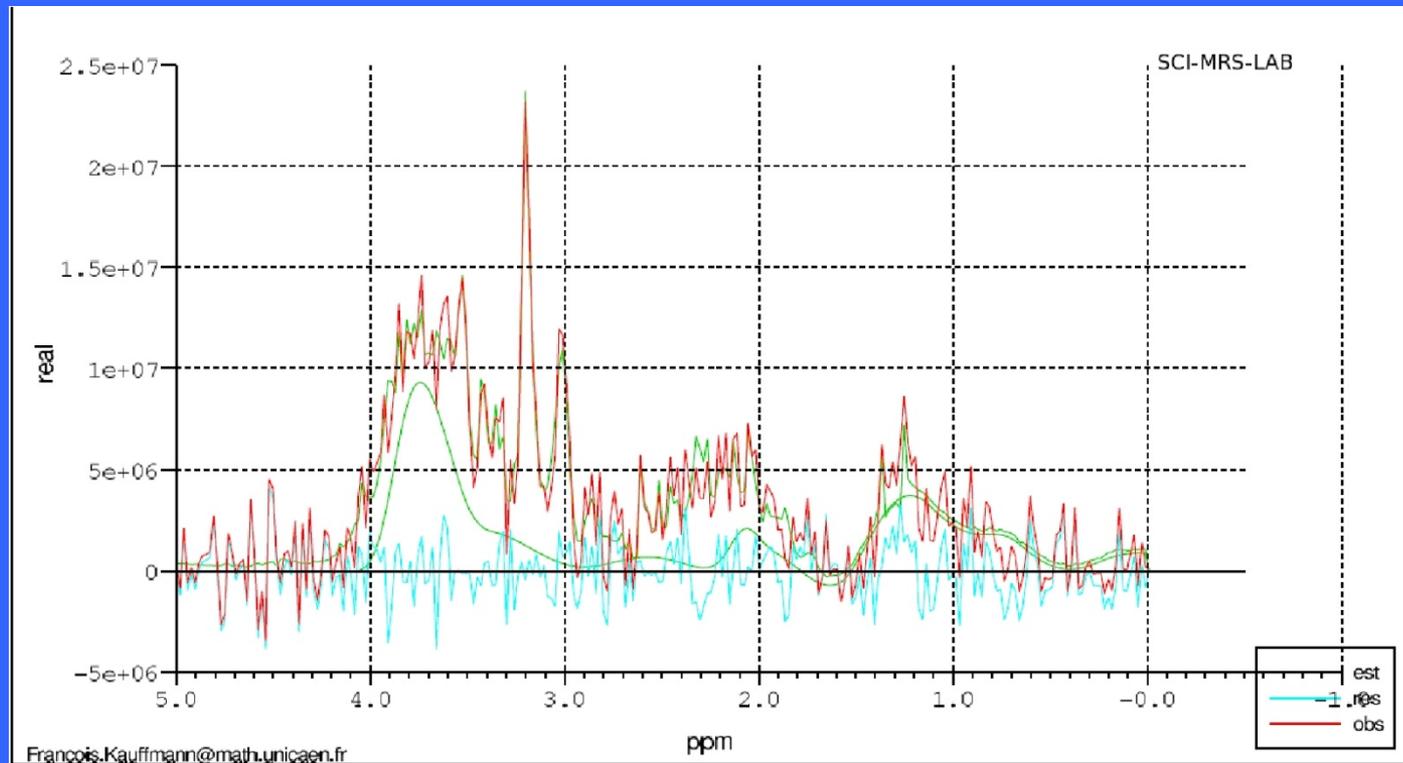


Plus difficile pour les variations d' extension FLAIR et parfois en diffusion.

Résultats: de segmentation IRM

- La **prise de contraste tardive** doit être prise en compte.
- Les études quantitative en IRM avec une segmentation multi-spectrale et une classification tissulaire sont en cours.
- Les volumes tumoraux traités **changent entre deux examens IRM** comme les **profils et ratios spectroscopiques changent**: augmentation du NAA/Cr et diminution du cho/Cr.
- **SRM** peut être **plus sensible et plus précoce que l'IRM** et dans certains cas peut être prédictive de l'aggravation.

Résultats: Spectroscopie

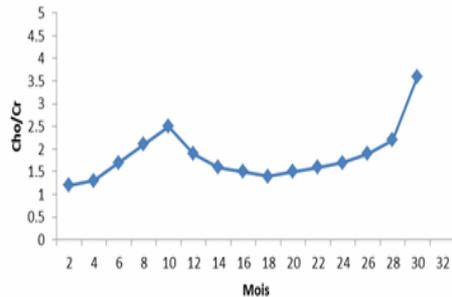


Exemple de variation spectrale de glioblastome dans la région la plus agressive

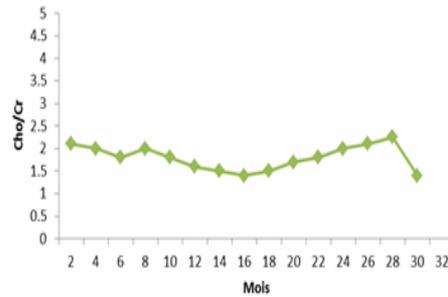
- métabolites composant la résonance de Cho (glycerophosphocholine (GPC) et phosphocholine (PC) à 3.22 ppm) élevés : prolifération. Lactate (at 1.33 ppm) : glycolyse. ml/Cr élevé: gliose. NAA/Cr (NAA à 2.02 ppm et Cr à 3.03 ppm) diminué : infiltration.
- Le signal initial est en rouge, la modélisation par SCI-MRS-LAB, en vert, la ligne de base en vert et les résidus en bleu.

