

Imagerie des atteintes neurologiques tumorales des hémopathies

S Grand,

A Attye, A Kastler, O Heck, A Krainik

Clinique Universitaire de neuroradiologie et IRM

Centre Hospitalier et Universitaire des Alpes

Lymphomes cérébraux

- Tumeur maligne potentiellement curable
- Chimio et radiothérapie
- Biopsie : tumeur ferme, friable
 - Grandes cellules de type B > 90 % des cas
 - Mitoses nombreuses
 - Index de prolifération élevé 80 à 100%

Lymphomes cérébraux

- Secondaires à une atteinte systémique
 - 3 à 27 % d'atteintes du SNC
 - Atteintes intracérébrales : 1/3
 - Atteintes méningées : 2/3
 - Céphalées (HIC)
 - *Localisations multiples, de petite taille*
- Primitifs
 - Parenchyme cérébral +++
 - Méninges
 - Moelle épinière
 - Œil
 - Pas d'atteinte systémique
 - *Lésion unique, de grande taille*

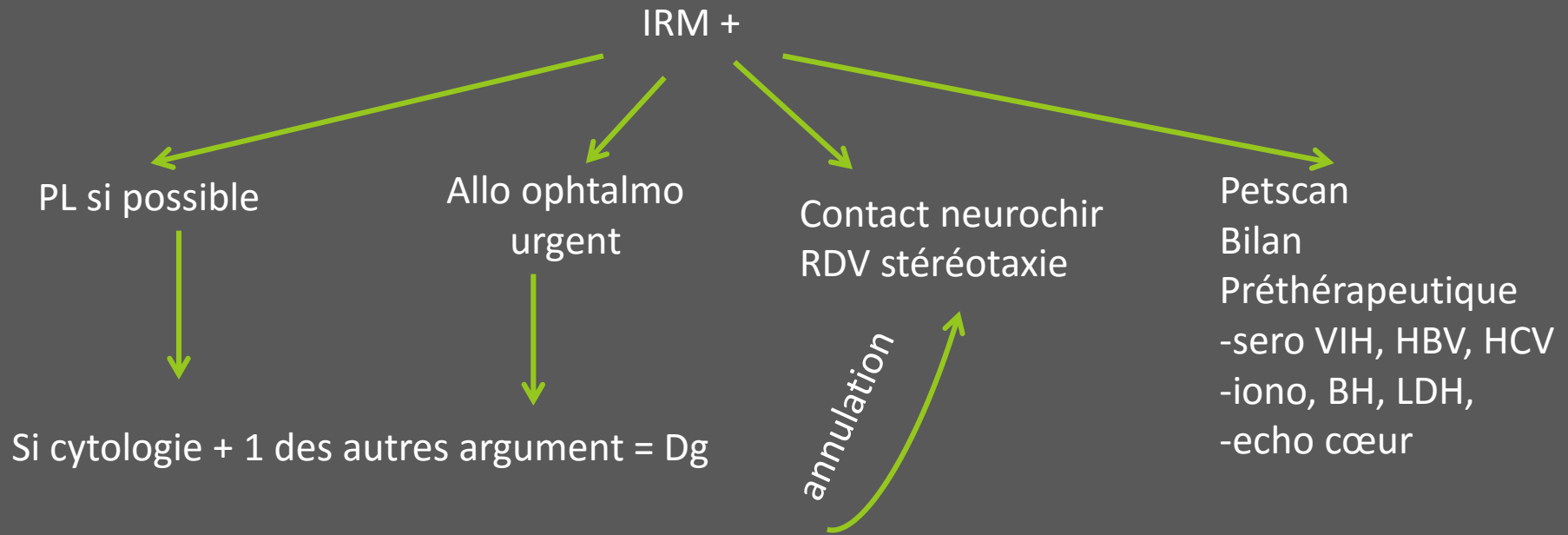
Pas de différenciation possible par Imagerie seule

Lymphomes primitifs du SNC

- Décrit par Bayley en 1929
- Atteinte lymphomateuse du SNC avec absence d'autre localisation
- Incidence croissante : 1 à 5 % des T. primitives du SNC
 - Croissante chez l'immuno-compétent
 - Décroissante chez l'immuno-déprimé (VIH)
avant antiviraux : 2 à 12 % des pts VIH + développaient un lymphome cérébral
- Sex ratio : M/F = 3/2
- Age moyen :
 - 60 à 70 ans
 - Déficit immunitaire
 - Immunodéficiences héréditaires : 50 à 60 ans
 - transplantés : 37 ans
 - VIH + : 39 ans
- Epstein Barr Virus

Confirmation cellulaire obligatoire

Certitude avant engagement de traitements toxiques



Histologie: anatomopathologie et pheno par immunohistochimie

Cytologie sur frottis (biopsie – ponction)

Immunophénotypage en suspension par cytométrie de flux

Cytogénétique: caryotype/FISH***

Biologie moléculaire: réarrangement BCR et TCR et mutation MYD88****

Biochimie: pour L oculaires et méninges: dosage Interleukines mesure rapport IL10/IL6

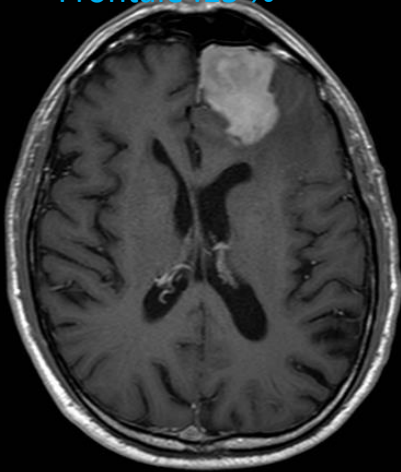
Clinique

- Déficit neurologique
- Troubles psychiatriques
- Hypertension intra crânienne
- Epilepsie (rare)
- Signes oculaires : uvéite

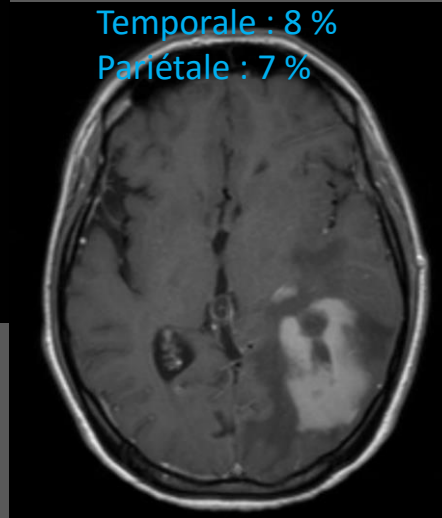
Localisation

- Lésion unique : 80%, de grande taille > 4 cm
- *Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Blustajn J, Chiras J. Eur Radiol. 2002*

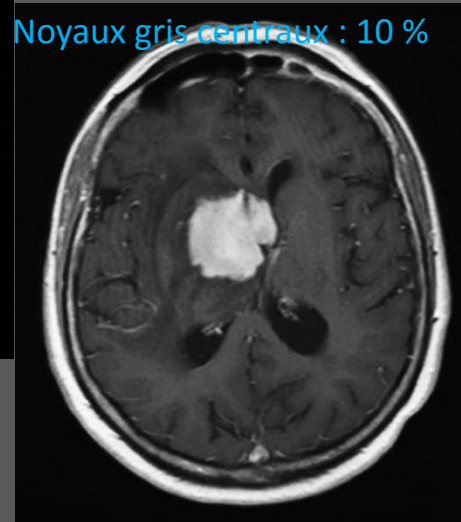
Frontale : 15 %



Temporale : 8 %
Pariétale : 7 %



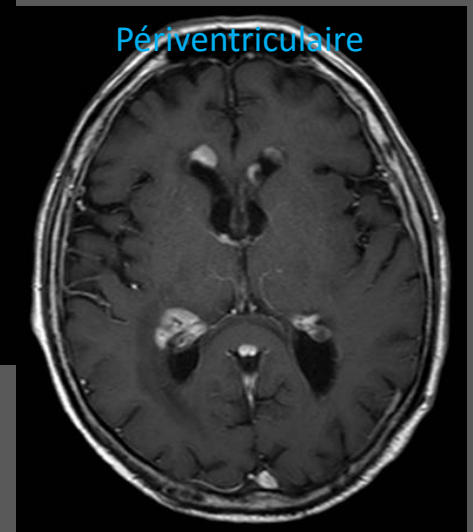
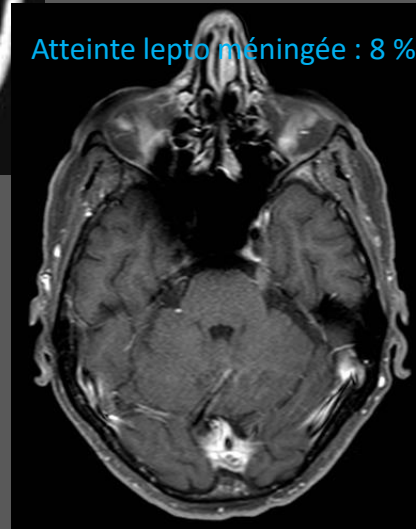
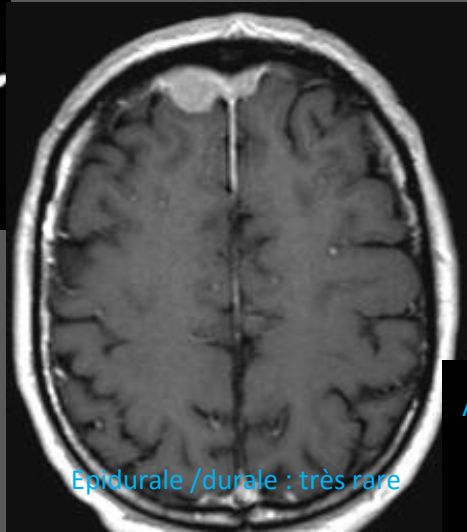
Noyaux gris centraux : 10 %



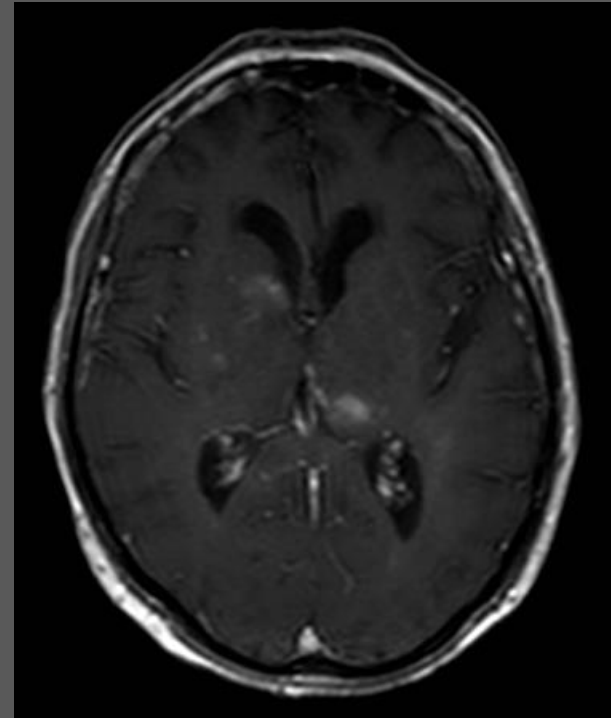
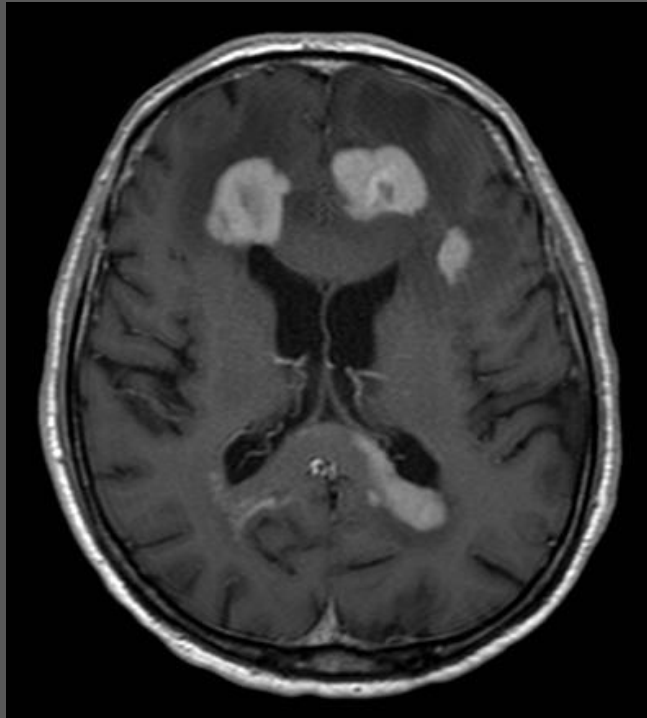
Corps calleux : 5 %



