

# Evaluation précoce de la chimiothérapie néo-adjuvante par IRM

P Taourel, E Pages, C Alili  
(CHU Montpellier)

# Pourquoi ?

- Prise en charge personnalisée du cancer du sein
- Morbidité et coût d'une chimiothérapie néo-adjuvante
- Impact
  - Changement des modalités de la chimiothérapie
  - Chirurgie

# Comment

- Imagerie morphologique
- Imagerie fonctionnelle
  - Diffusion : cellularité
  - Perfusion : angiogénèse
  - Spectroscopie : activité métabolique

# La morphologie

- Plus grand diamètre tumoral : critère RECIST (- 30% pour la réponse, + 20% pour la progression)
- Volume tumoral rehaussé

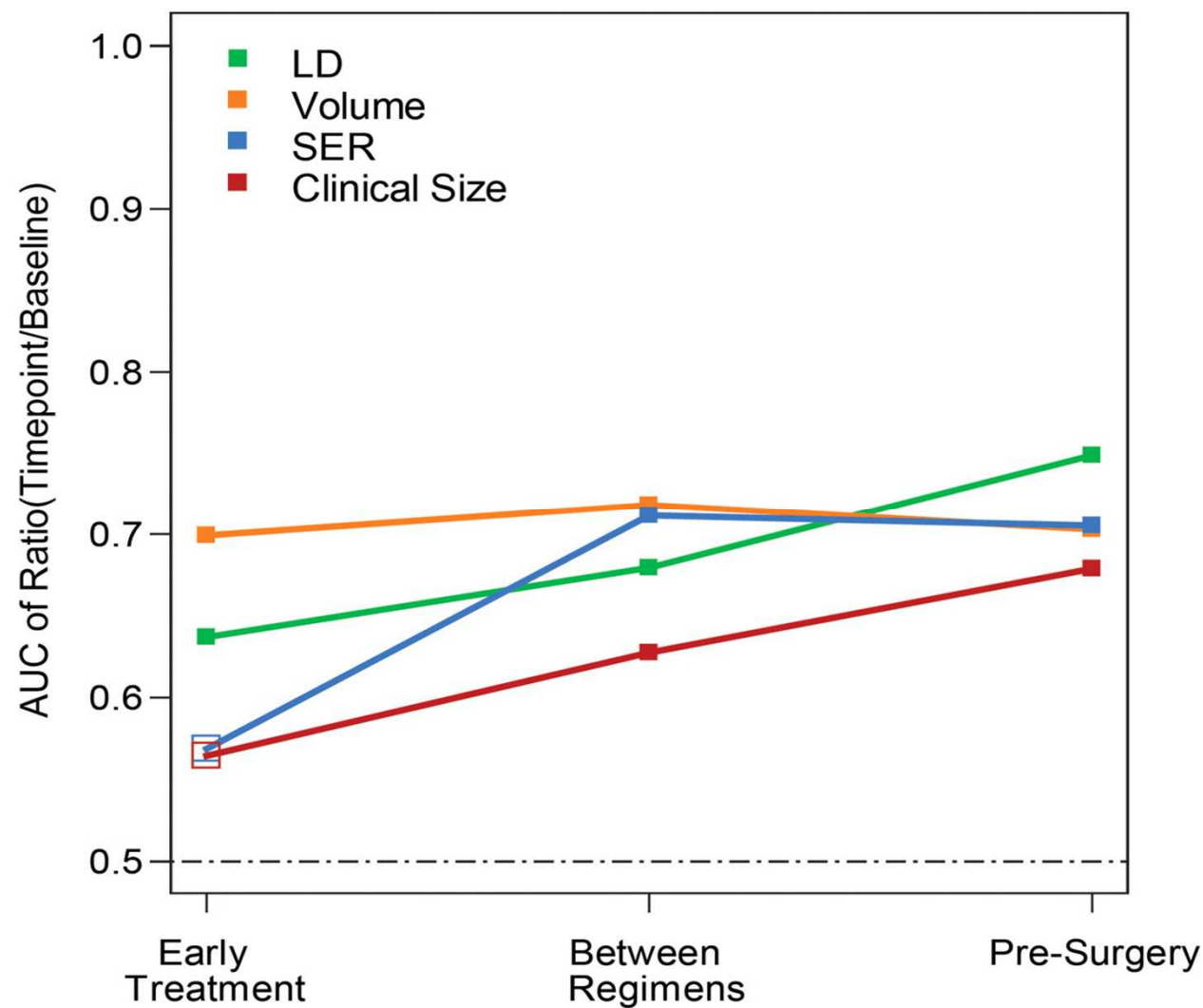
# Paramètre morphologique

- Etude prospective
- 62 patientes sous chimioT néoadjuvante
- IRM : pré chimioT, **après la 1ère cure**, en fin de ttt.
- Paramètres étudiés :
  - **Grand axe**
  - **Volume tumoral**
  
- Pas de lien significatif entre modifications morphologiques (volume et/ou diamètre) précoces et survie sans récurrence ( $p = 0.071$ )
  
- **Pas d'apport démontré des paramètres morphologiques de l'IRM précoce pour prédire la survie sans récurrence**
  
- Lien significatif entre Volume initial et survie sans récurrence ( $p = 0.002$ ) :  
+ la tumeur est petite, + la survie est importante (cut off 33 cc)
  
- Lien significatif entre Modifications volumiques pré/postchimioT ( $p < 0.003$ ) et survie sans récurrence

# Paramètres morphologiques : étude ACRIN

- 4 IRMs : avant, 1 cycle, 3 cycles, Fin CTNA
- 216 patientes
- Paramètres étudiés
  - Diamètre clinique
  - Diamètre IRM
  - Volume IRM
  - % de rehaussement maximal