Analyse du suivi Cho/Cr : sur 30 mois: poussées de prolifération

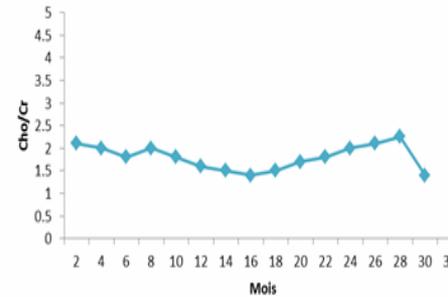
Patient 1



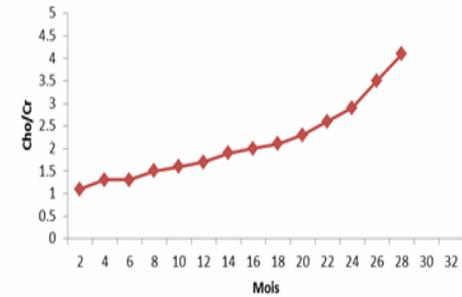
Patient 2



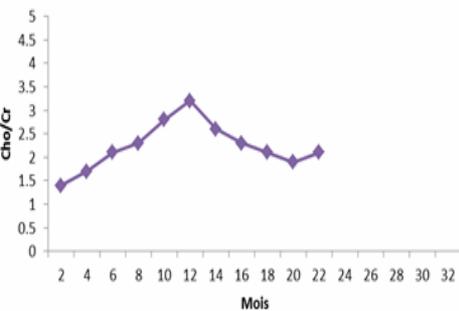
Patient 3



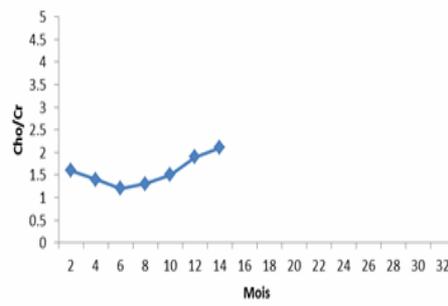
Patient 4



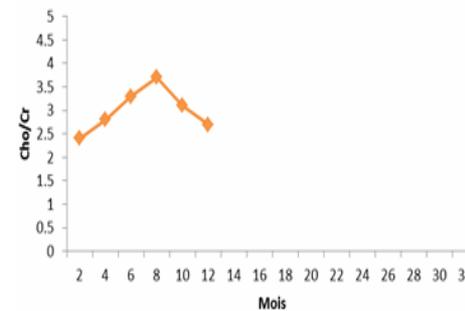
Patient 5



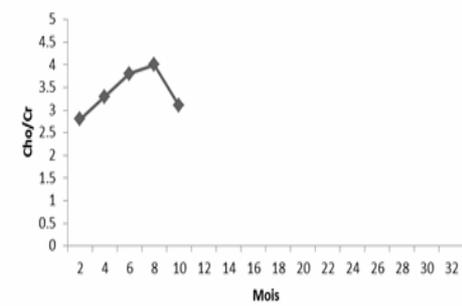
Patient 6



Patient 7



Patient 8



Résultats

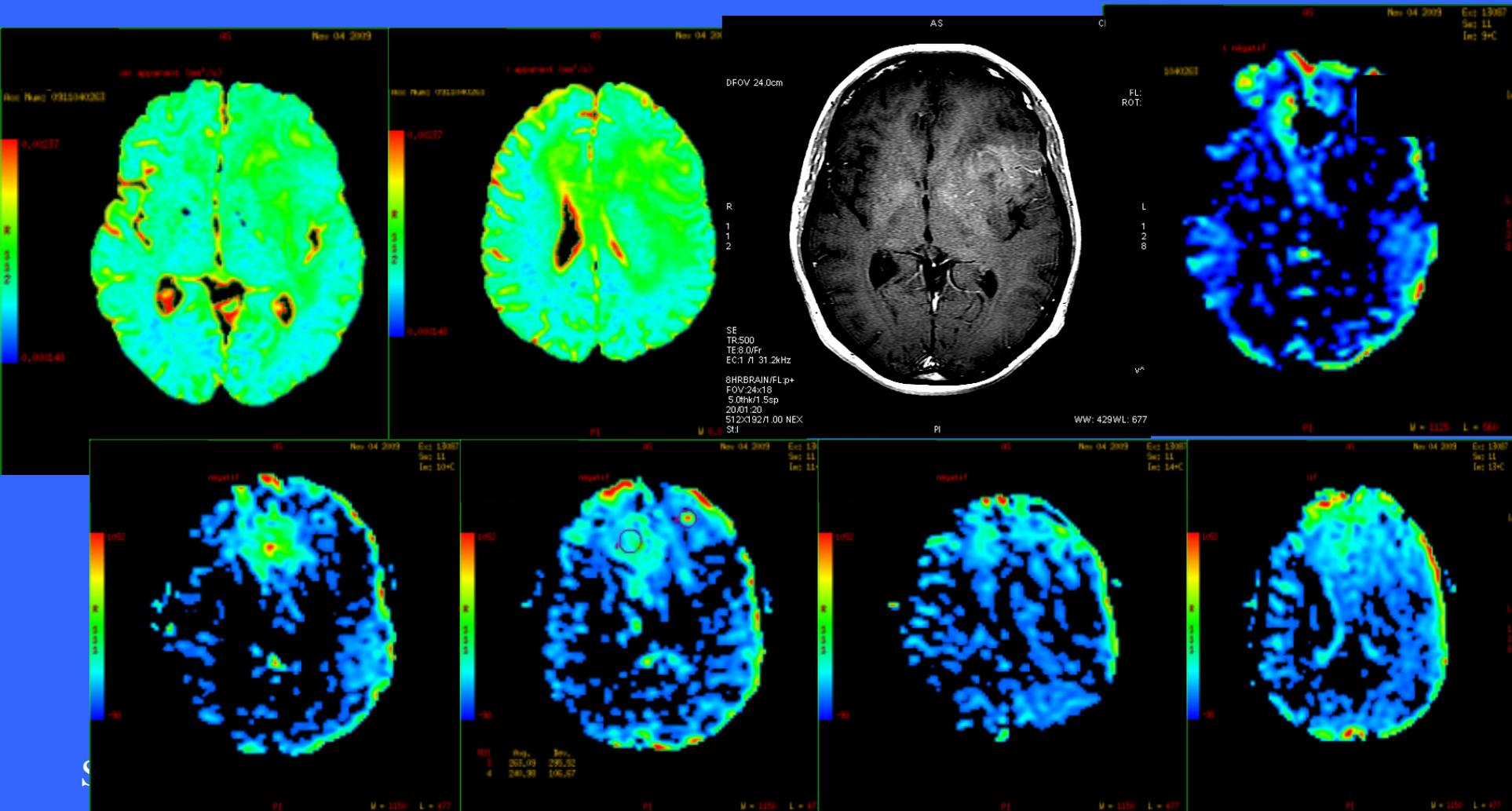
Glutamine:

Augmentée initialement dans 38 cas sur 55

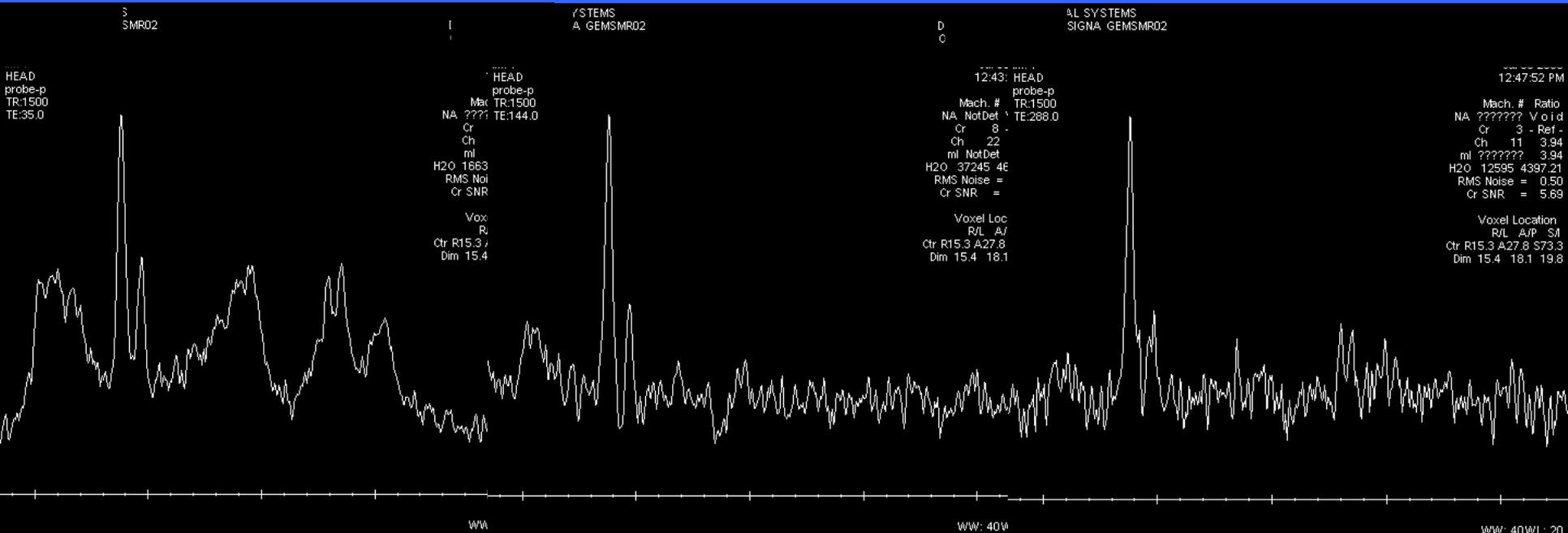
- En suivi: dans 46 cas sur 55
- Tendence à diminuer sous traitement
- Toute augmentation est suspecte d'un changement métabolique

Les changements spectroscopiques et métaboliques souvent apparaissent **bien avant la détérioration clinique** et parfois avant l'amélioration.

Mais persistance d'un ADC augmenté



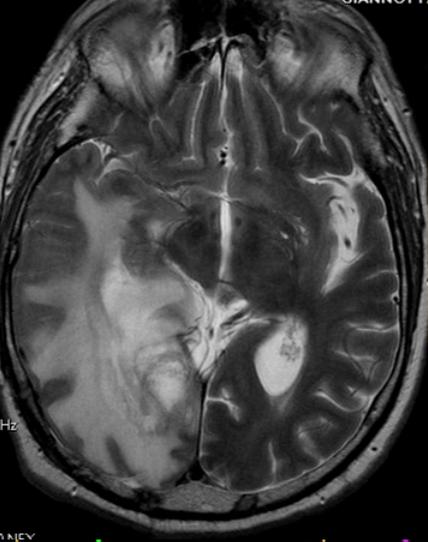
Et persistance d'un métabolisme glycolitique (lactate à 1,27-1,33 ppm) puis d'une prolifération (Choline à 3,2 ppm) augmentée



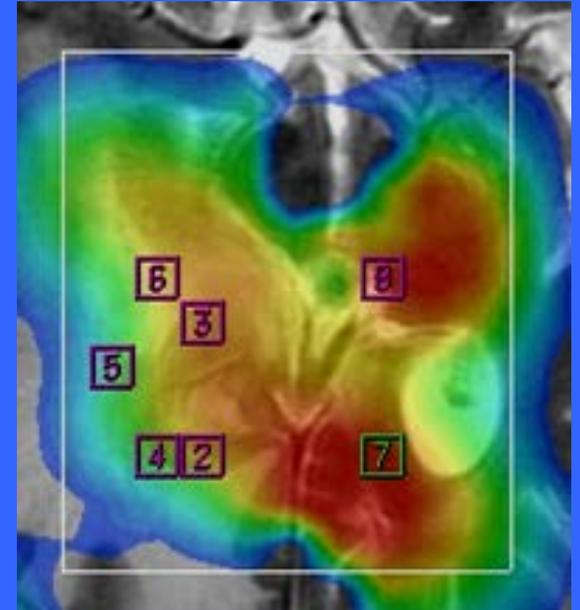
DISCUSSION-PERSPECTIVES

- Imagerie spectroscopique
- Etudes des profils tumoraux
 - Multimodalité
 - Prédicativité