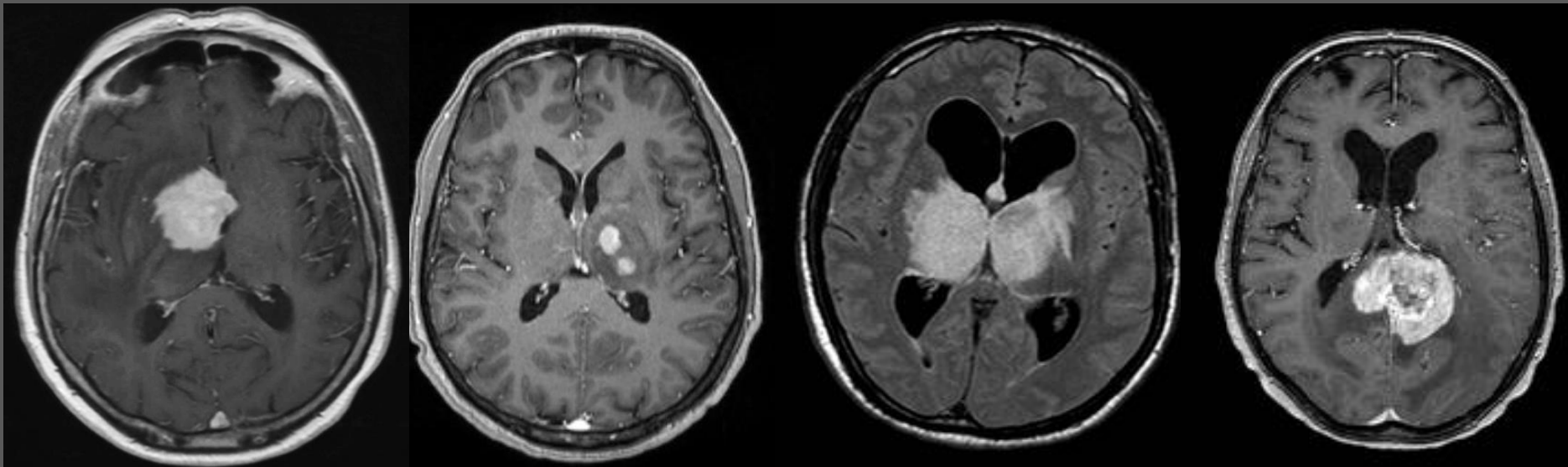
Localisation



- Lésions multiples
 - lymphomes cérébraux secondaires



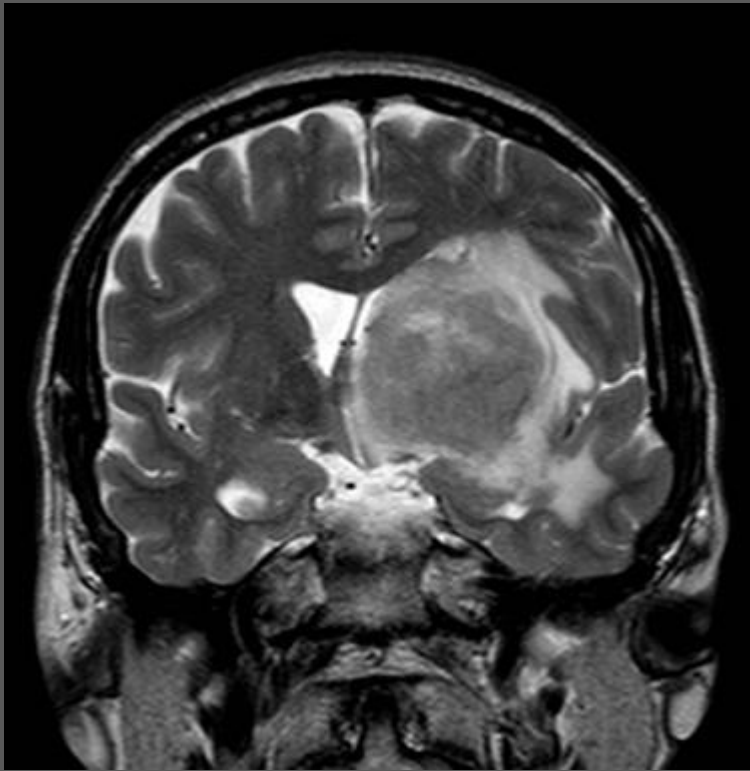
Localisations évocatrices



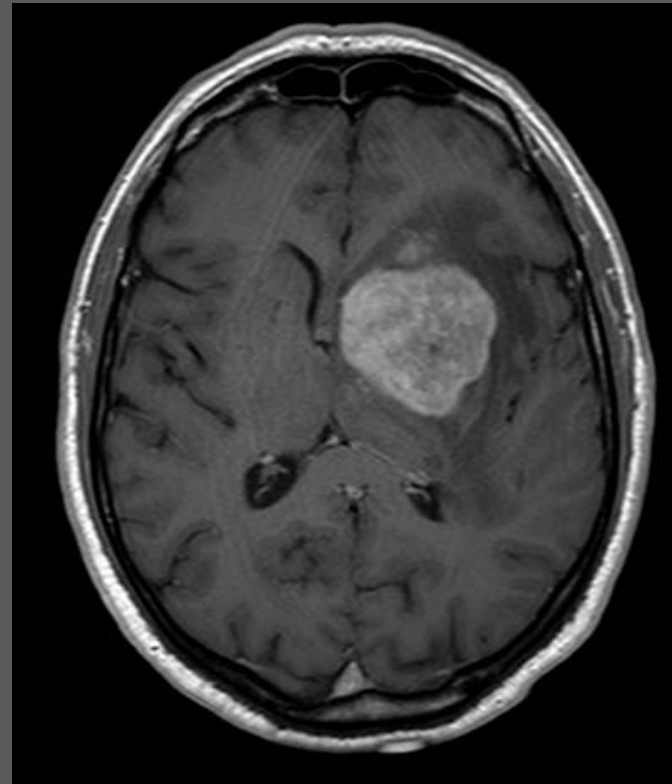
Noyaux gris centraux

Corps calleux

Tumeur homogène avec œdème péri lésionnel



hyperintensité T2 (42%) ou
iso intense (37%)



réhaussement important (92.5%)



MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation.

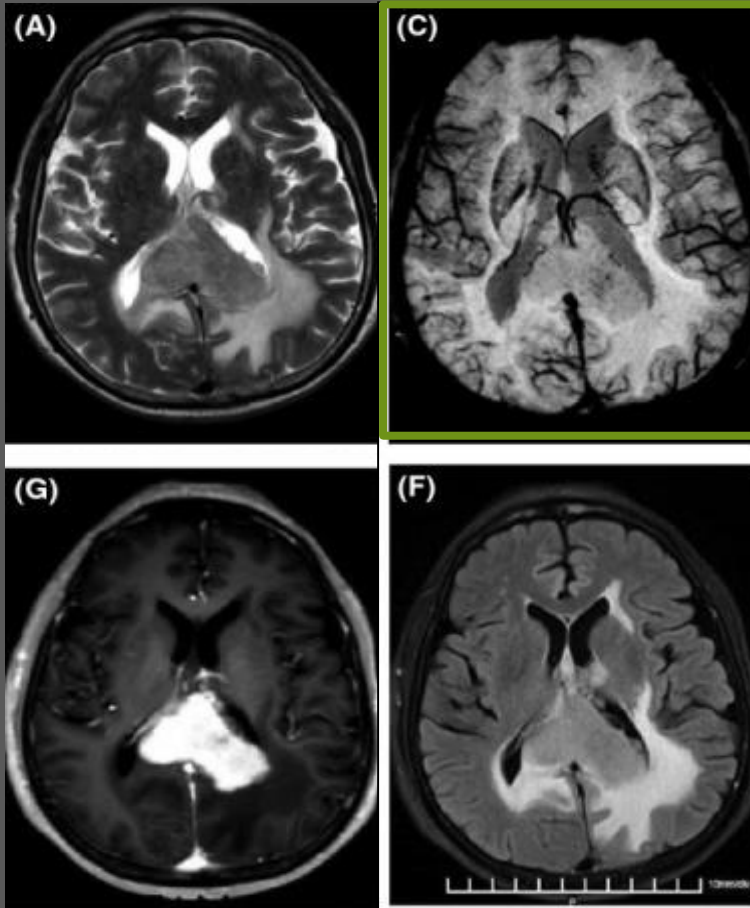
Bühring et al Neurology. 2001

Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Blustajn J, Chiras J. Eur Radiol. 2002

Tumeur homogène, non hémorragique

Imagerie de susceptibilité

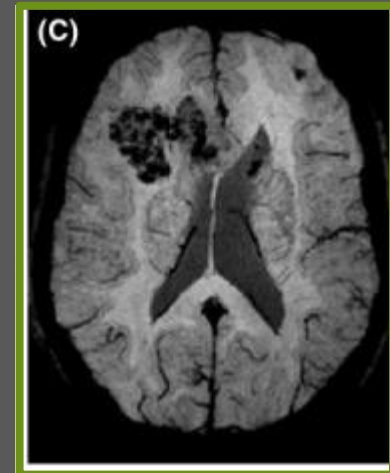
Lymphome : absence d'Intra Tumoral Susceptibility Signal



The intralesional hemorrhagic burden in PCNSLs and non-PCNSLs on SWI

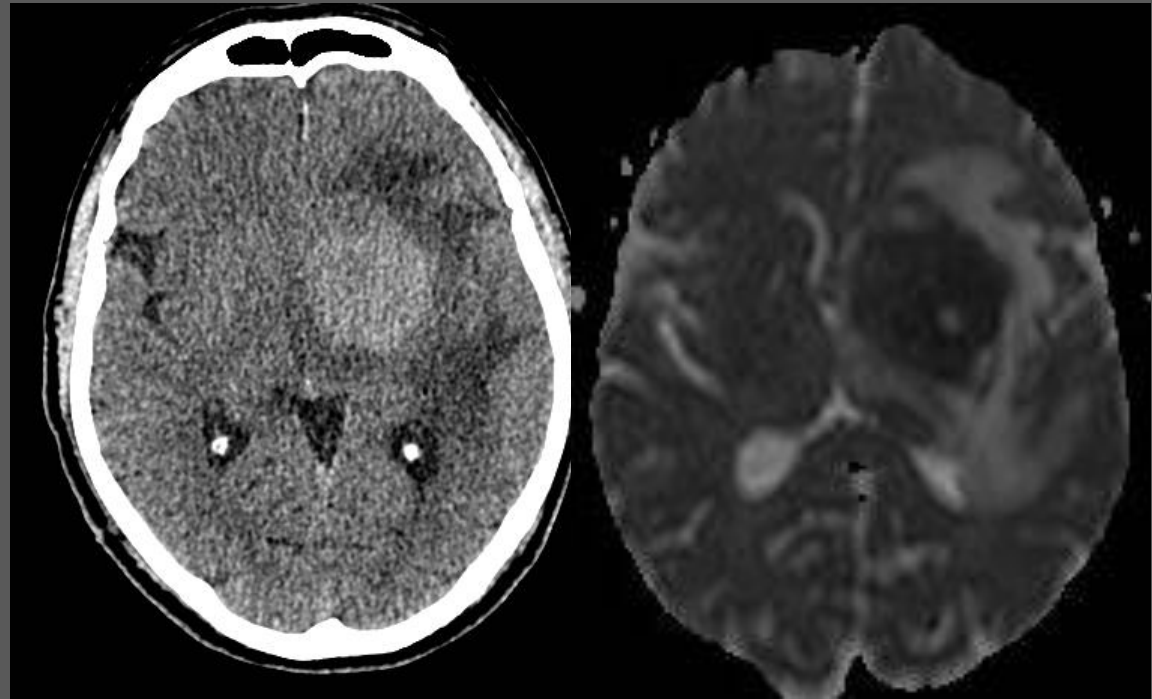
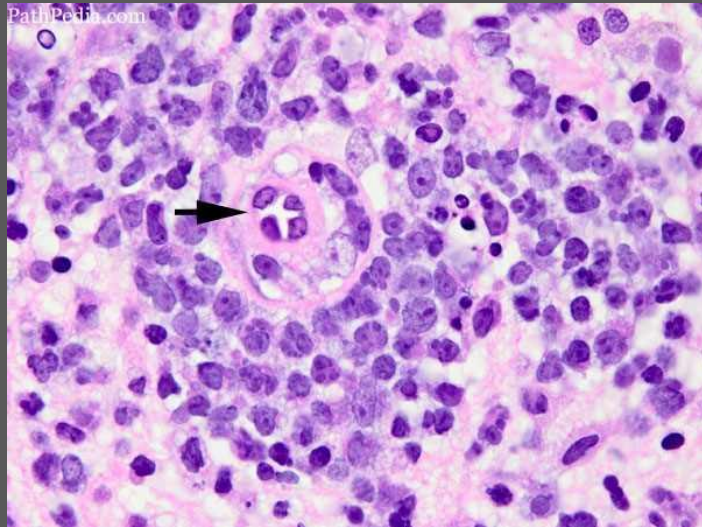
Grade of hemorrhage	PCNSLs	Non-PCNSLs	Total
0	16	10	26
1	7	42	49
2	0	19	19
3	0	10	10
Total	23	81	104

glioblastome



Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging Ding et al Brain Behav. 2014

Tumeur cellulaire



Iso / hyper-density (85.5%)