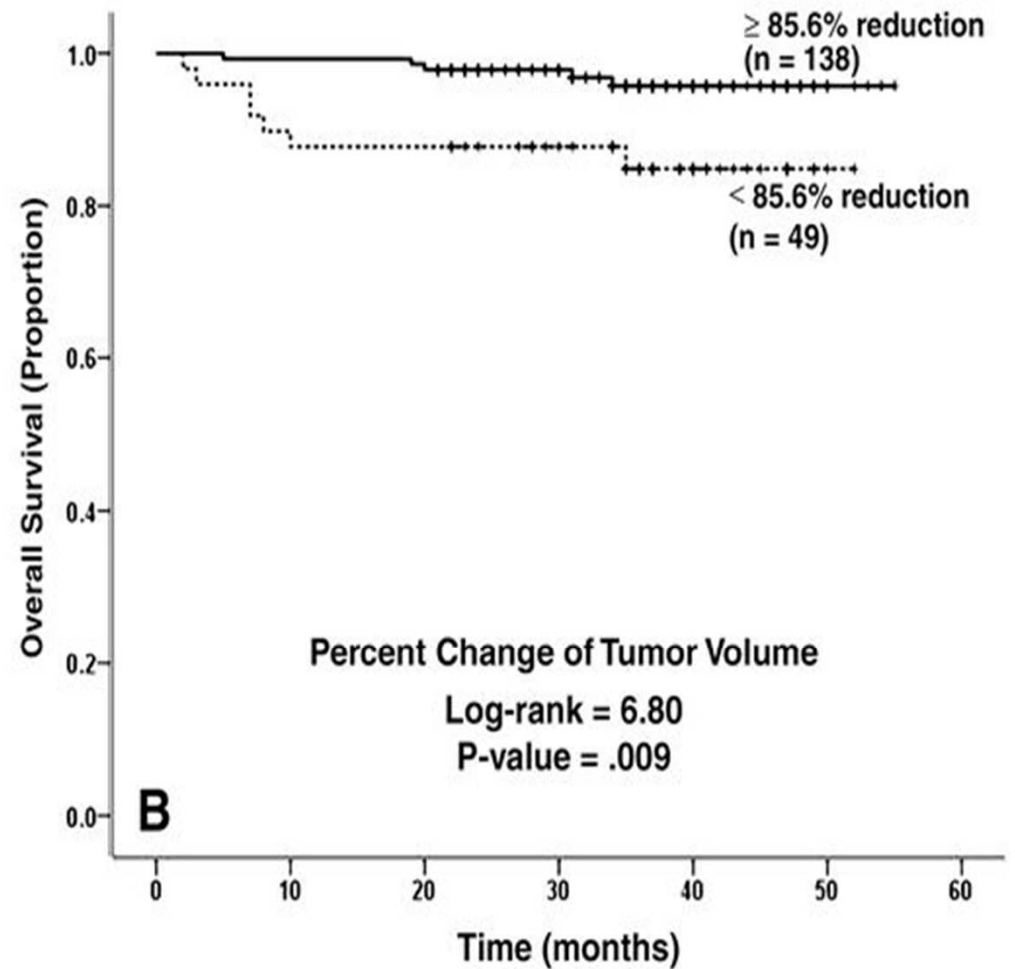
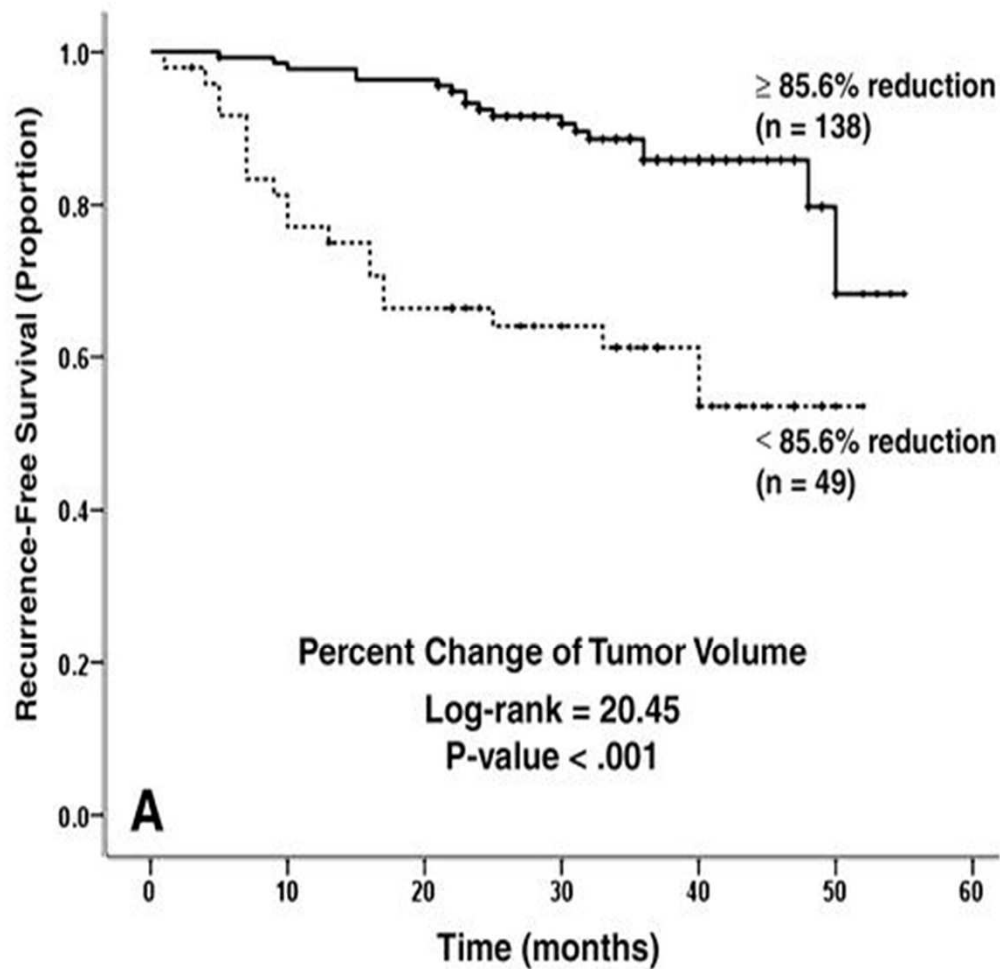
# Volume = meilleur marqueur précoce de réponse complète



*Hylton N M et al.*

*Radiology 2012;263:663-672*

# Volume = meilleur paramètre précoce de survie sans récidive et de survie globale



Évaluation après 2 cures (n= 187)

Yi A et al. Radiology 2013;268:662-672



# Comment en pratique mesurer ce volume...

- Le plus approximatif : Volume calculé par le produit des grands axes sur coupe axiale x (nombre de coupes x épaisseur de coupes)

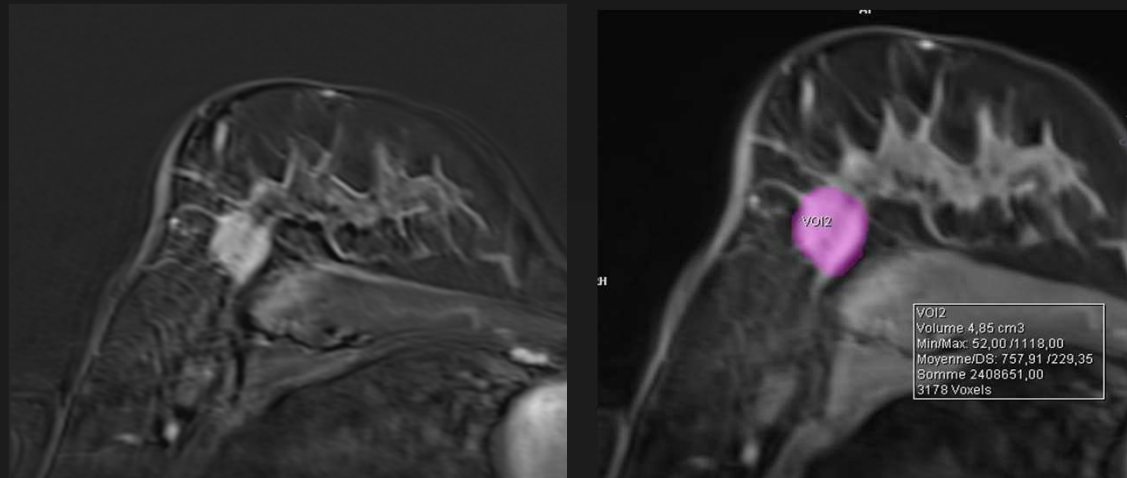
Limites +++ : formes irrégulières, fragmentation tumorale..)