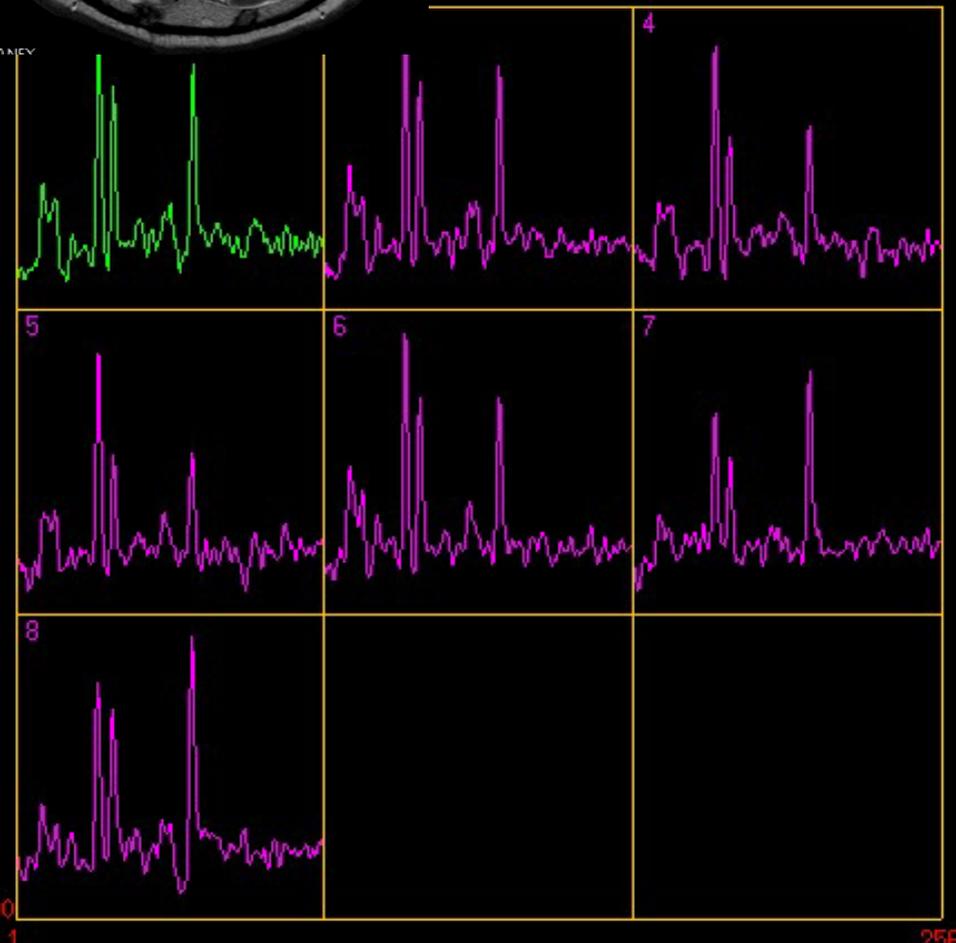
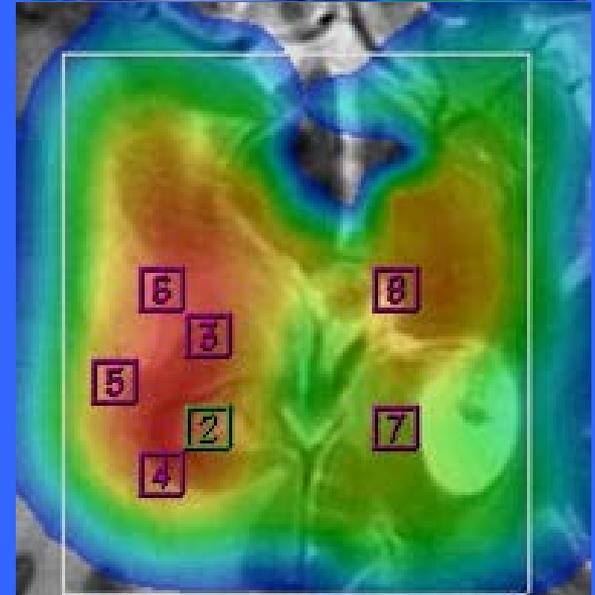
Detectabilité de Recurrence Tumorale de petite taille



NAA

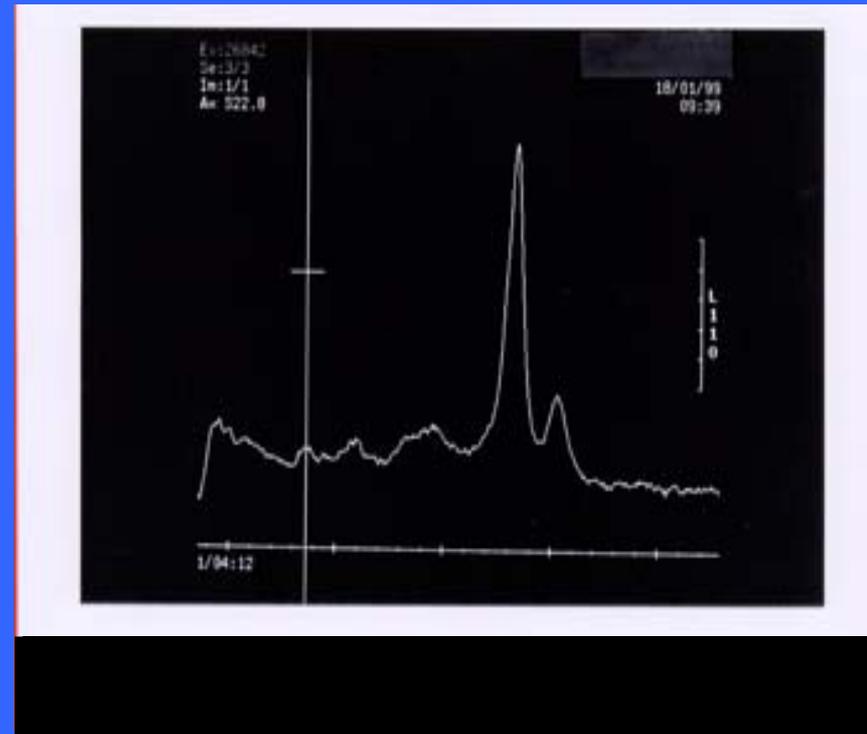
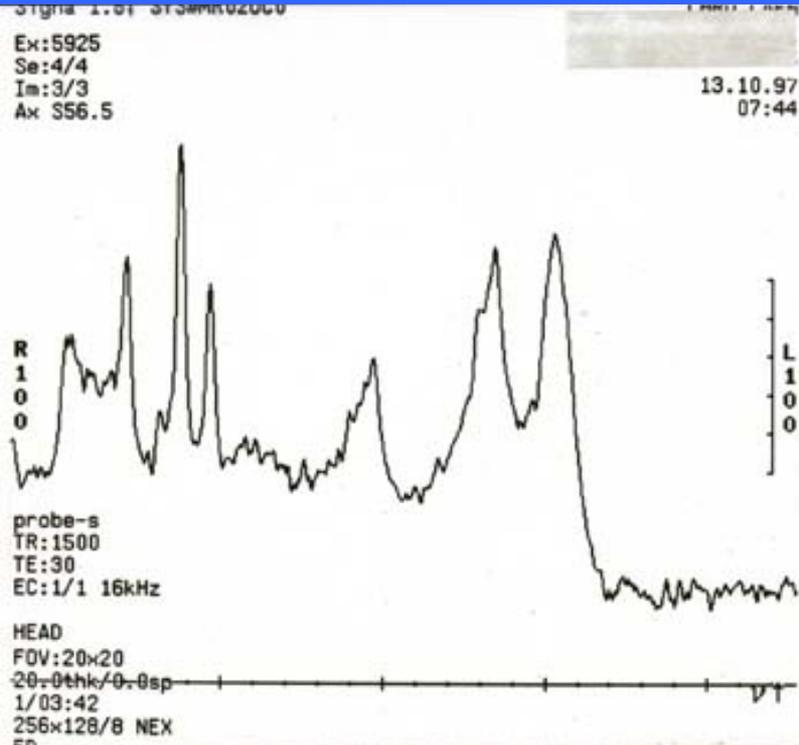