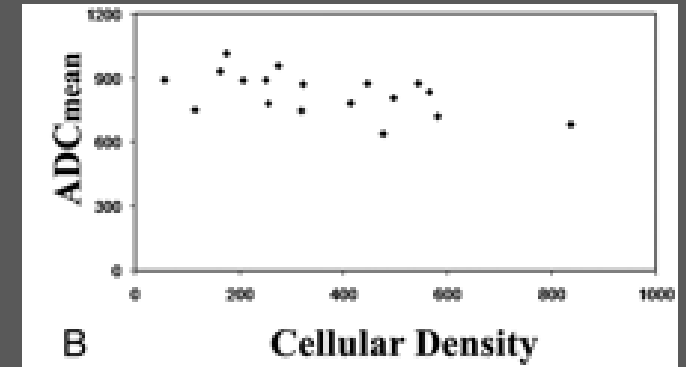
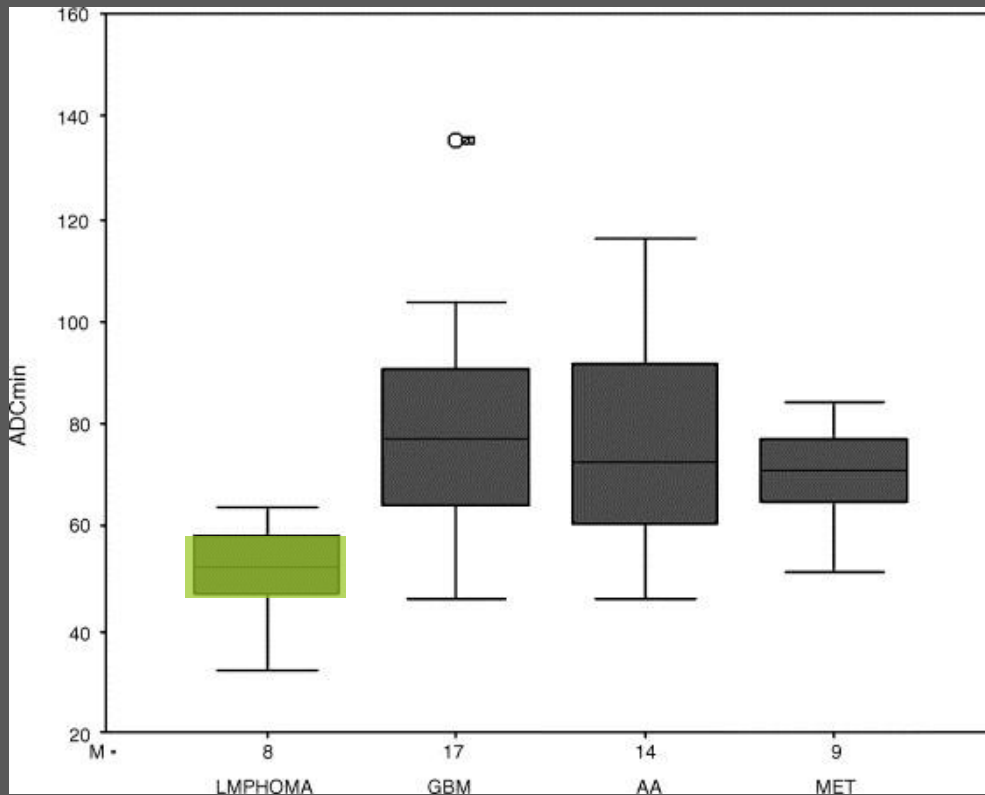
ADC bas dans 90 % des cas
ADC = $0,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. Koeller et al Radiographics. 1997

Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. Zacharia et al J Neuroimaging. 2008

ADC

- marqueur de la cellularité (Cha, Radiology 2002)
- critère diagnostique



ADC_{min} (moy \pm S.D.) = 0.51 ± 0.09 ($\times 10^{-3}$ mm²/s),

*Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors.
Calli et al., Eur J Radiol. 2006*

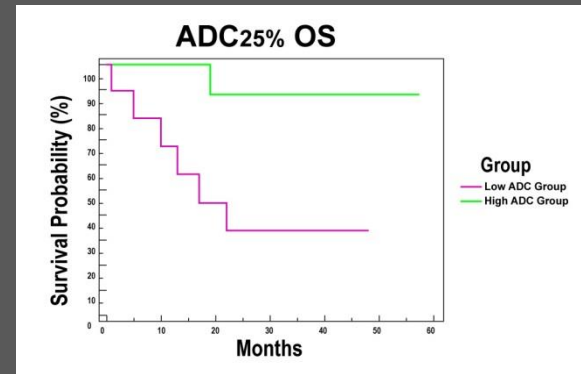
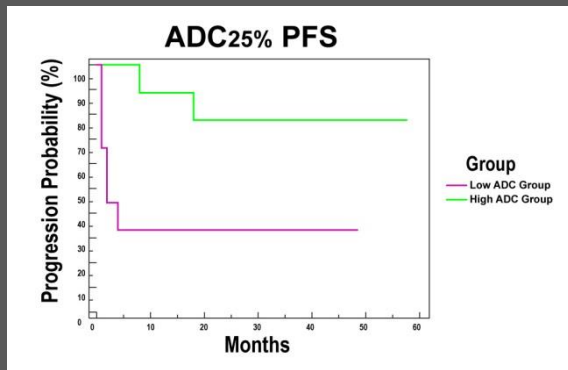
ADC : pronostic et réponse thérapeutique

2 sous groupes : ($ADC_{min} < \text{ou} > 384$, $ADC_{25\%} < \text{ou} > 692$)

ADC : valeur pronostique

- corrélé à la survie sans progression

- corrélé à la survie globale



ADC relativement élevé, chute de l'ADC en post thérapeutique (MTX)

- par nécrose cellulaire
- efficacité thérapeutique

Table 3: Comparison of MR imaging findings*

	ADC_{min}	Change ADC_{min}	$ADC_{25\%}$	Change $ADC_{25\%}$	ADC_{mean}	Change ADC_{mean}
Low ADC	258 (109)	-18.7 (219)	608 (62)	84.7 (114)	771 (87.7)	116 (106)
High ADC	469 (107)	-120 (224)	794 (67)	-55.5 (84.7)	889 (77.0)	-42 (74)
P value	<.01	.31	<.01	.04	<.01	.01

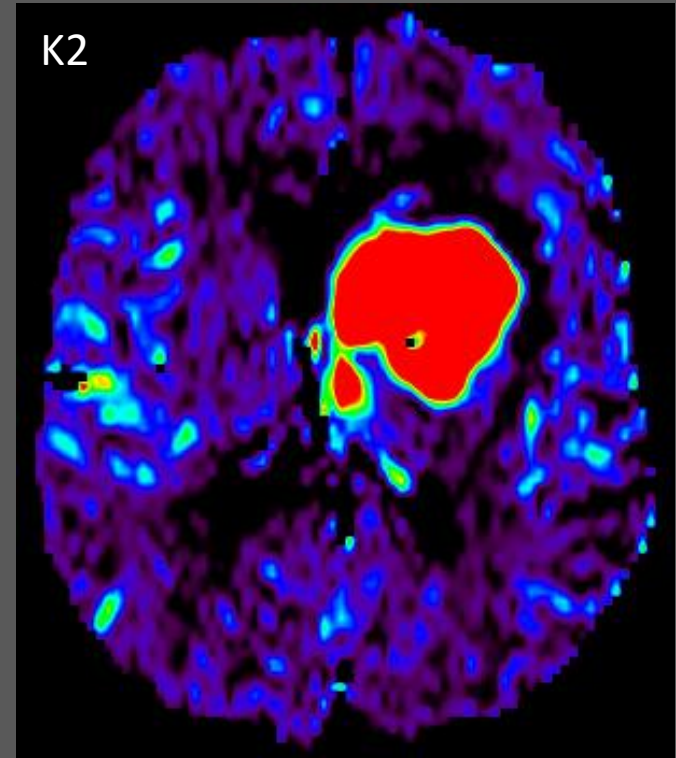
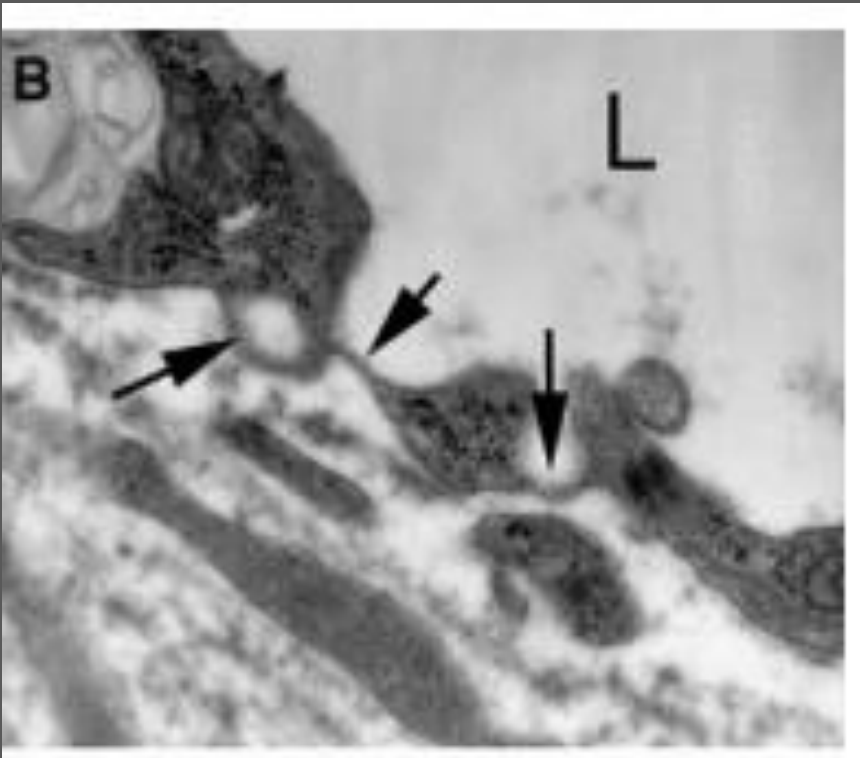
Note:—Change ADC_{min} indicates the difference between pre- and posttherapeutic ADC_{min} values (negative values signify net decrease in value); Change $ADC_{25\%}$, difference between pre- and posttherapeutic $ADC_{25\%}$ values; Change ADC_{mean} , difference between pre- and posttherapeutic ADC_{mean} values.
* All data are presented as mean (SD). All ADC values are reported as $100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Tumeur avec infiltration périvasculaire

Prolifération vasculaire

Cellules lymphomateuses formant des gaines périvasculaire

Altération de la BHE : fenestrations de l'endothélium des capillaires

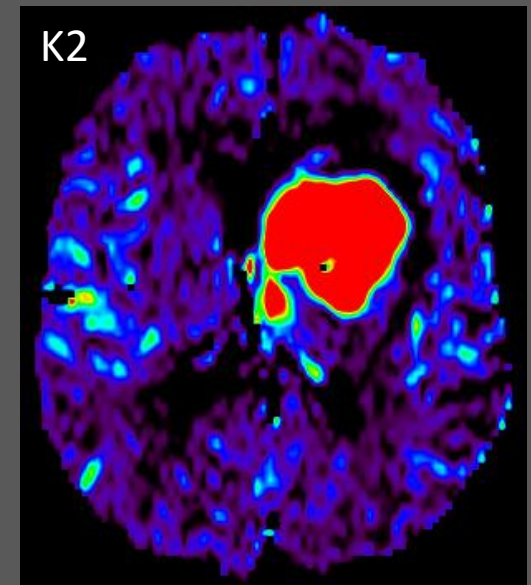
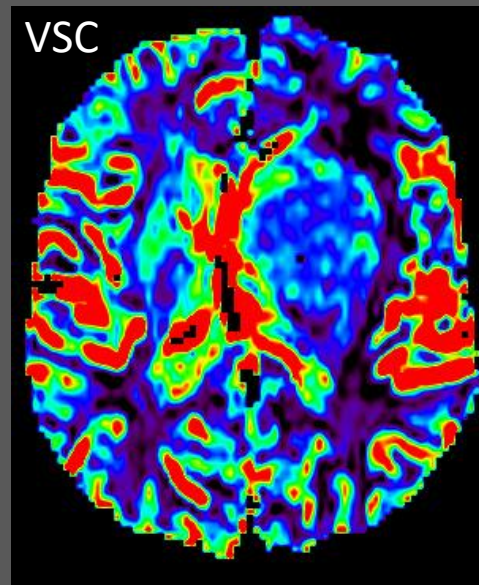
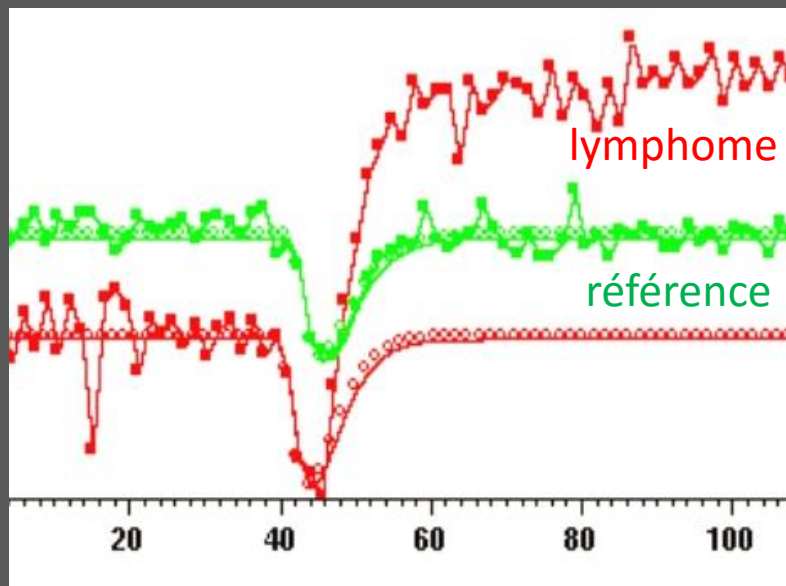


Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma (PCNSL).
Takeuchi et al T J Neurooncol. 2007