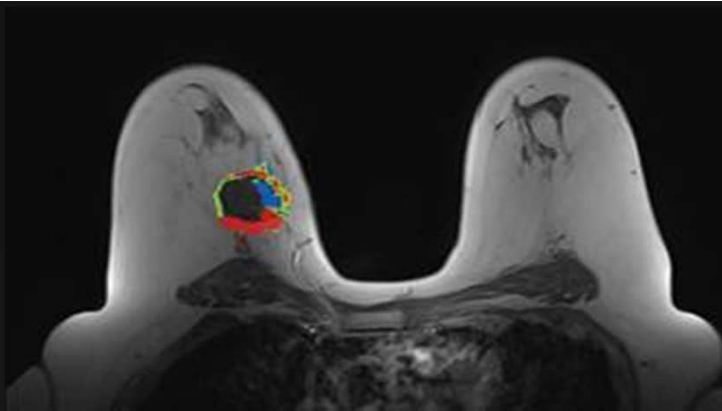
- Logiciels de post traitement :

Ex : SYNGOVIA siemens

- MR Seins : Contourage manuel de la tumeur coupe par coupe → Volume
- MR Oncology : Positionnement d'un ROI au sein de la tumeur dans la zone d'intensité de signal choisie comme référence

**Segmentation semi-automatique par seuillage → Volume**





**Size and Position**

Volume:  cc  Show Diameters  Show Distances

Diameters

In-Plane: Major  mm Minor  mm

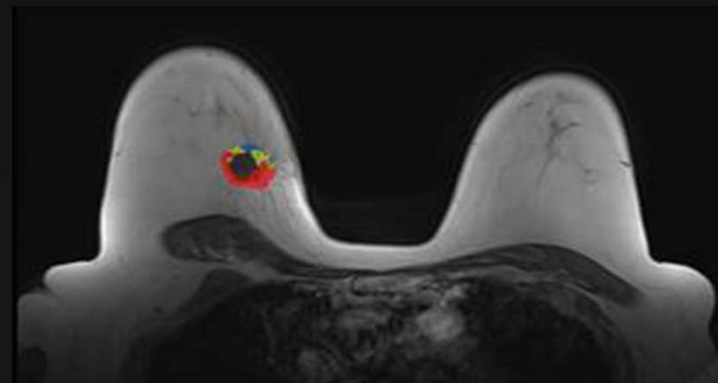
Location

Breast:    
Quadrant:    
Region:

Distances

Nipple:  mm  
Skin:  mm  
Chest Wall:  mm

Pré-traitement



**Size and Position**

Volume:  cc  Show Diameters  Show Distances

Diameters

In-Plane: Major  mm Minor  mm

Location

Breast:    
Quadrant:    
Region:

Distances

Nipple:  mm  
Skin:  mm  
Chest Wall:  mm

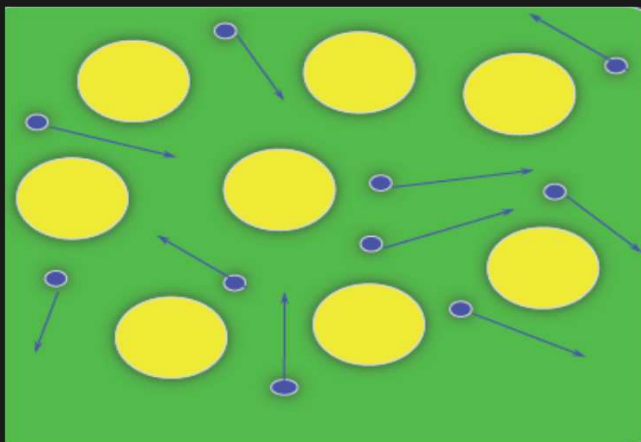
Après une cure

# Comment

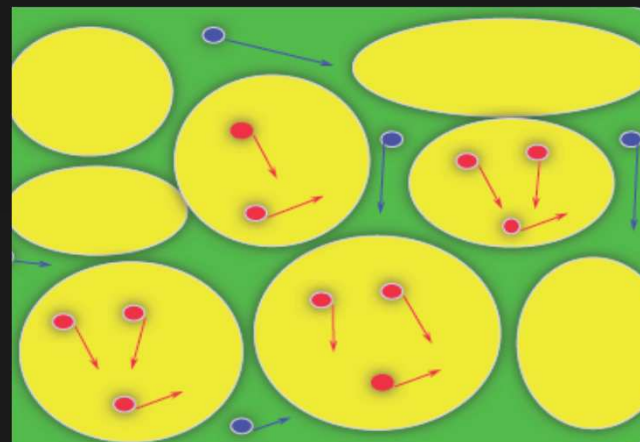
- Imagerie morphologique
- Imagerie fonctionnelle
  - **Diffusion** : **cellularité**
  - Perfusion : angiogénèse
  - Spectroscopie : activité métabolique

# ADC élevé : faible cellularité

- Degré de diffusion des molécules d'eau inversement corrélé à la cellularité et à l'intégrité de la membrane cellulaire