Cho



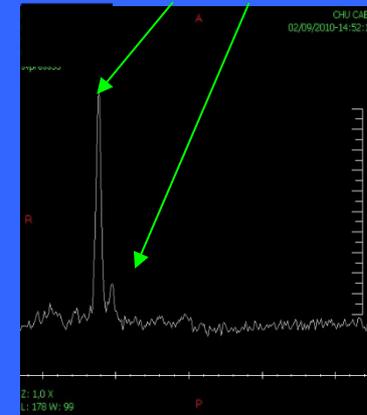
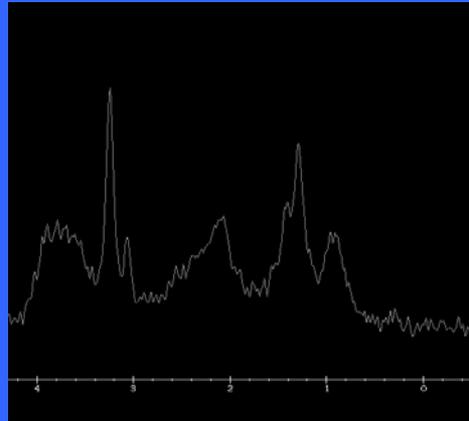
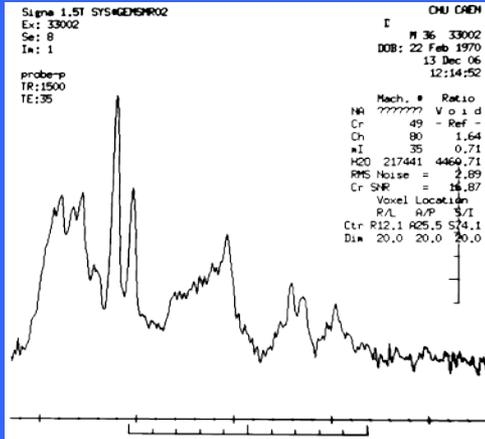
Etudes de profils tumoraux:

Chaque variation spectrale (en SRM proton) doit être étudiée: exemple: **nécrose** avec plus de lactate à 1,27-1,33 ppm (spectre de droite) ou plus de lipides à 0,9-1,3 ppm (spectre de gauche).

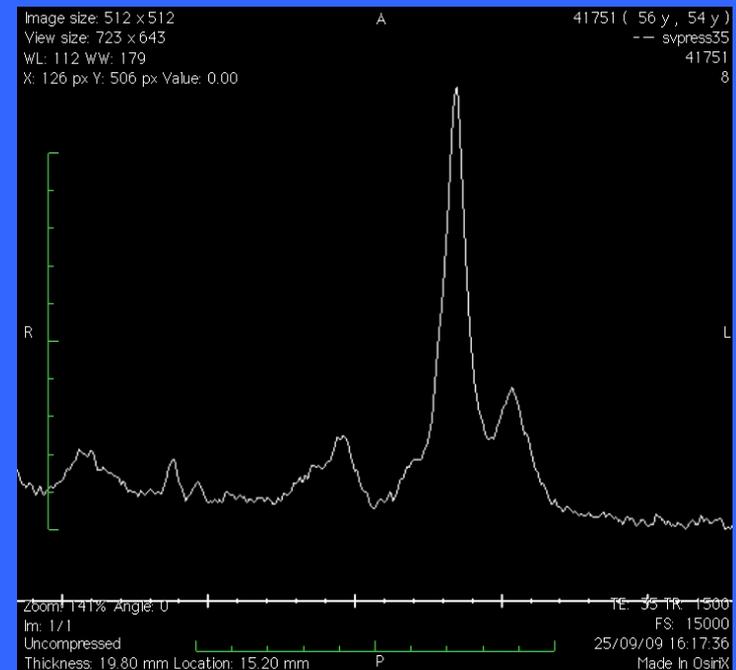
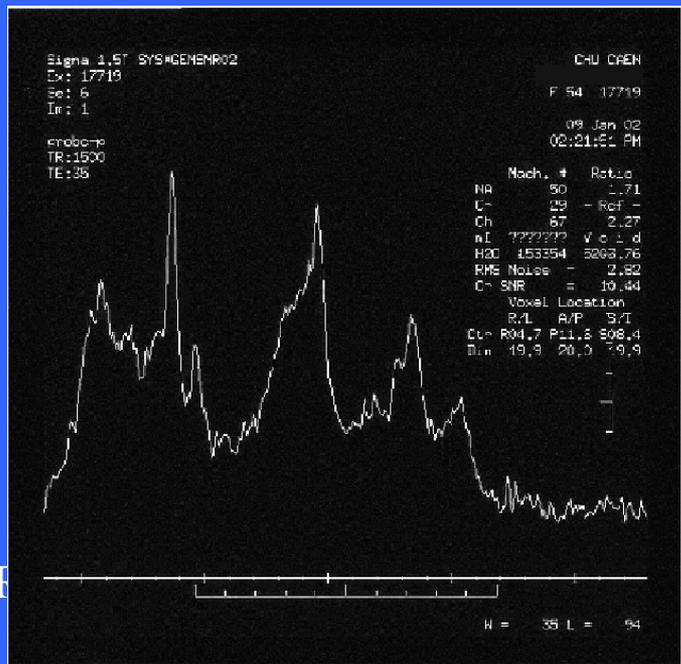