Caractérisation en perfusion : rVSC , perméabilité +++



- rVSC non corrigé proche de 1
- passage au dessus de la ligne de base



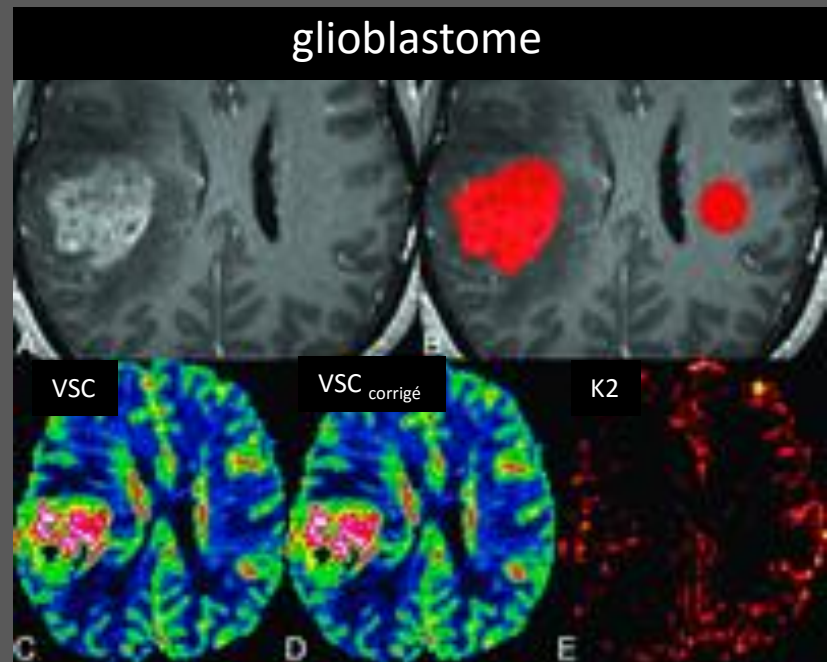
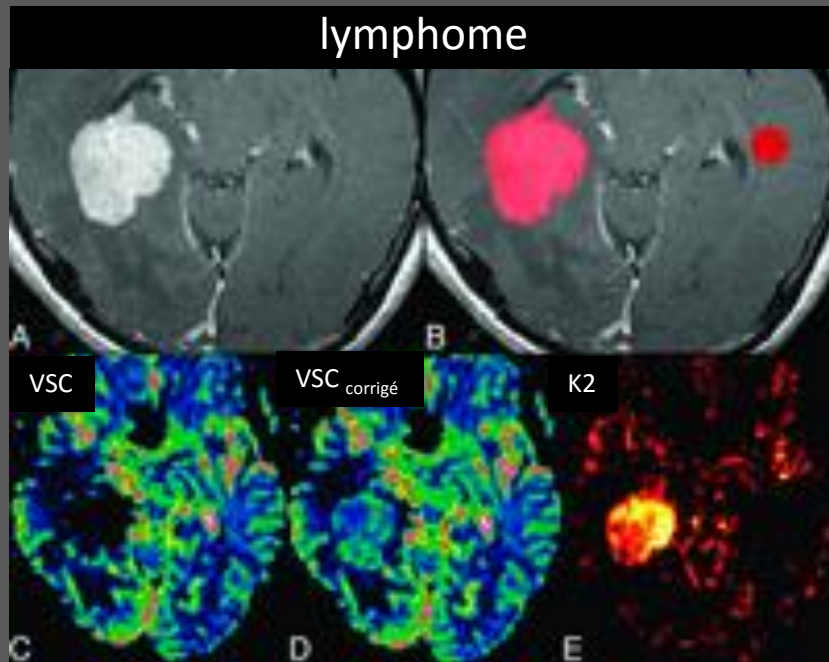
*Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging
Hartmann et al Neurosci Lett. 2003*

*Diffusion and perfusion MR imaging in cerebral lymphomas
Cotton et al J Neuroradiol. 2006*

Différenciation lymphome/ glioblastome :

$VSC, VSC_{\text{corrigé}}$ du lymphome $<$ $VSC, VSC_{\text{corrigé}}$ du GBM

K_2 du lymphome $>$ K_2 du GBM



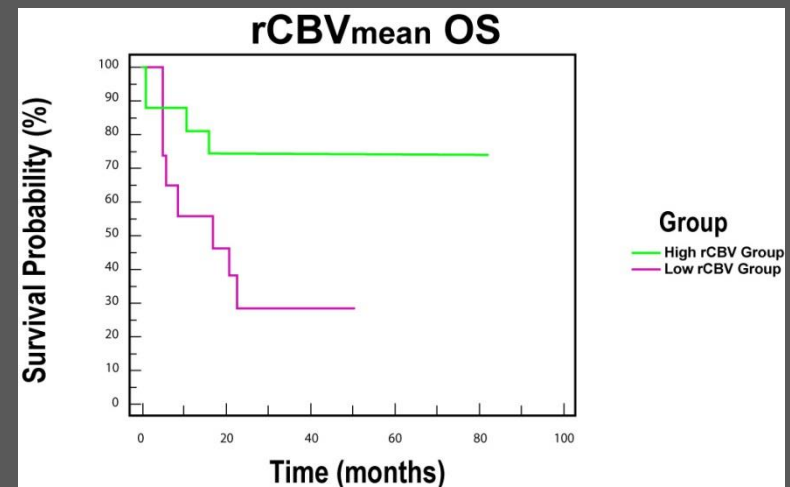
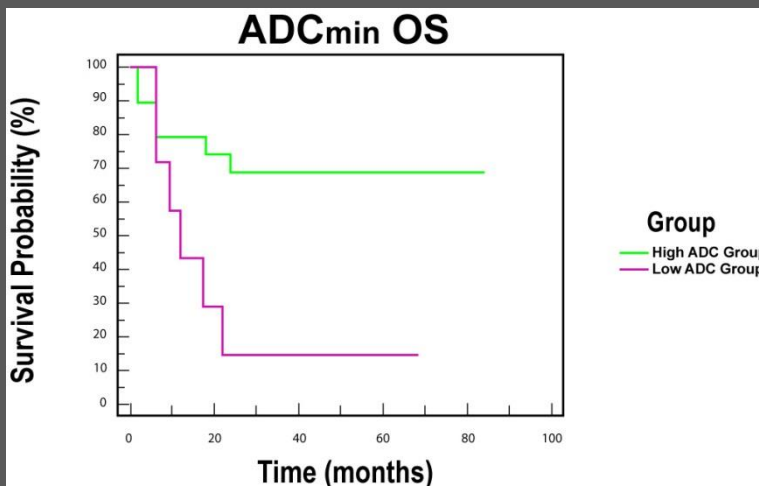
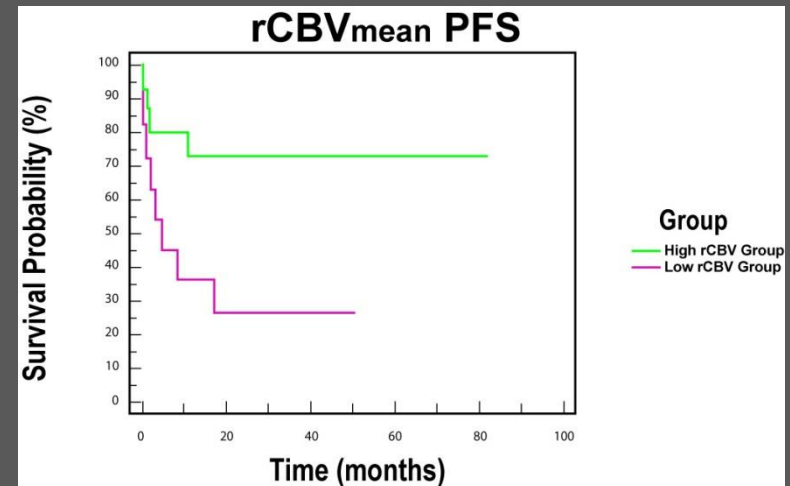
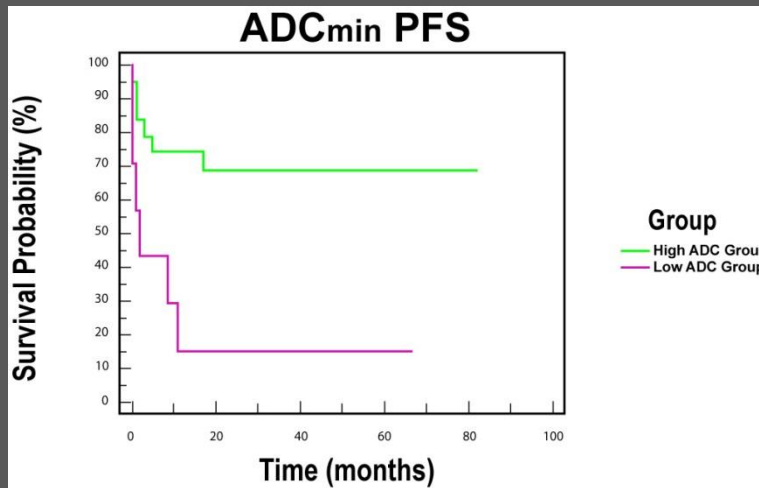
Parameter	PCNSL	Glioblastoma	P Value	95% CI
CBV ratio	1.16 ± 0.66	5.01 ± 2.01	<.001	-4.82 to -2.84
Corrected CBV ratio	2.28 ± 0.60	5.47 ± 2.05	<.001	-4.19 to -2.18
K_2	1.88 ± 1.11	0.79 ± 0.68	.001	0.47-1.71

Pronostic

Moins bon pronostic (PFS et OS)

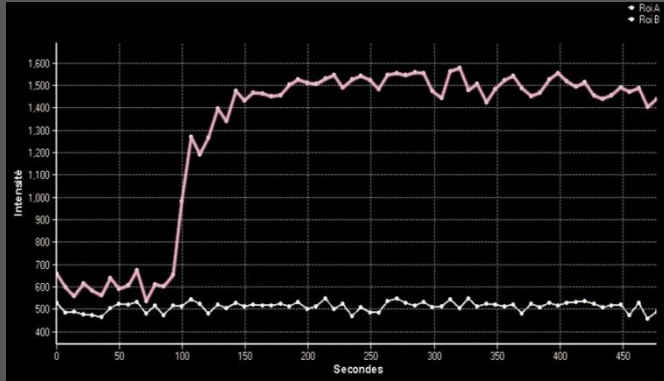
$ADC_{min} < 384 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$

$rCBV_{mean} < 1,43$

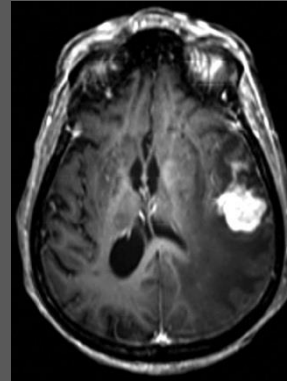


Perfusion en T1 (Dynamic Contrast Enhancement)

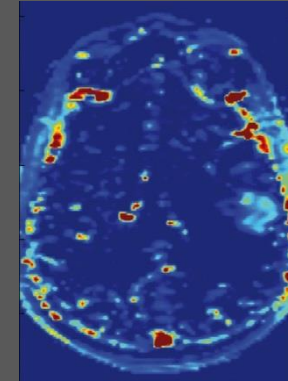
Etude qualitative



Courbe d'intensité du signal
d'un lymphome

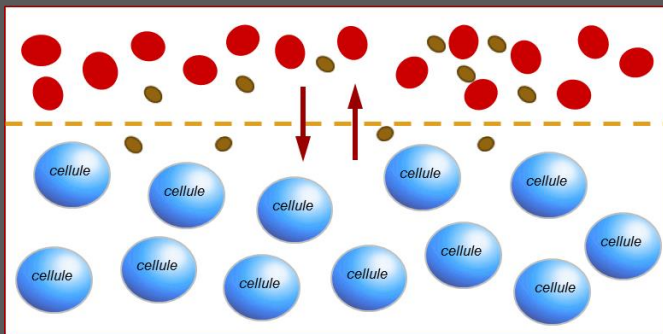


T1 Gd



Carte de perméabilité

Etude quantitative : modèles mathématiques (K_{trans} , K_{ep} , V_e)



Sang

BHE

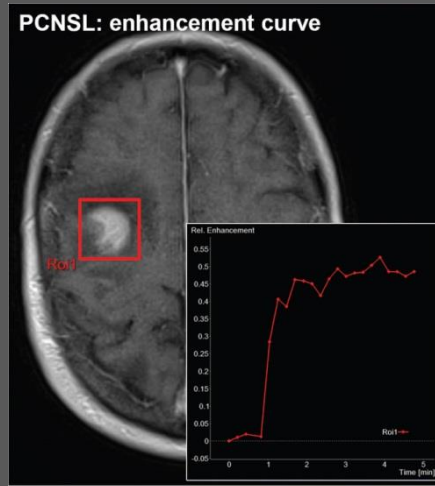
Espace
extravascul.
extracellu.

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.