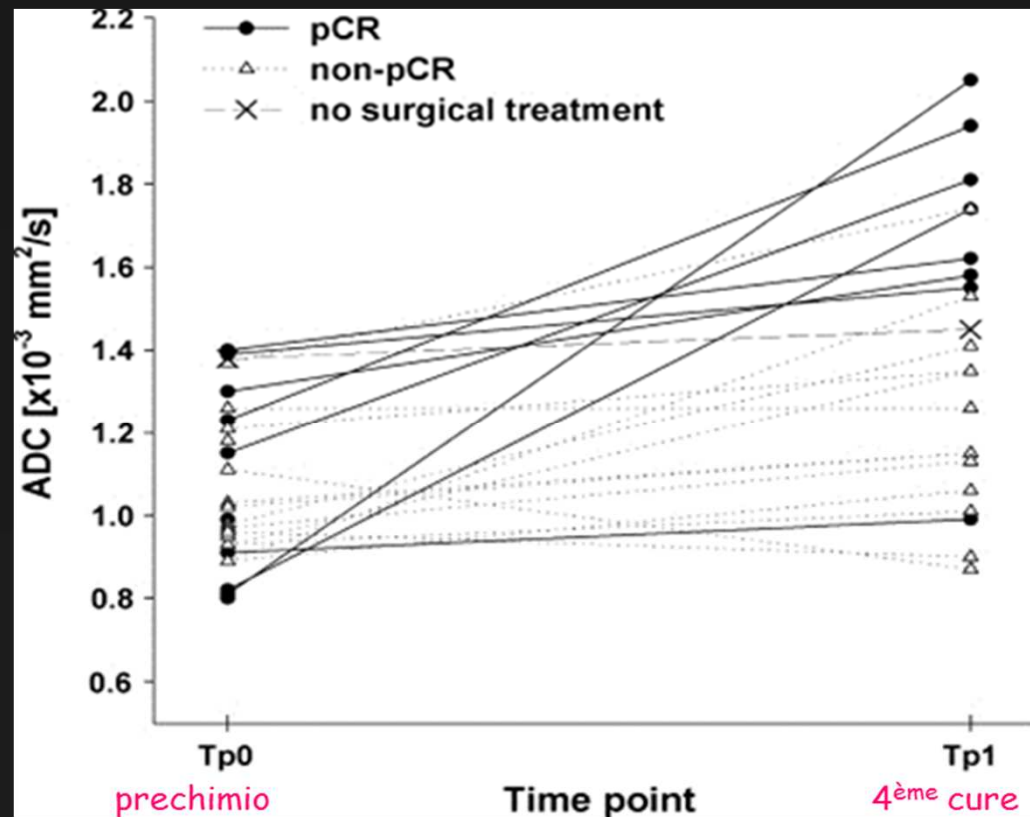
En hyposignal sur  
l'imagerie de diffusion  
ADC élevé



En hypersignal sur  
l'imagerie de diffusion  
(scinti-like)  
ADC bas

# Résultats attendus

- Augmentation de l'ADC = diminution de la cellularité = paramètre d'efficacité de la CTNA