- Pourquoi de telles différences:

- dans les tumeurs de : prolifération (PC et GPC)



- de phospholipides de nécrose? (type d'Ac Gras)



Intérêt des méthodes spectroscopiques In vitro

Techniques non destructives qui permettent:

■ Analyse non invasive

■ Analyse moléculaire directe multi noyaux et en 2D fréquentiel

Modèle HRMAS ou CPMAS

de biopsies : UMR 6022,

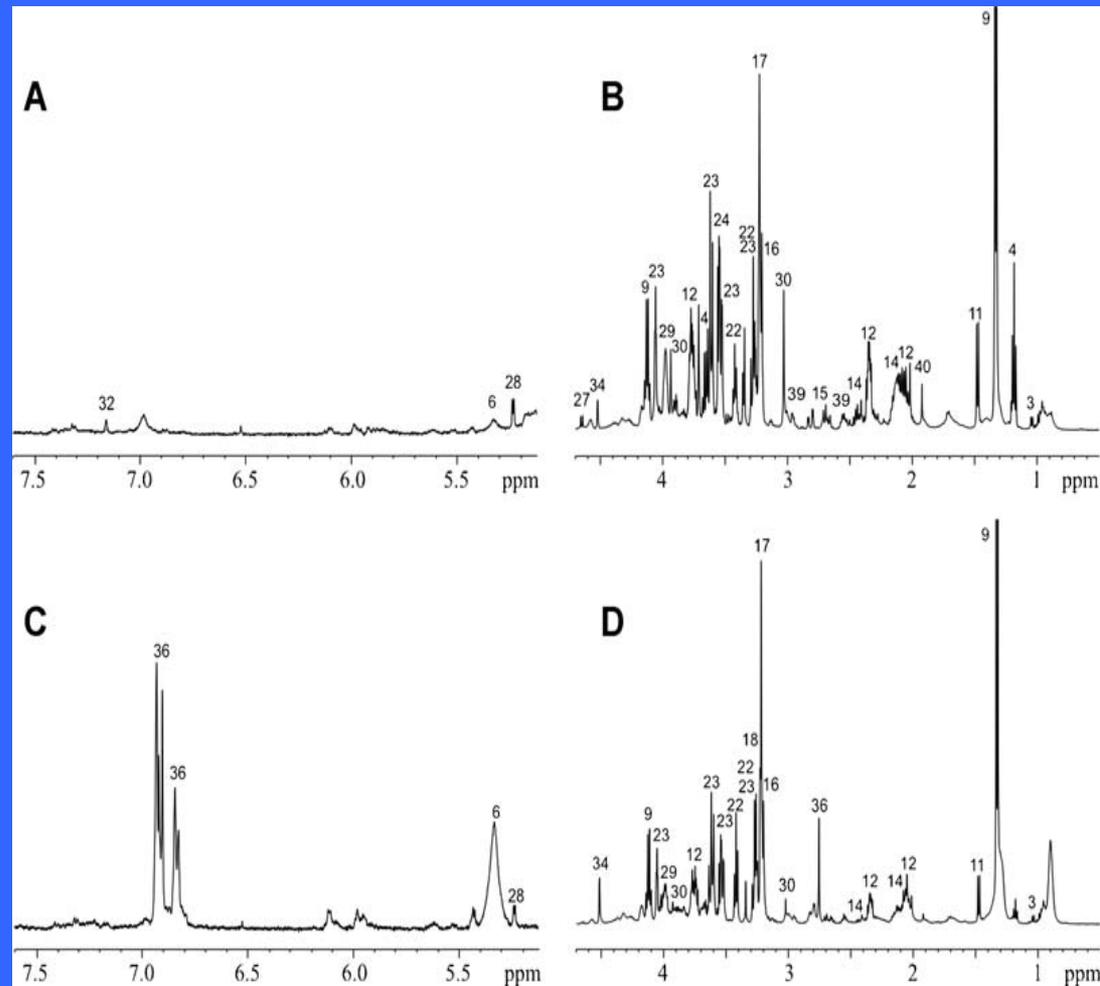