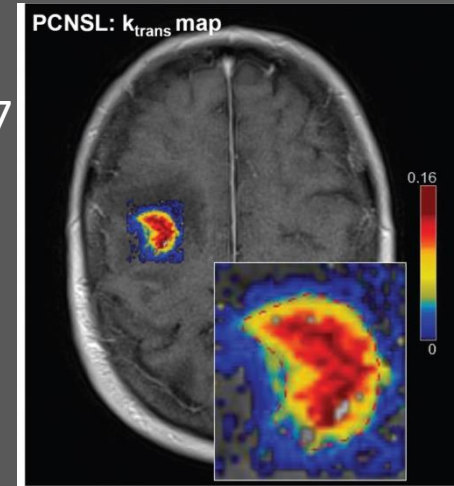
Différentiation lymphome / GBM en perfusion T1

Le K_{trans} est plus élevé en cas de lymphome, paramètre le plus discriminant

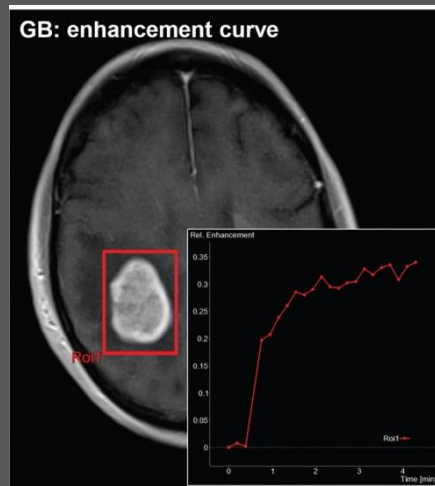
Lymphome



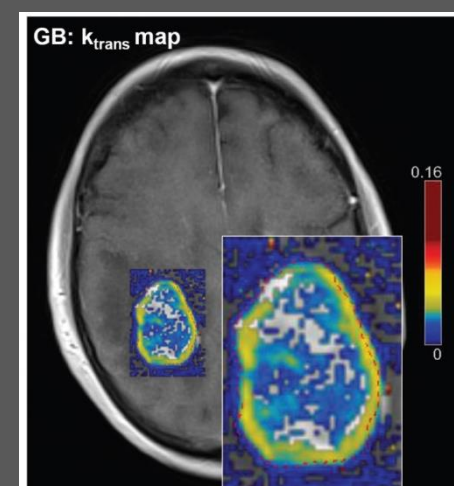
$$K_{trans} = 0,145 \pm 0,0057$$



GBM



$$K_{trans} = 0,64 \pm 0,02$$

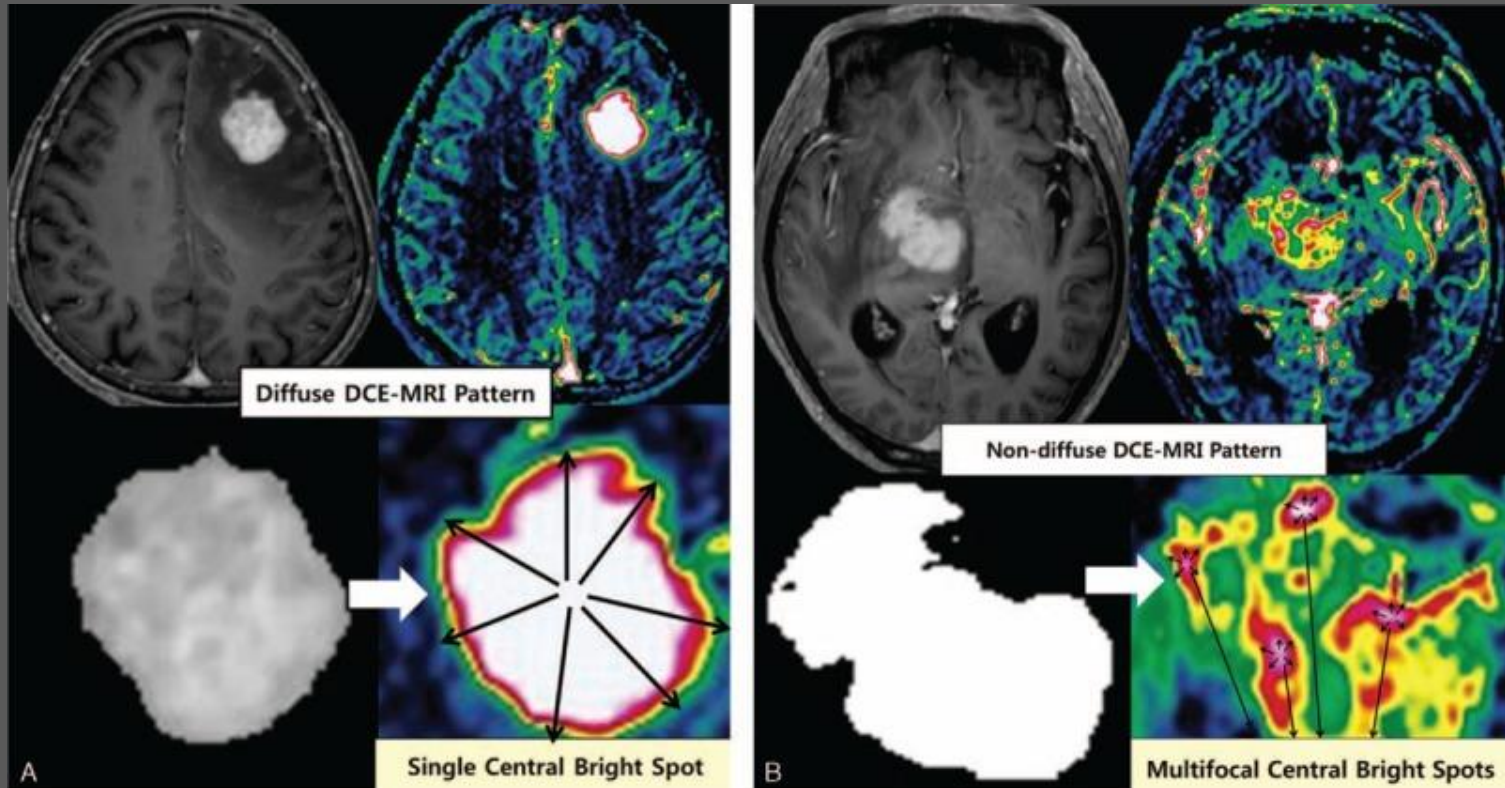


Modélisation de la réponse thérapeutique et DCE

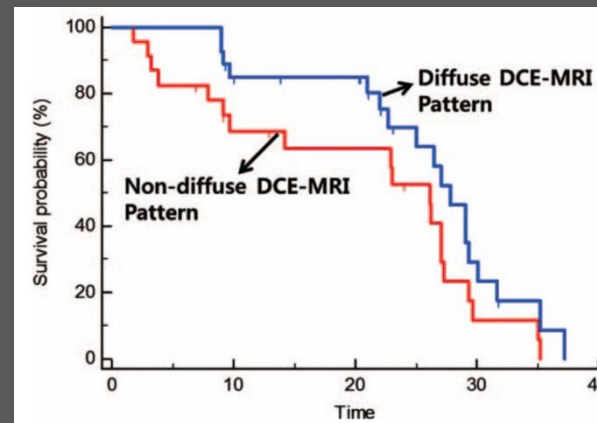
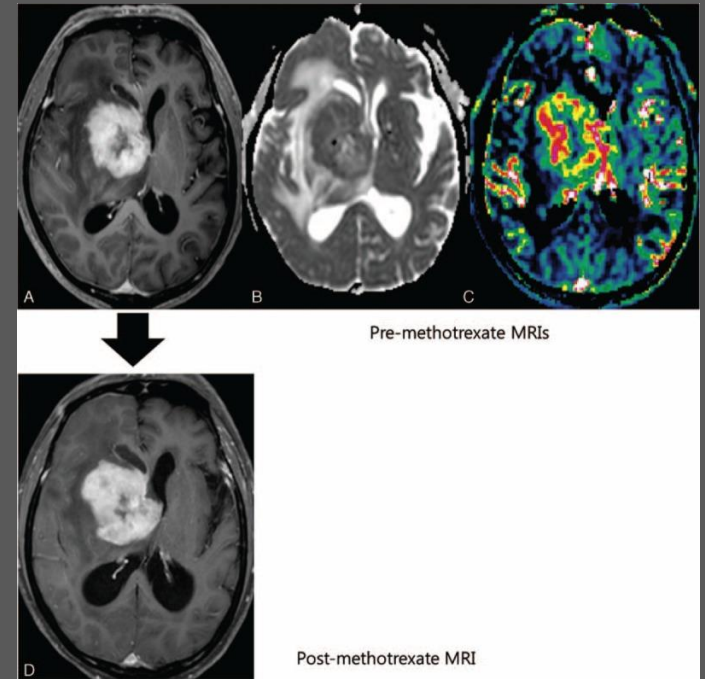
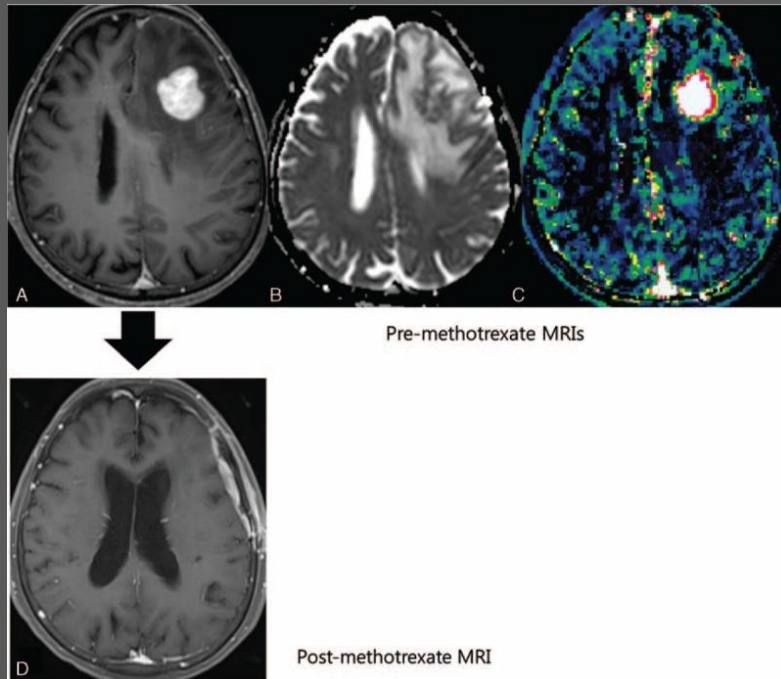
50 pts immuno compétents, étude qualitative (intensité du signal)

2 groupes :

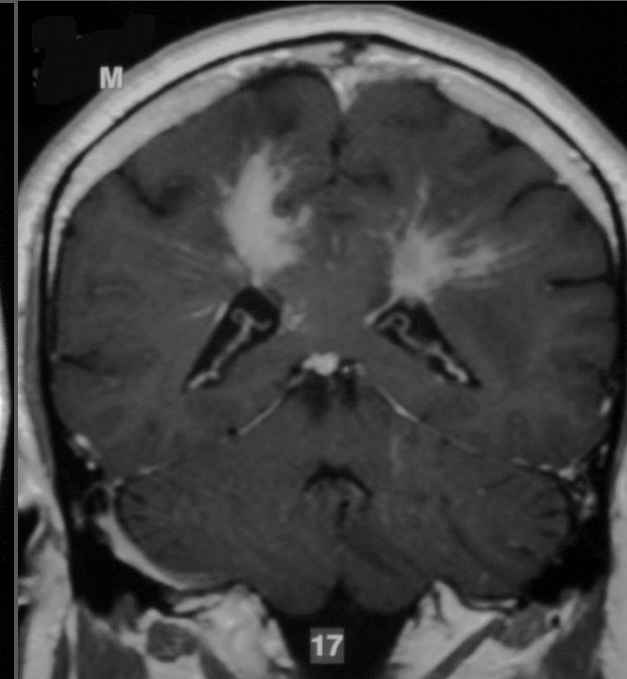
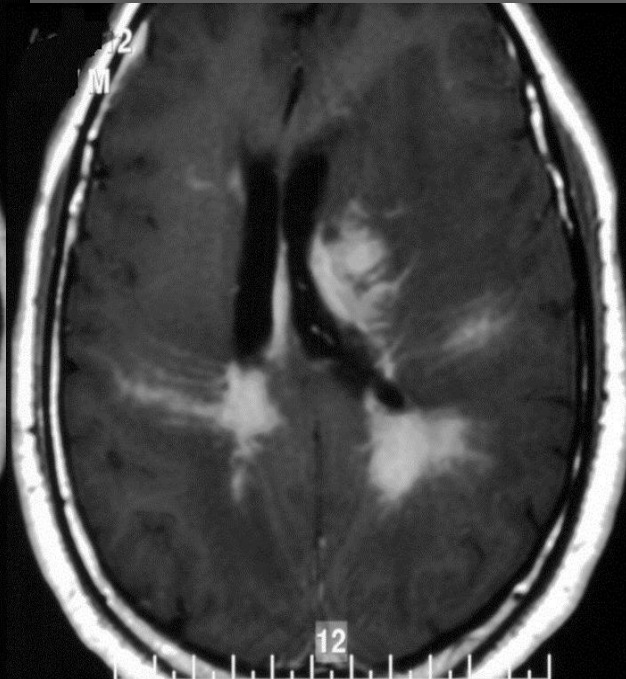
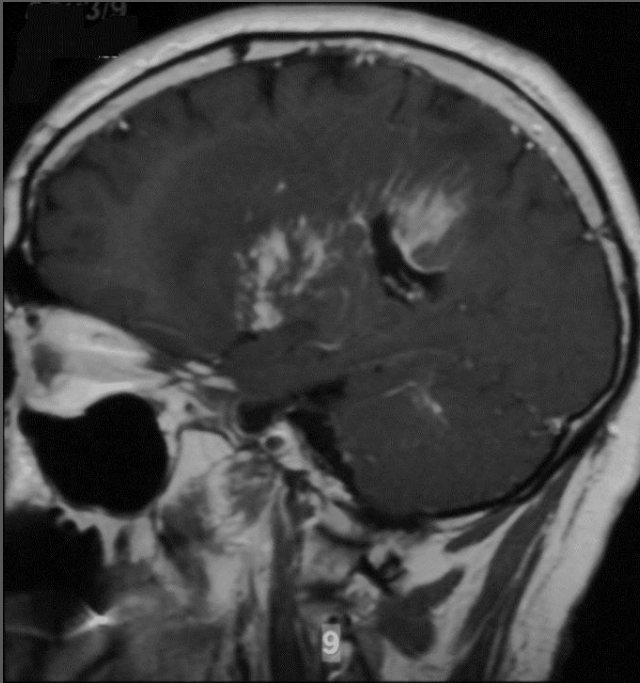
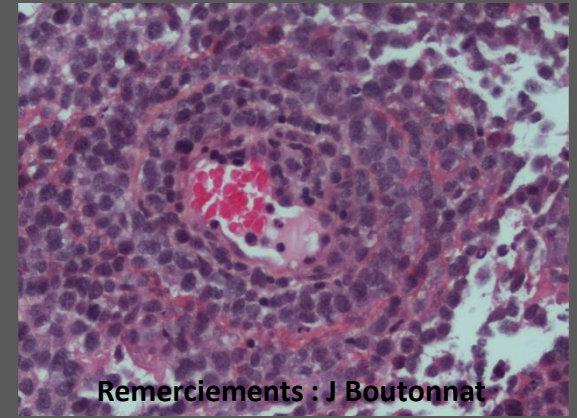
- aspect homogène d'augmentation de la perméabilité de façon centrifuge
- aspect de foci d'augmentation de la perméabilité