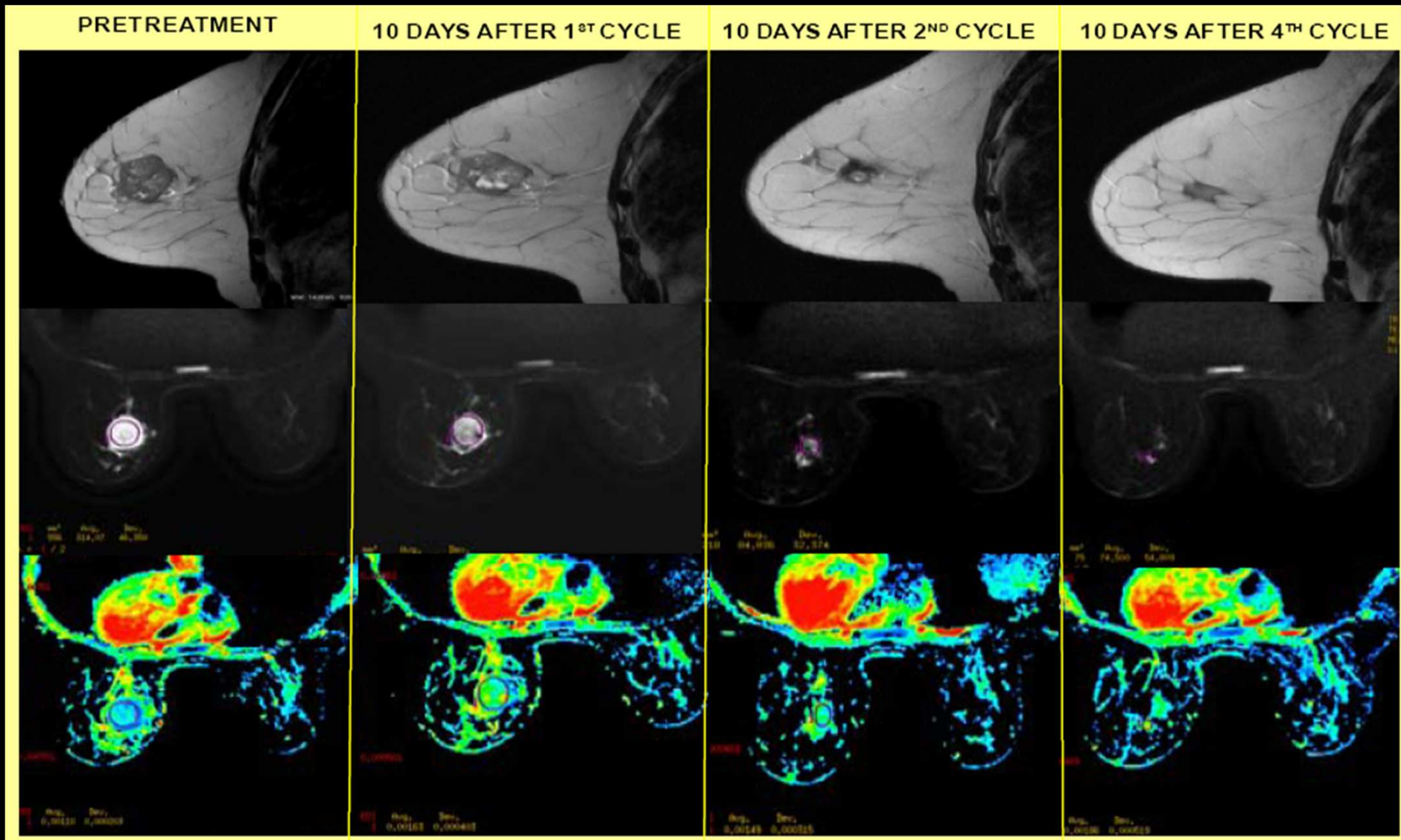


Fangberger

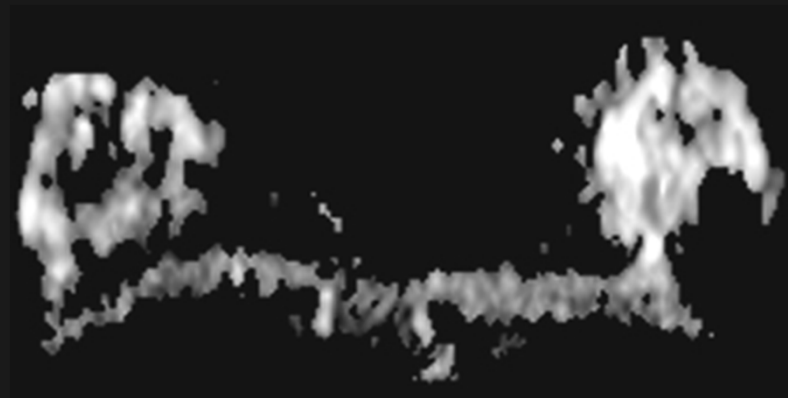
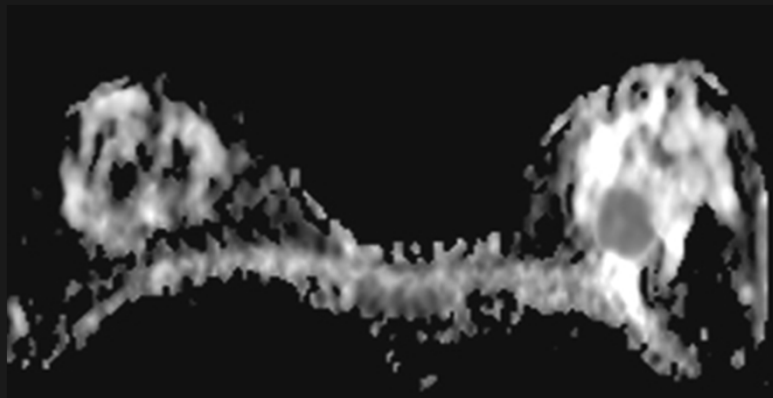
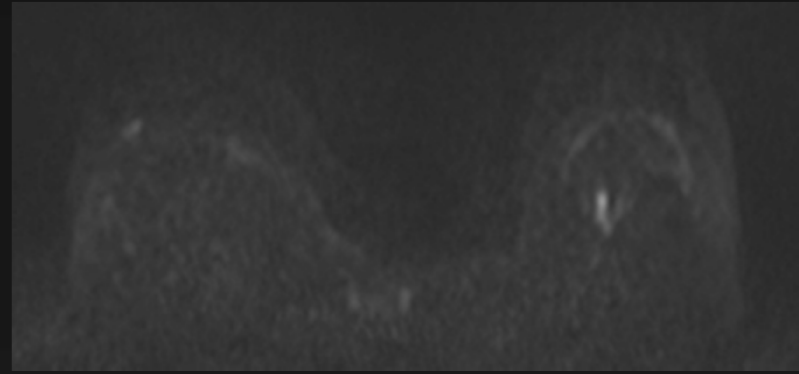
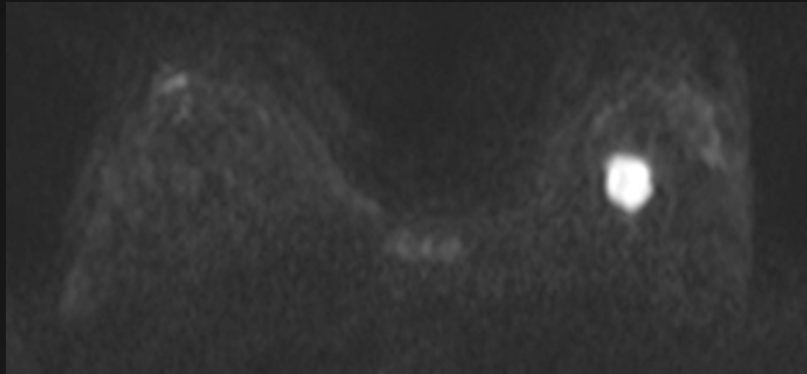
Eur Rad 2011

- Etude prospective
- 32 patientes sous chimioT néoadj
- IRM préchimioT, après la 1<sup>ère</sup> cure
- Paramètres étudiés :
  - ADC
  - Volume tumoral
- Les valeurs d'ADC pré chimioT étaient significativement plus basses dans le groupe des répondeurs ( $p < 0.001$ ) suggérant que les tumeurs seront d'autant plus chimioSe que leur ADC initial sera bas.
- Il existait une augmentation significative de l'ADC après la 1<sup>ère</sup> cure dans le groupe des répondeurs ( $p < 0.001$ )

# ADC = critère précoce de réponse à la chimiothérapie (antérieur à la réduction tumorale)



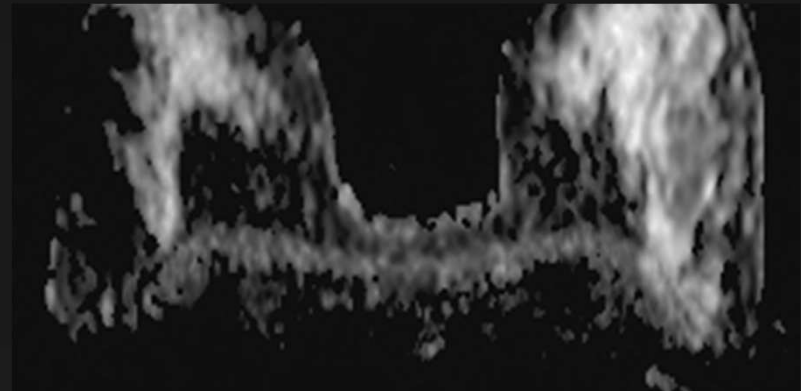
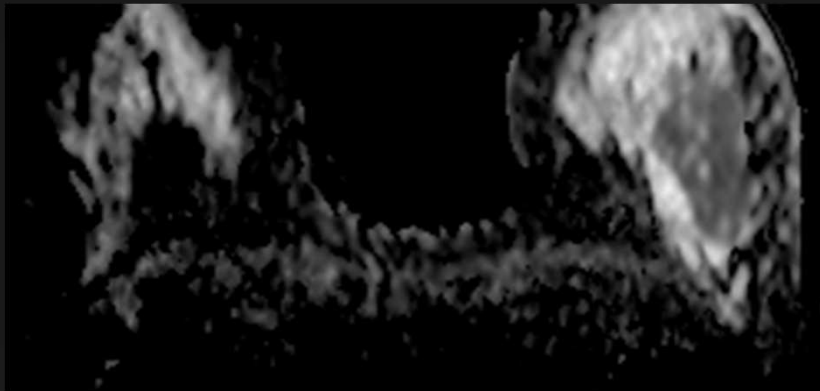
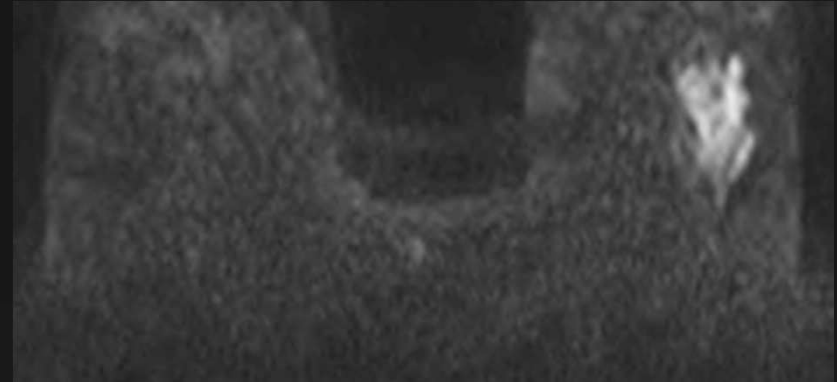
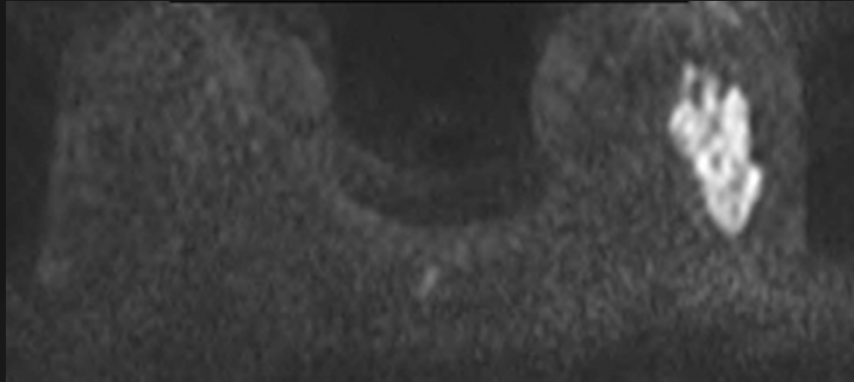