Catherine SARAZIN

Caractérisation moléculaire des structures tissulaires

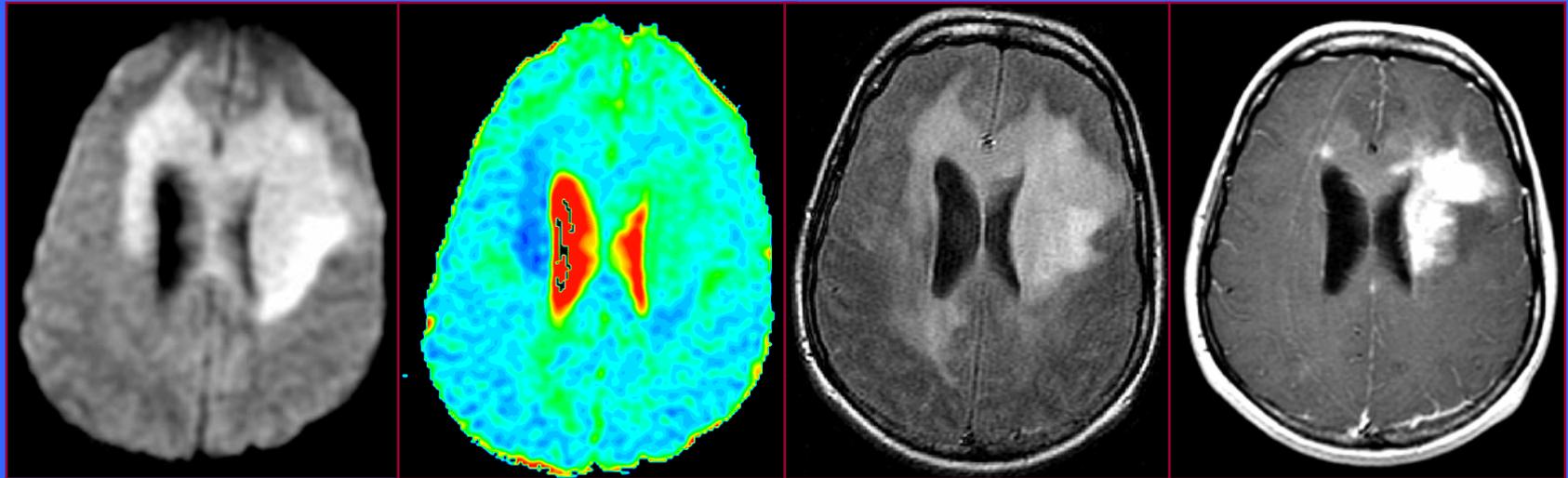


Identification et suivi de molécules

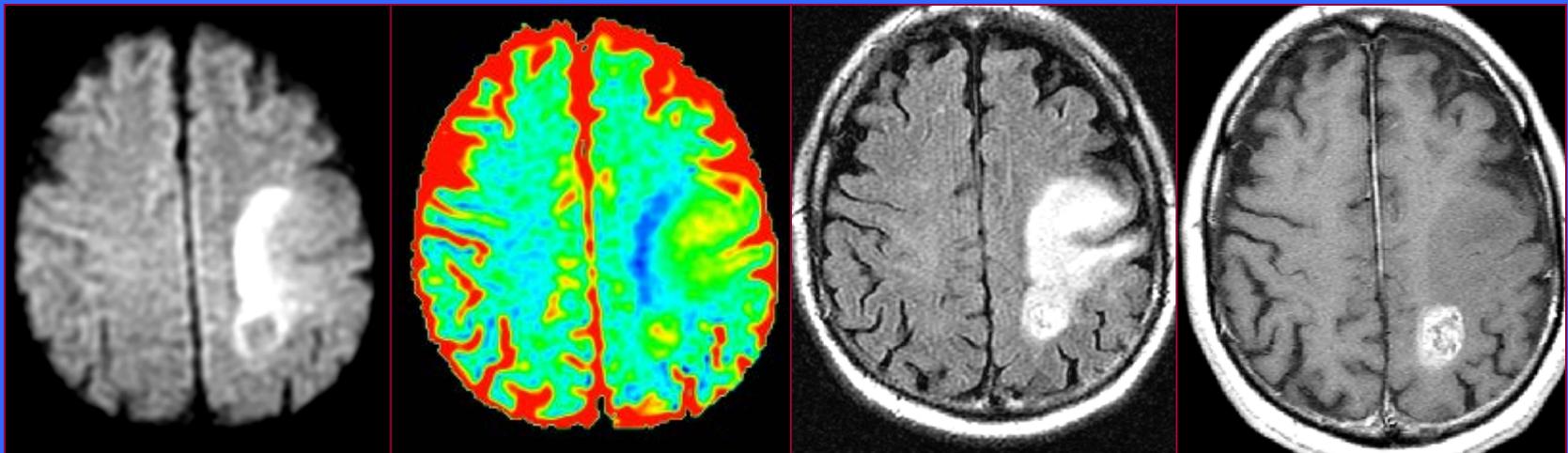
Mise en évidence des changements structuraux



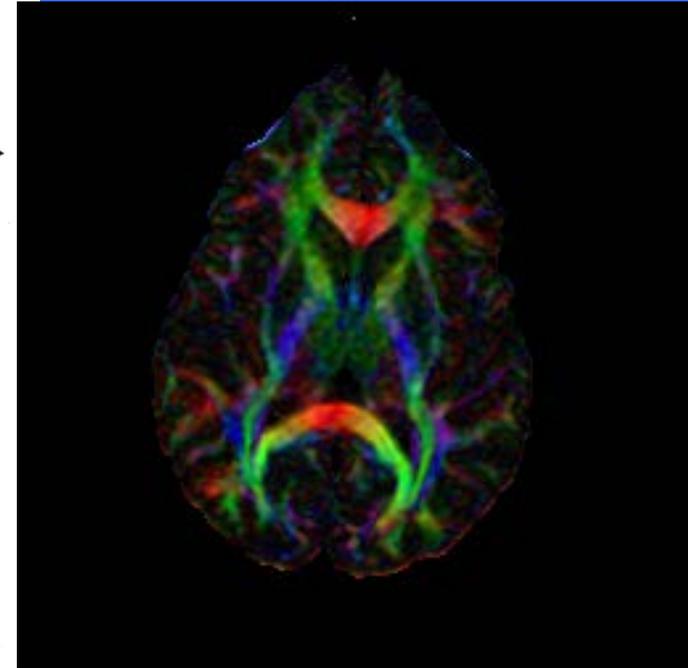
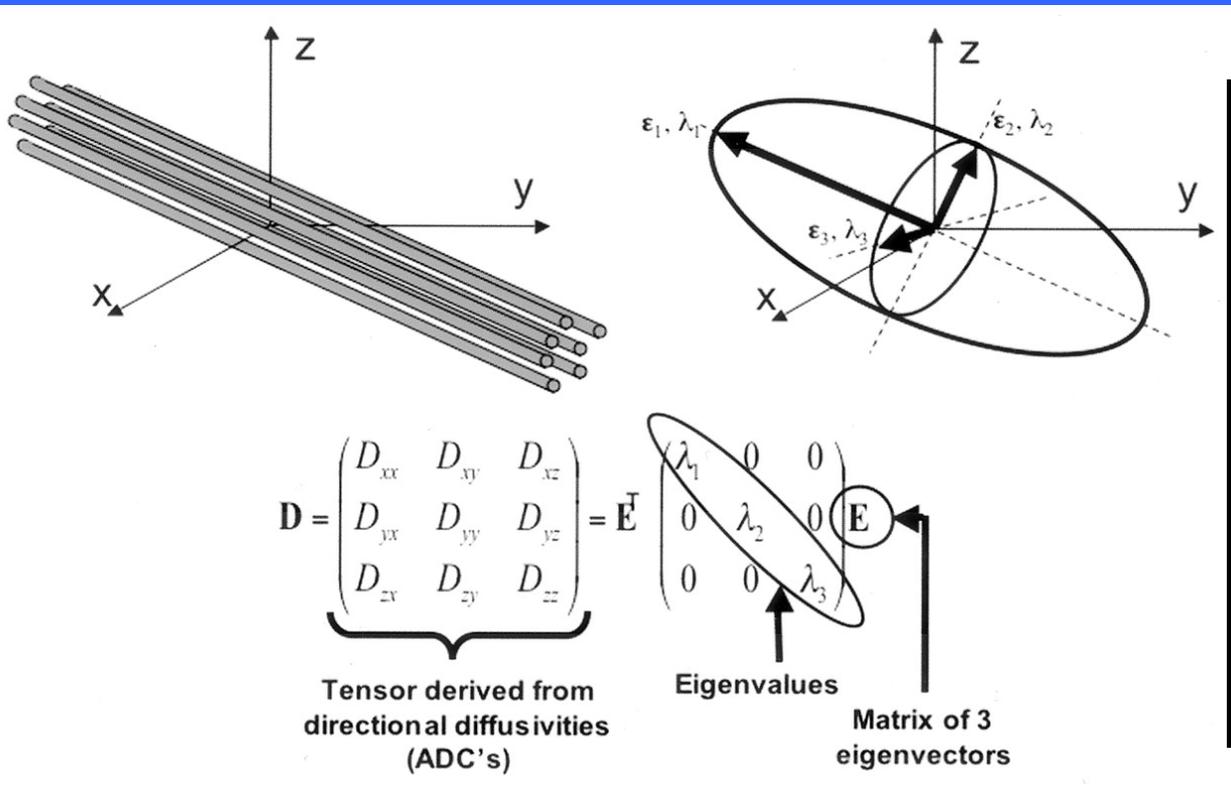
Variabilité de l'ADC au sein d'une même tumeur