Modélisation de la réponse thérapeutique et DCE



Tumeur cellulaire avec infiltration périvasculaire





Tumeur agressive : imagerie métabolique

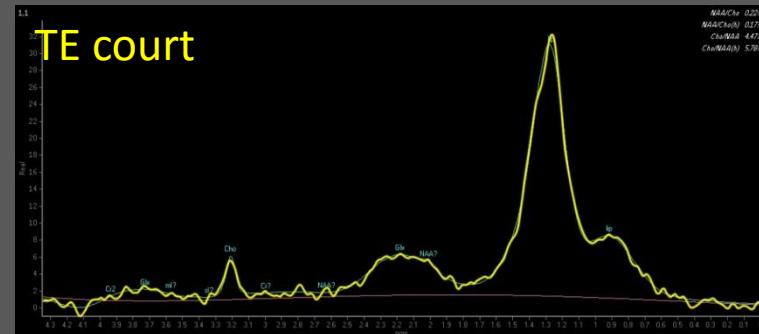
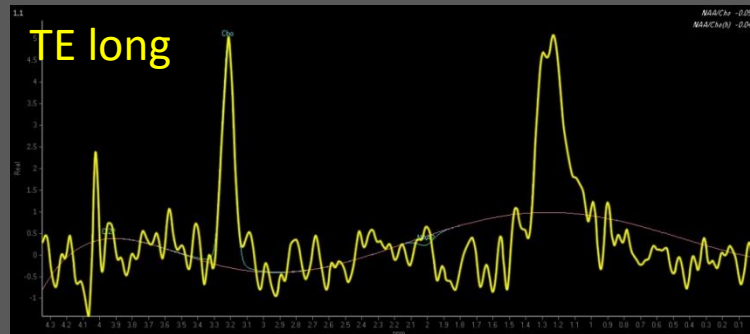
Augmentation importante de la Choline

- activité mitotique
- turn over cellulaire
- synthèse membranaire
- haute densité cellulaire

Résonance élevée

de lipides à 1,3 et 0,9 ppm

- ne correspondant pas à de la nécrose (≠ GBM)
- présence de macrophages
- turn over élevé des composants membranaire des cellules lymphoïdes

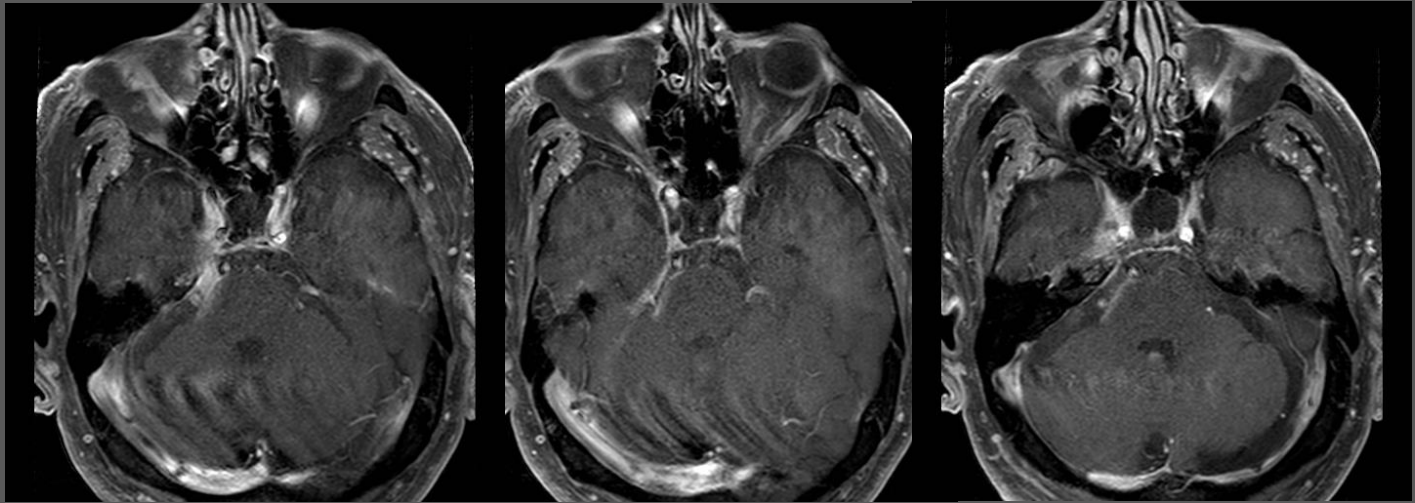


Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton magnetic resonance spectroscopy. Harting et al Neurosci Lett. 2003
Magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. Raizer et al J Neurooncol. 2005
Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. Zacharia et al J Neuroimaging. 2008

Tumeur agressive

Homme 82 ans, névralgie du V 1 droit sans autre anomalie à l'examen clinique

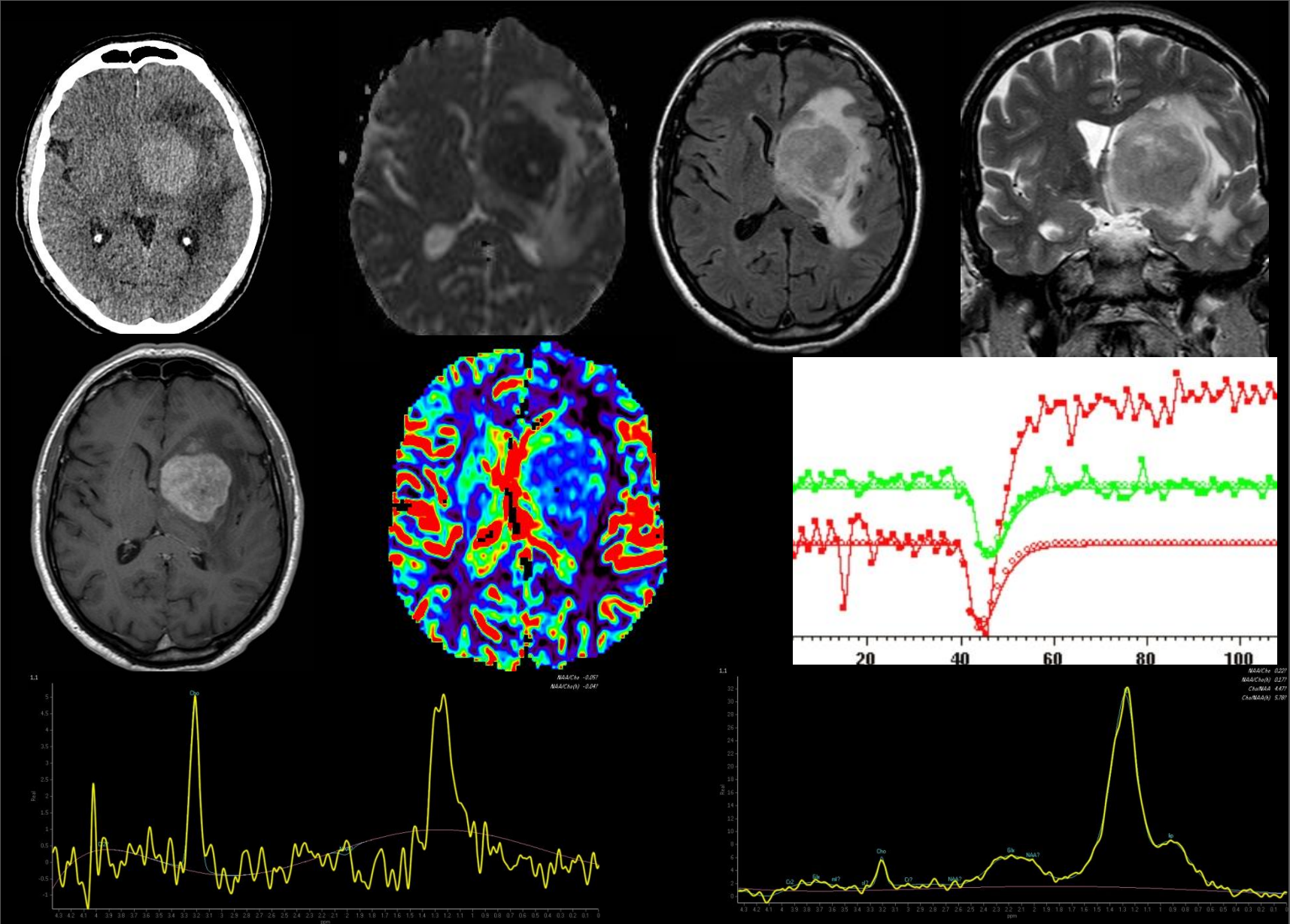
Mi
Août 15



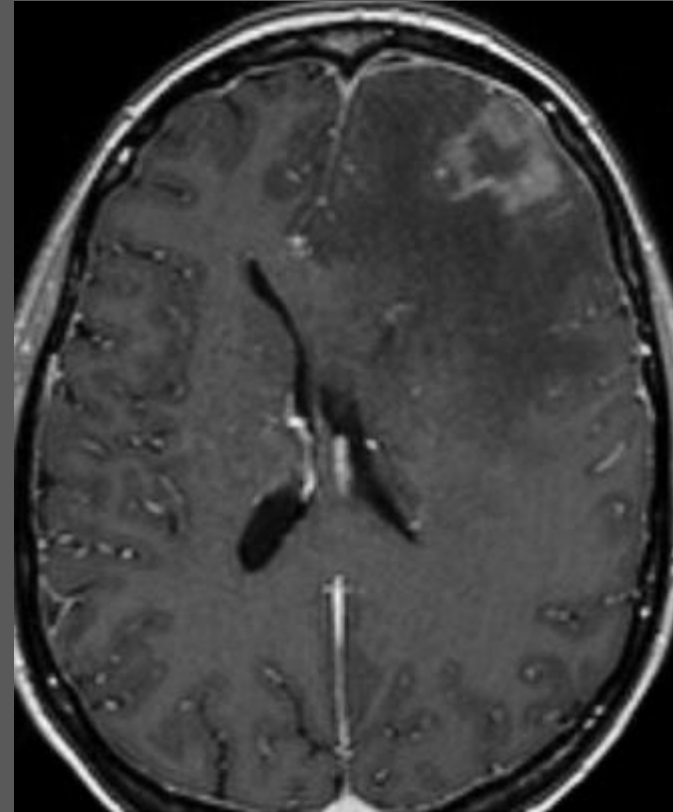
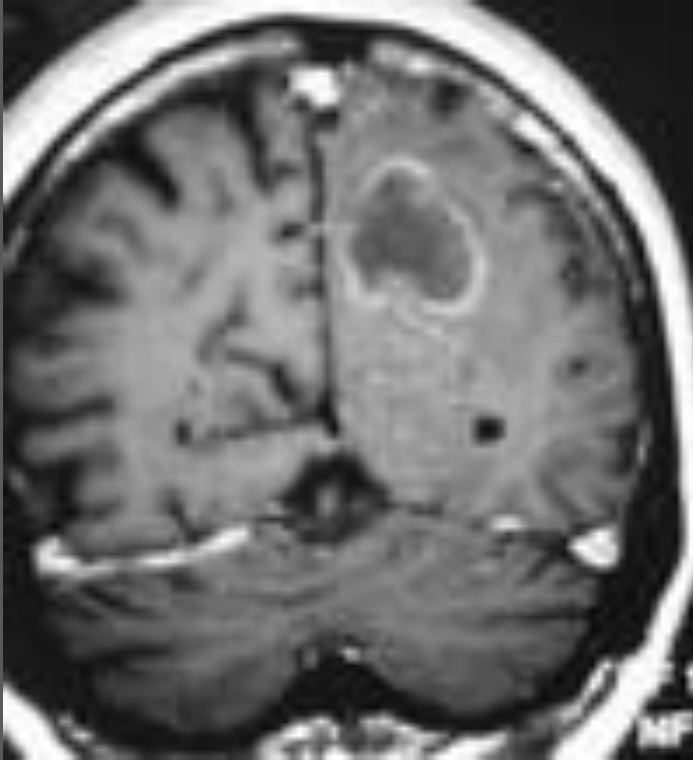
Début
Oct 15



Etude multi modalité caractéristique d'un lymphome



Atteinte hétérogène de l'immuno-déprimé



Imaging of primary central nervous system lymphoma. Tang et al Clin Radiol. 2011.