ADC=0.698

ADC=0.946





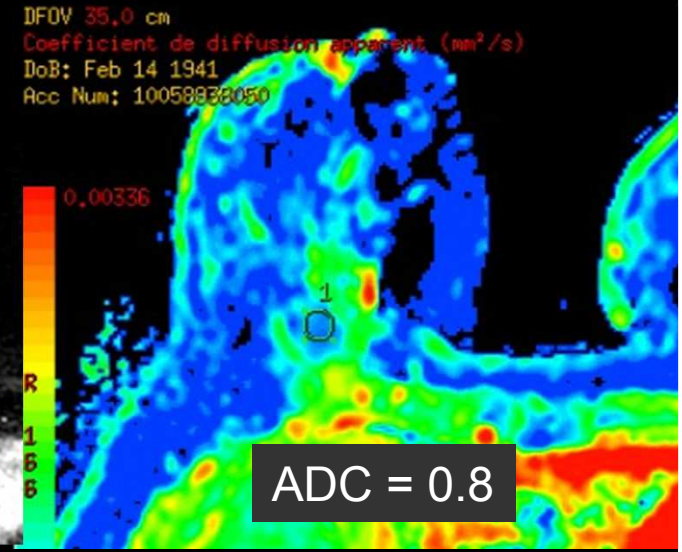
ADC= 0.864

ADC= 1.282

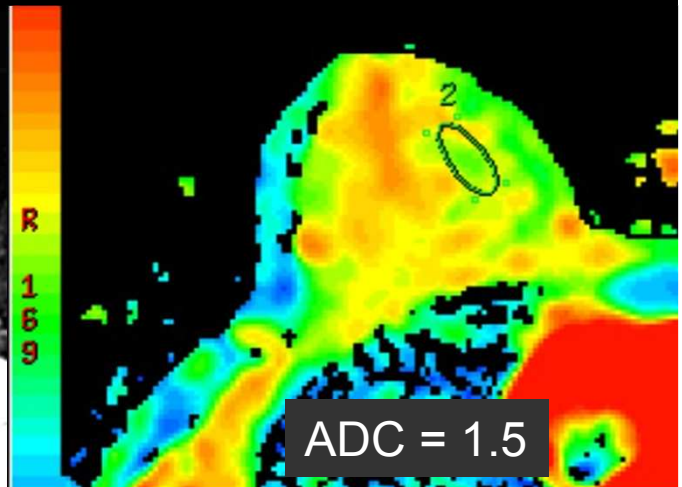
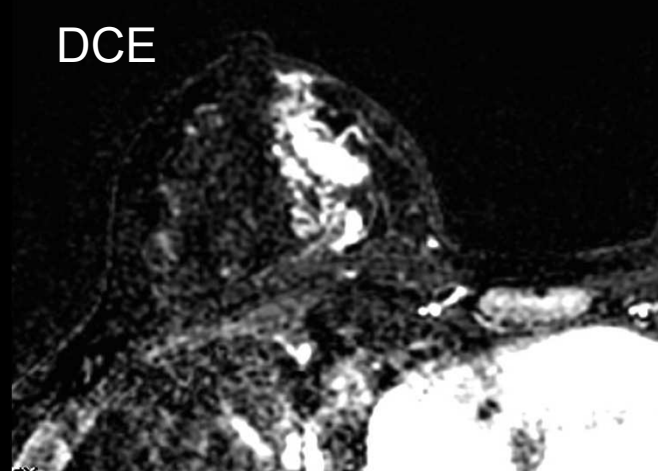
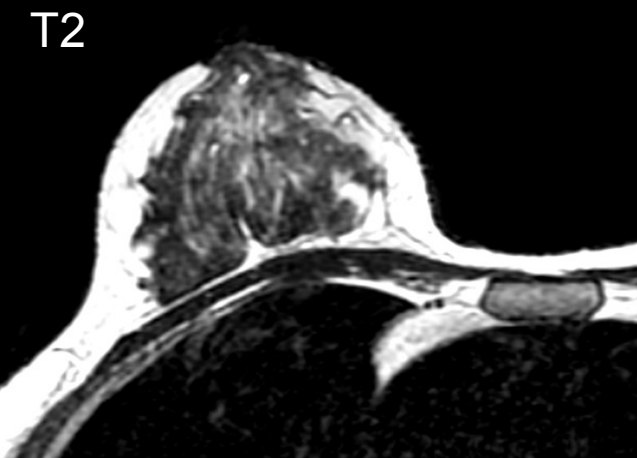
ADC meilleur marqueur que l'image en diffusion