Gliomatose

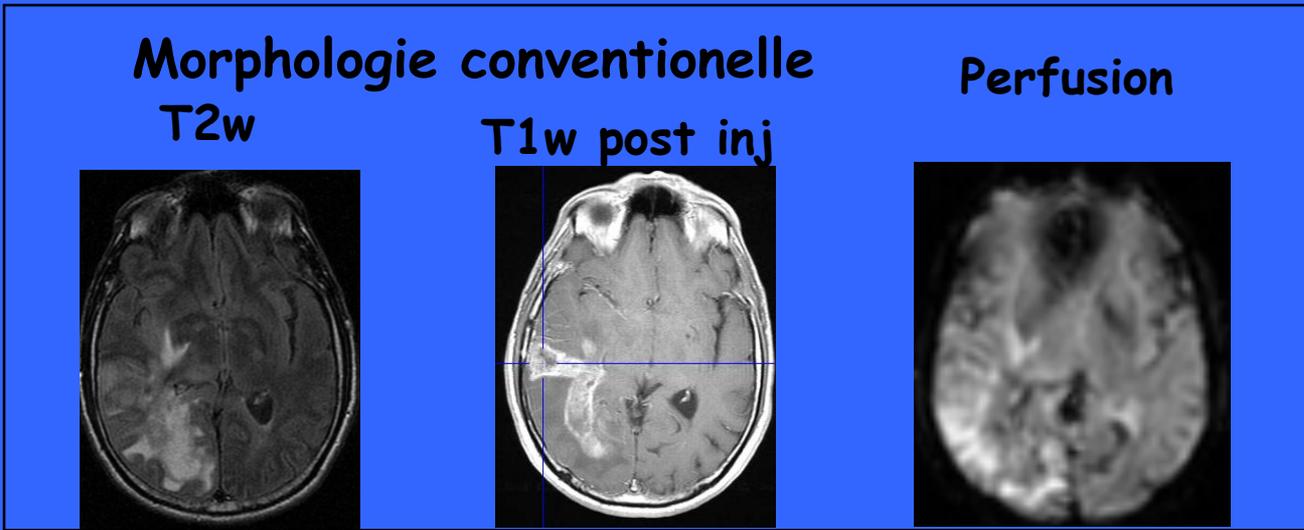


Tenseurs de diffusion



- Etudes en cours de relations entre FA, perfusion et SRM compliquées dans le temps (par ex lactate, ADC et prolifération)

Etude de prolifération chez l'homme

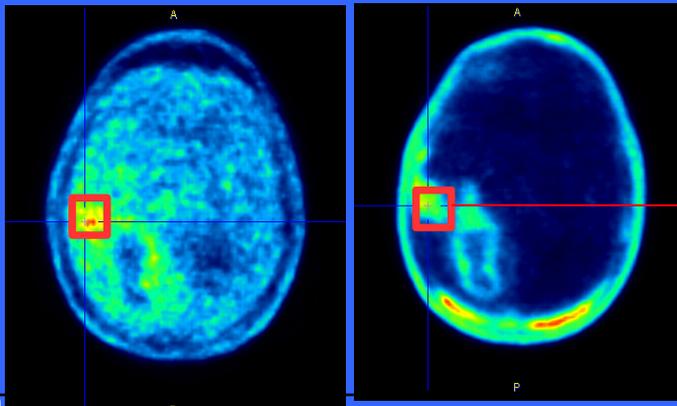


Metabolisme

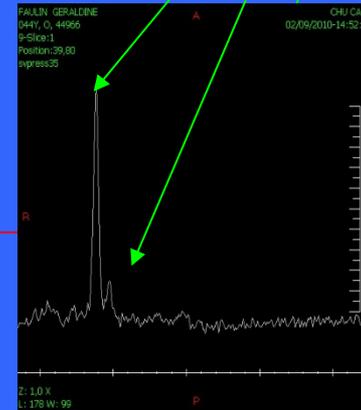
Prolifération en TEP

11C-Met

18F-Flt



Prolifération en SRM: Cho / Cr



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**.

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.
- Peut 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.

Discussion-Conclusion :

- Multimodalité: développement et évaluation:
 - **different** groupes **pronostiques**
 - Relation imagerie, biologie et neuropathologie avec modèles animaux et cellulaires
 - plateformes **Multicentriques**
 - Fusion des différentes informations de données multiples longitudinales et multimodales
- **Data mining**: valeurs aberrantes, manquantes transposition de matrices, règles de classification (collaboration GREYCQ) et analyses statistiques.

Remerciements et Collaborations

- LMNO-Caen
- CRESTIC-Troyes
- GREYCQ-Caen
- CIC-IT - Nancy
- Tsinghua University-Pekin
- CERVoxy-CINAPS-Cycéron-Caen
- LTSI-Rennes
- Autres...

MERCI