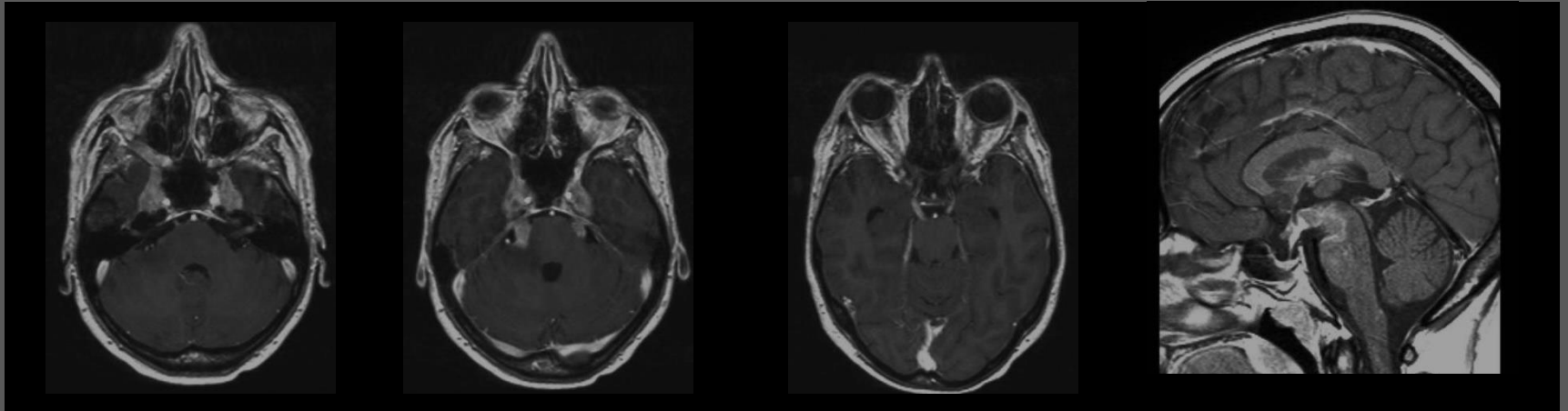
Atteintes lepto méningées isolées

Atteintes multifocales

Réhaussement en IRM : 74 %

LCR : lymphocytes malins 67 %

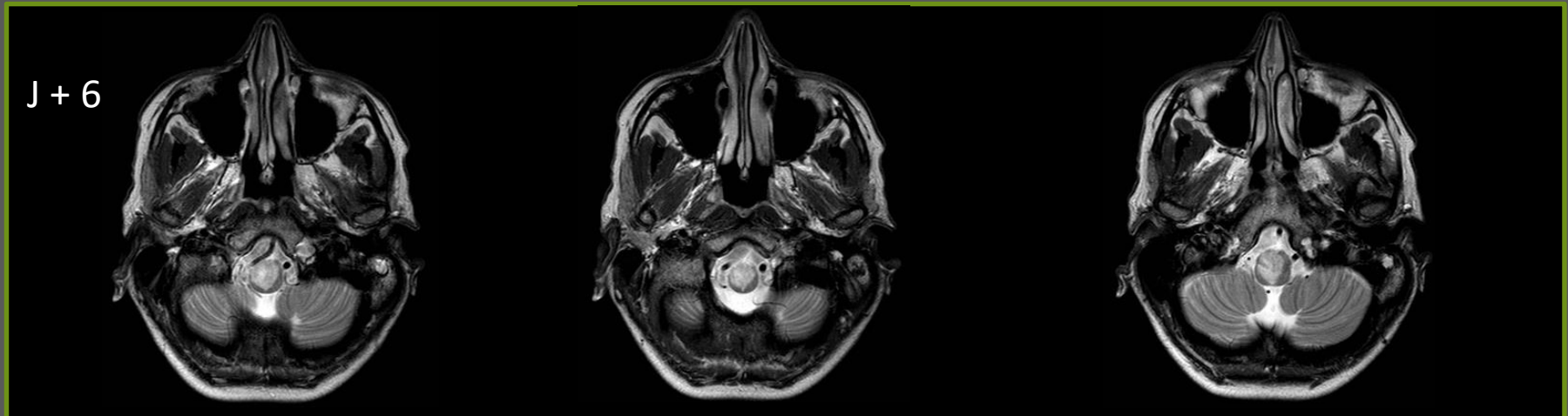
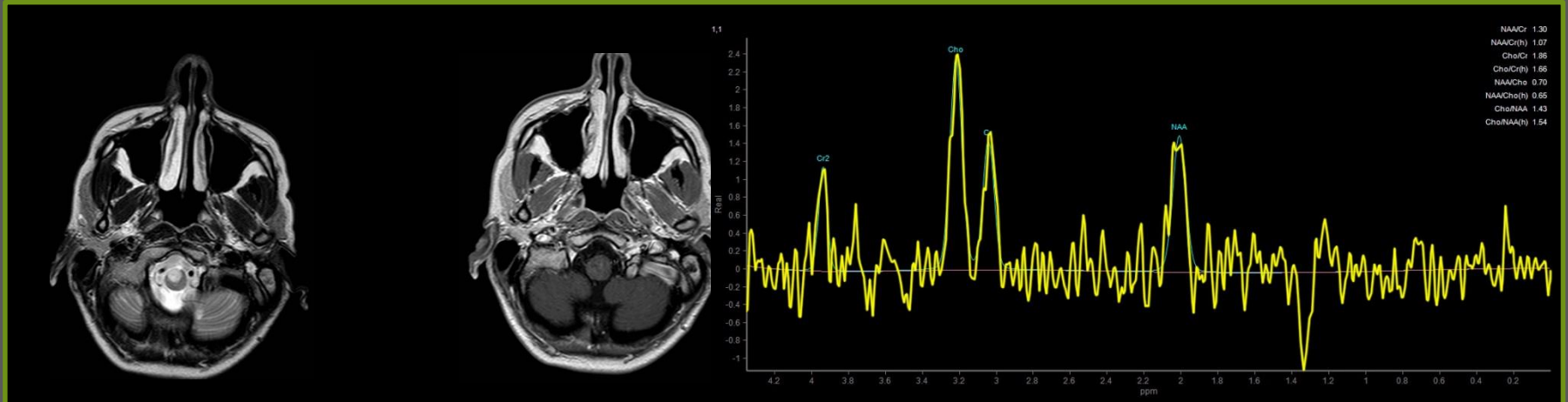
Primary leptomeningeal lymphoma: International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. Neurology. 2013



Atteinte sans prise de contraste rare 1 à 10 % des cas selon les séries et la technique (TDM ou IRM)

JF de 34 ans paresthésies hémicorporelles et hémiparésie gauches, nystagmus

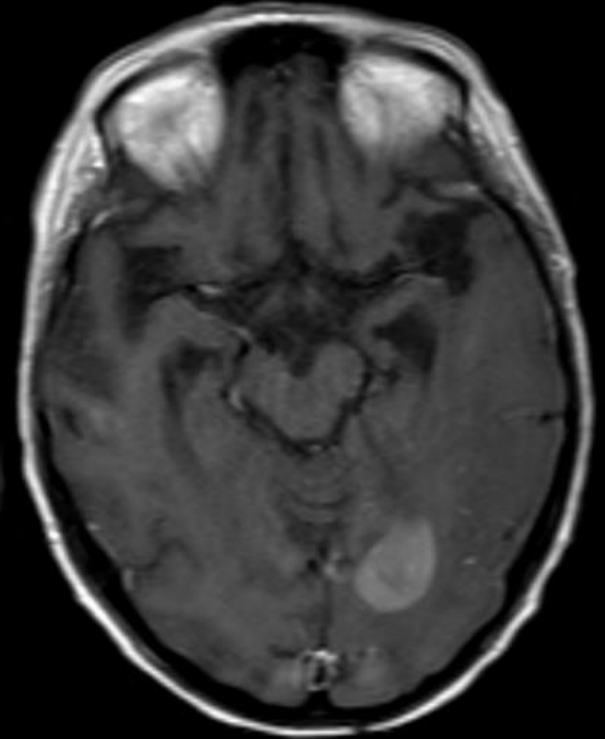
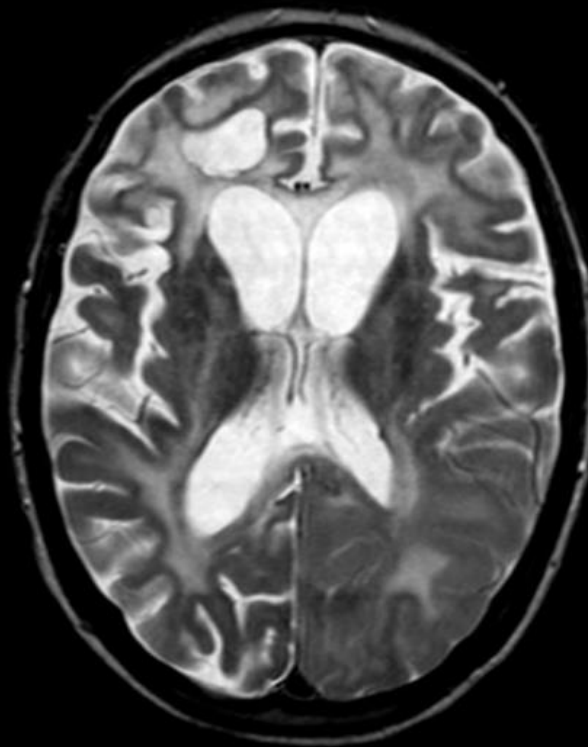
LCR : présence d'une population homogène de lymphocytes B Ces cellules sont de grande taille en CMF, CD5-, CD20+, CD10-, phénotype compatible avec un diagnostic de LMNH B



Lymphomatose cérébrale

Infiltration par les cellules lymphomateuses, lésions diffuses de la SB, sans rehaussement, Troubles de la personnalité, troubles cognitifs, immunocompétence

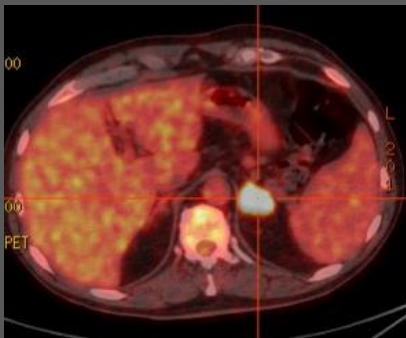
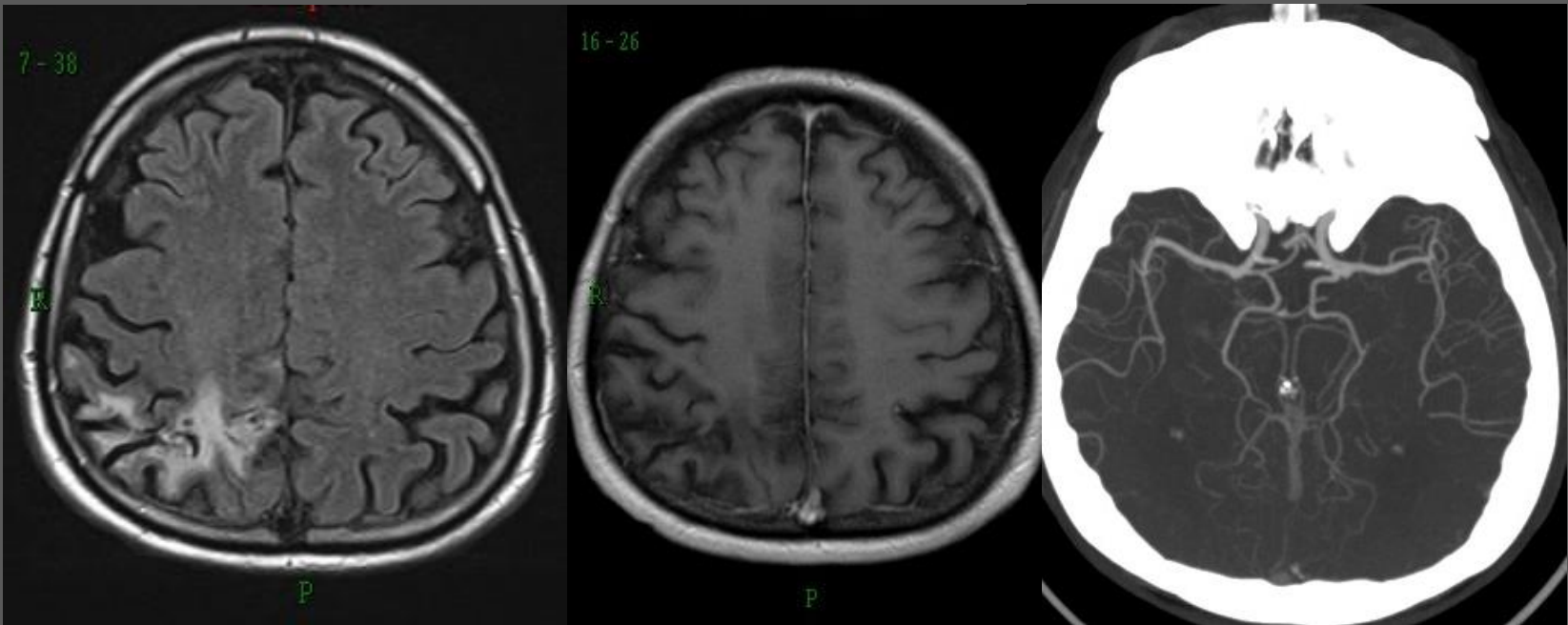
8 mois plus tard
Récidive après TTT



Lymphome endovasculaire

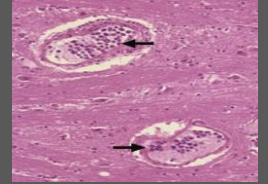
rare, sous estimé

Homme de 64 ans, AVC récidivants, asynchrones et territoires multiples.
Anomalies cutanées.