# Prédire la réponse avant traitement sur bilan initial

Bon réponse

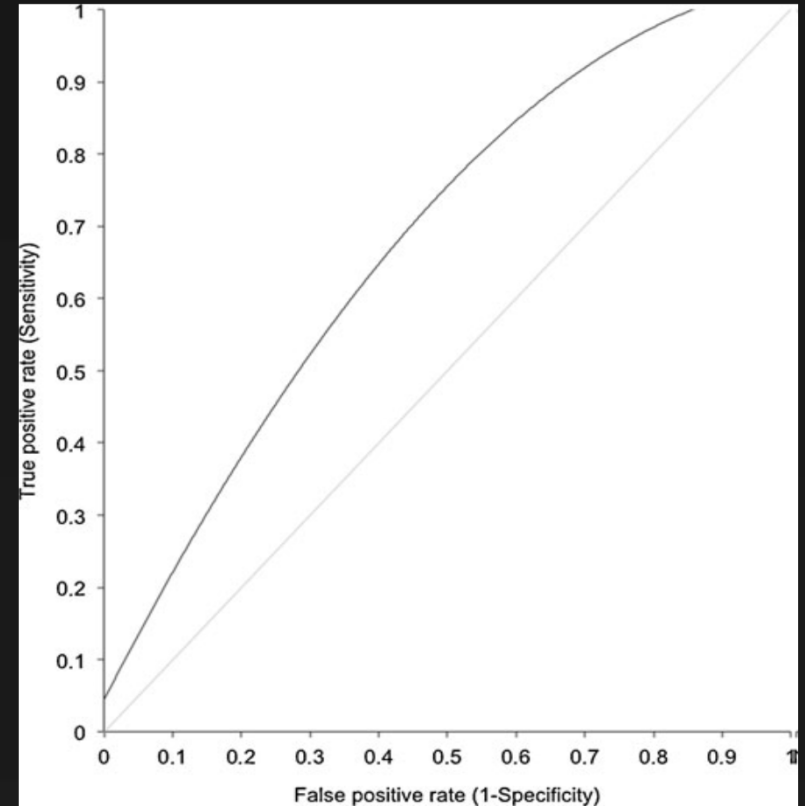


Mauvaise réponse



# Diffusion et biomarqueur

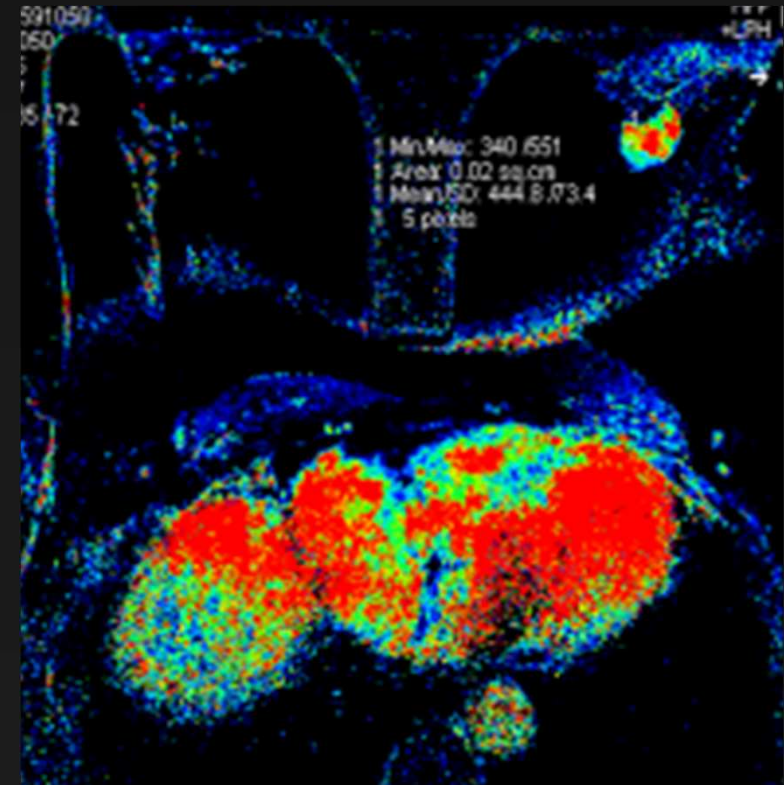
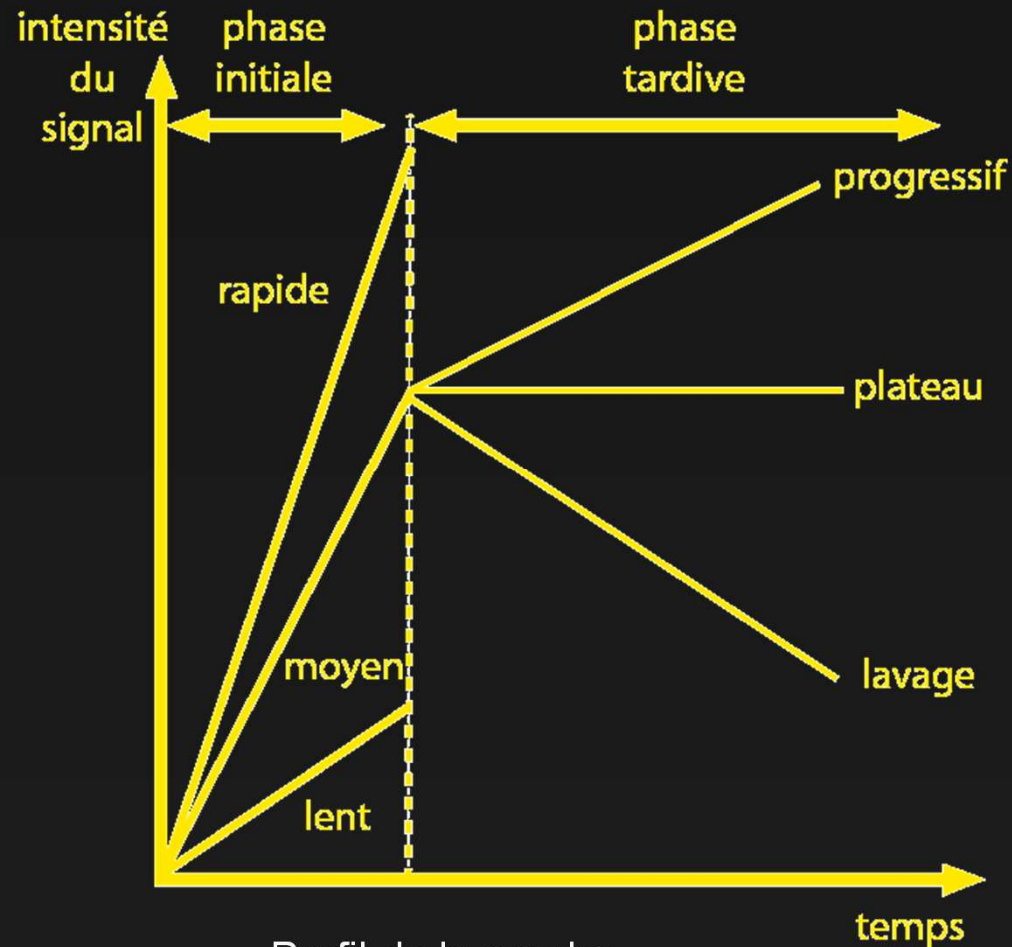
- Pour les cancers TN-, un ADC bas est un facteur prédictif de réponse tumorale complète : **hypercellularité**
- Pour les cancers TN-, un ADC élevé est un facteur prédictif de non réponse tumorale : **dérégulation de la réponse immunitaire avec augmentation de l'eau extracellulaire**