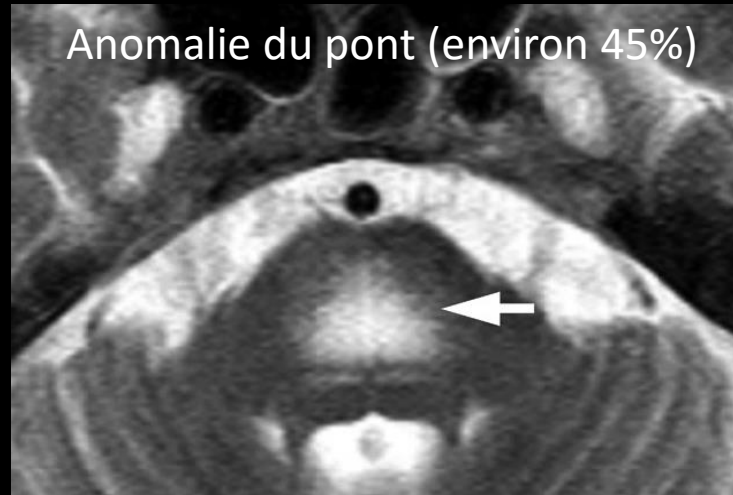
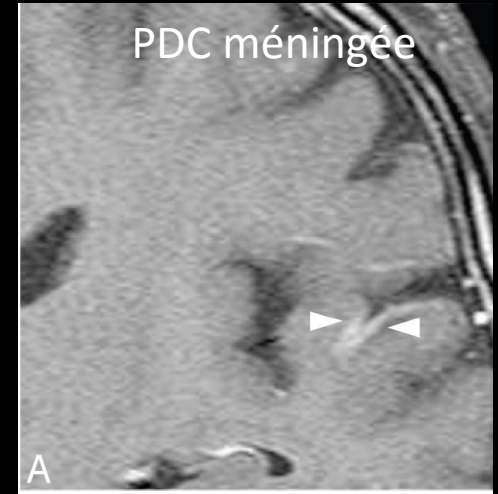
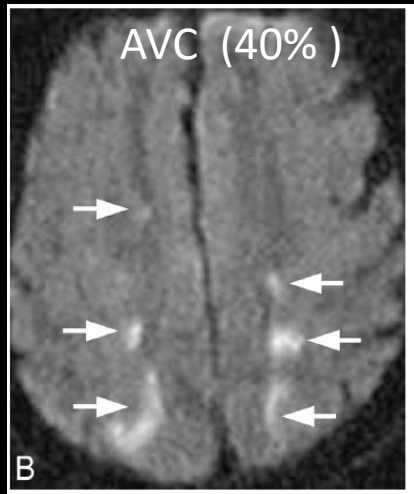


Remerciements Dr DARDEL, CHR de Chambéry

Accumulation de lymphocytes B dans les vx de petits et moyens calibres Forme neuro cutanée



diagnostic = biopsie de peau (positive dans 70% sur peau non symptomatique).



Characteristics of intravascular large B-cell lymphoma on cerebral MR imaging. Yamamoto et al AJNR 2012

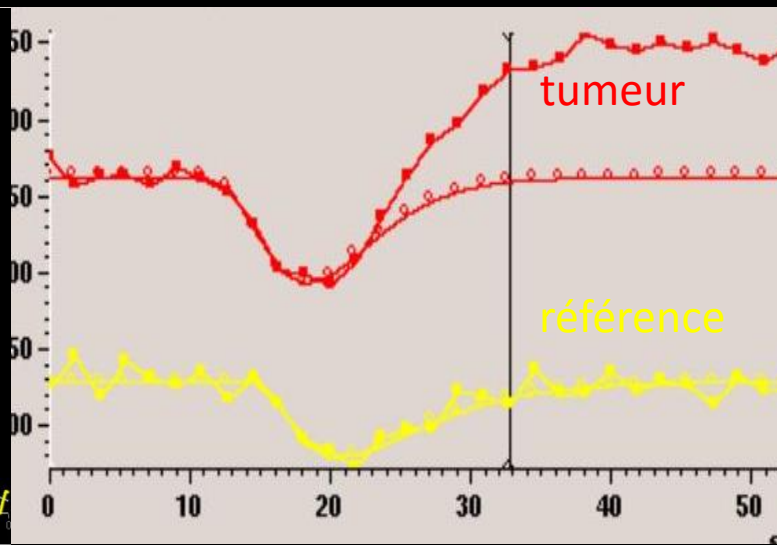
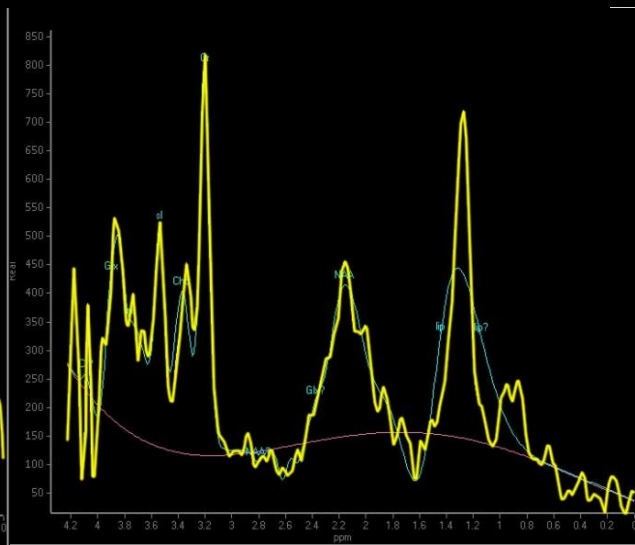
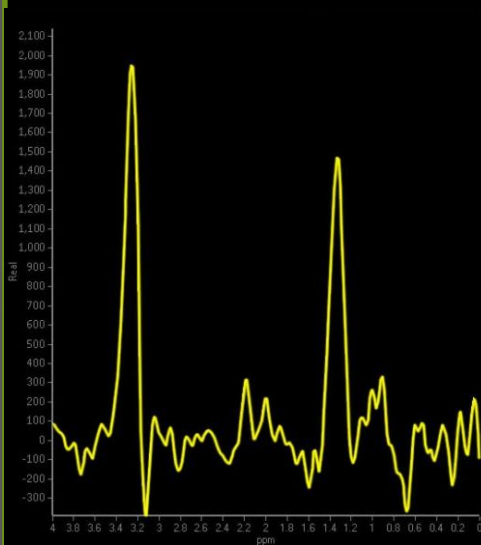
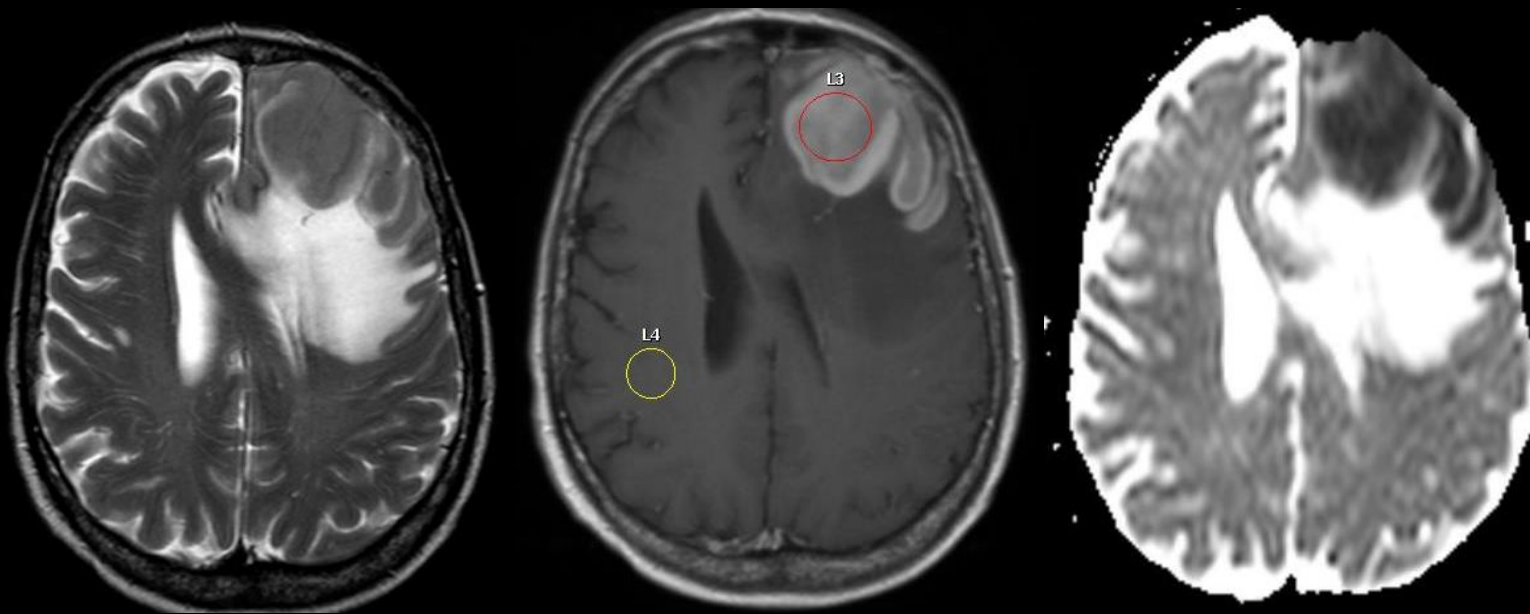
Diagnostic du lymphome intra vasculaire:

- Anomalies cutanées + signes neurologiques
 - 5 signes évocateurs : AVC récidivants, SB, pseudo masses, prise de contraste méningée, anomalie centropontine.
 - AVC fixant au TEP
 - Masse au TEP (poumon, foie)
- ***Evocation = Biopsie de peau même si pas d'anomalies cutanées visibles (70%).***

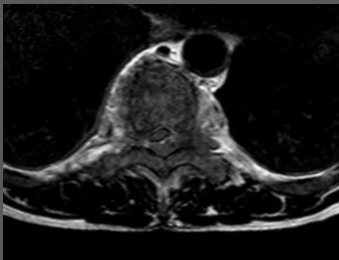
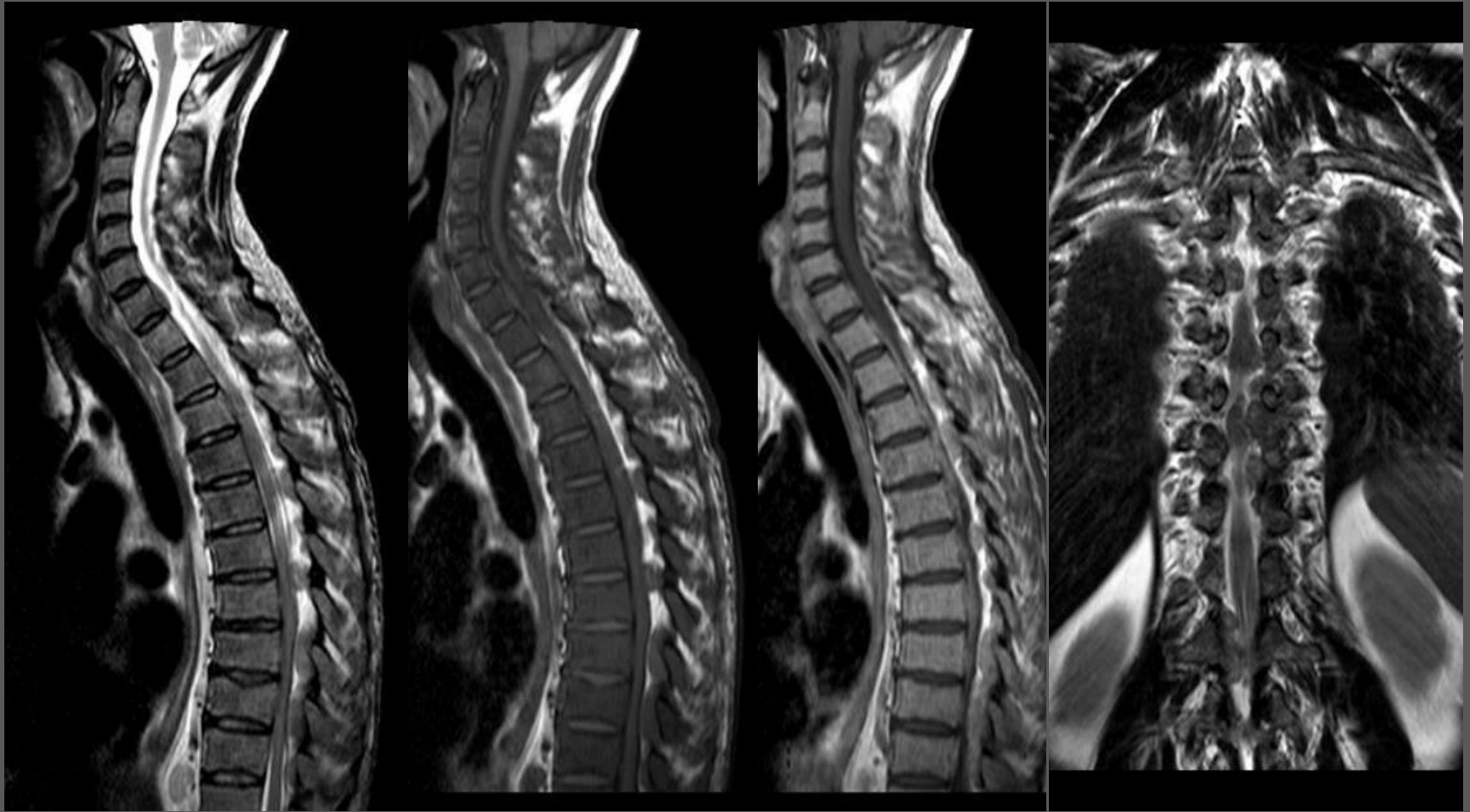
Atteintes du SNC des leucémies

- **Infiltration méningée :**
 - sensibilité de l'IRM est faible 29.0%,
 - sensibilité de la cytologie du LCR 96.8%
- **Masses tumorales : sarcome myéloïde, chlorome**
 - *Burns A 1824, Observations on the surgical anatomy of the head and neck : illustrated by cases and engravings*
 - *Kings A (1853) A case of chloroma. Month J Med Soc (London)*
- **= atteinte extra médullaire sans et avec leucémie systémique**
 - à partir de l'atteinte hématopoïétique osseuse, destruction du périoste
 - dure mère
 - intra parenchymateuse
 - masse homogène hyperdense en TDM, isointense en T1, hyperintense en T2/FLAIR, diffusion restreinte, réhaussement homogène, vx perméables +++ , pas d'artéfact de susceptibilité

ATCD de leucémie myélo monocyttaire allogreffée, confusion



Homme 65 ans, pas d'ATCD particulier, tableau de compression médullaire



sarcome myéloïde endocanalinaire

Conclusion

- Lymphome
 - Séméiologie radiologique particulière dans les formes typiques
 - Rôle diagnostique et pronostique de l'Imagerie avancée
 - Formes atypiques de Dg difficile
- Leucémie
 - Atteinte cérébrale rare en dehors de la lepto méninge

Je vous remercie