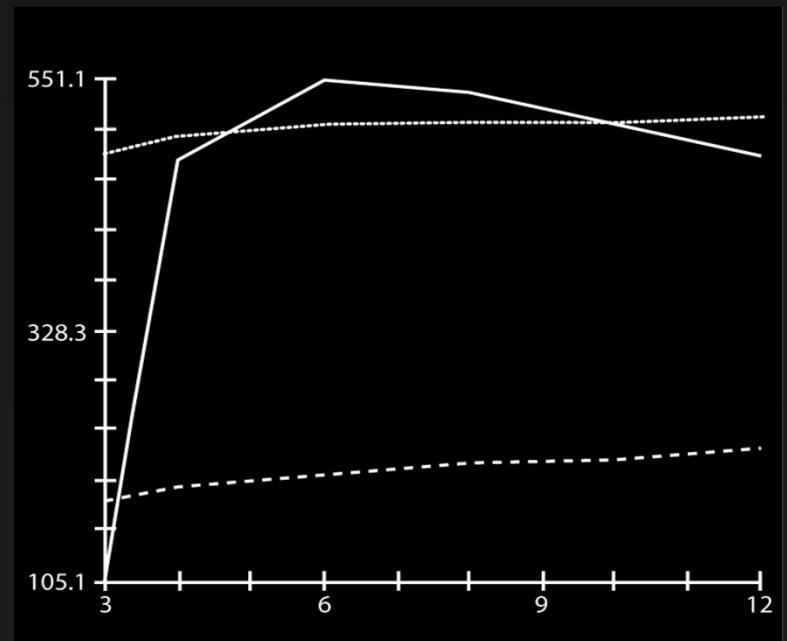
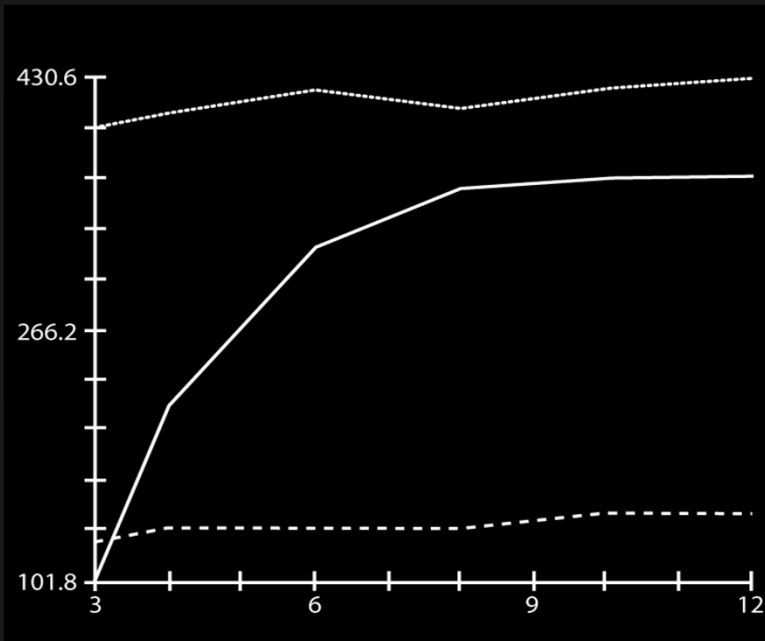
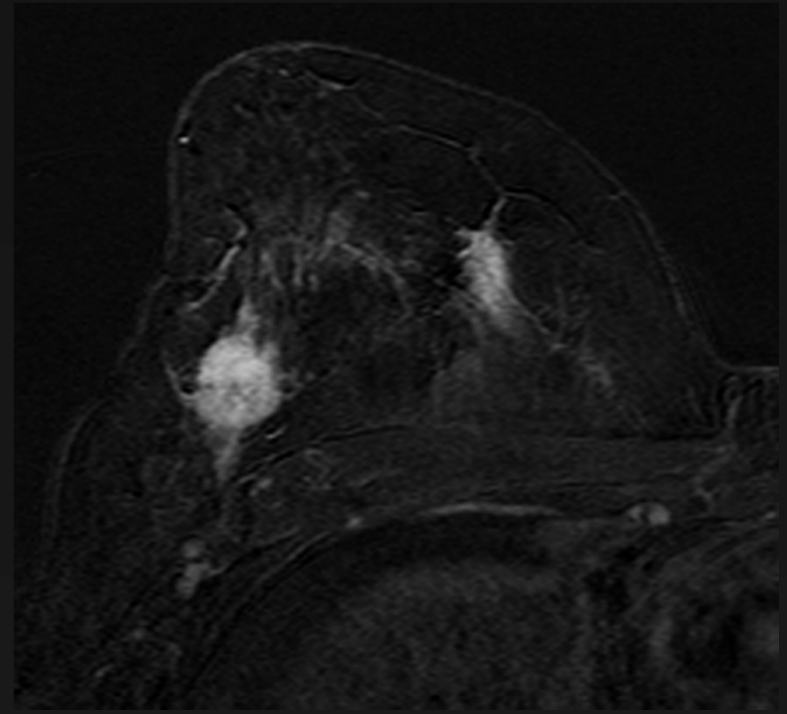
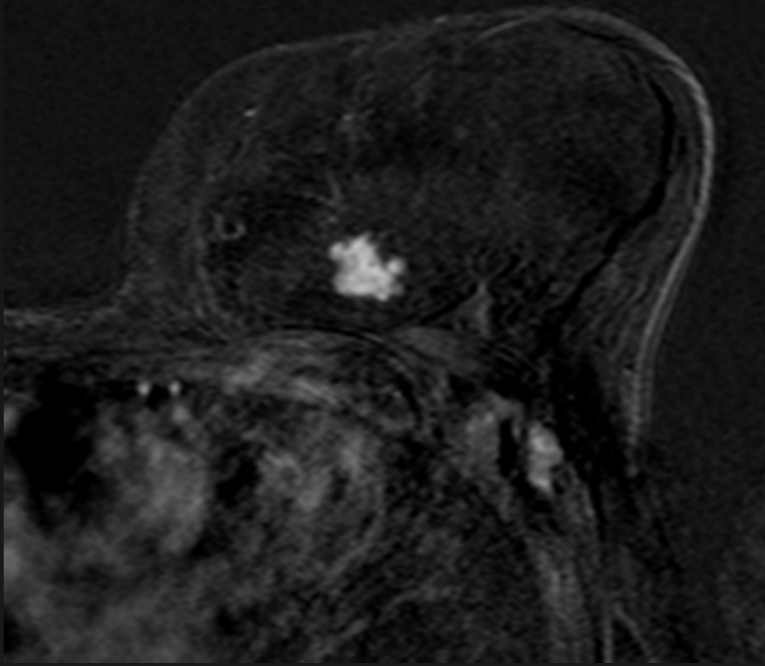
# Comment

- Imagerie morphologique
- Imagerie fonctionnelle
  - Diffusion : cellularité
  - **Perfusion** : **angiogénèse**
  - Spectroscopie : activité métabolique

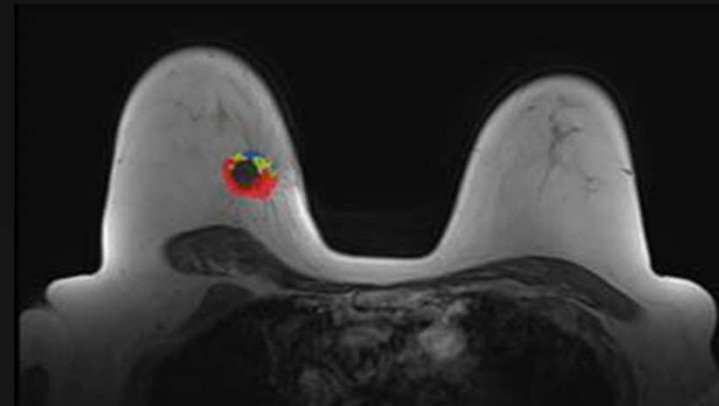
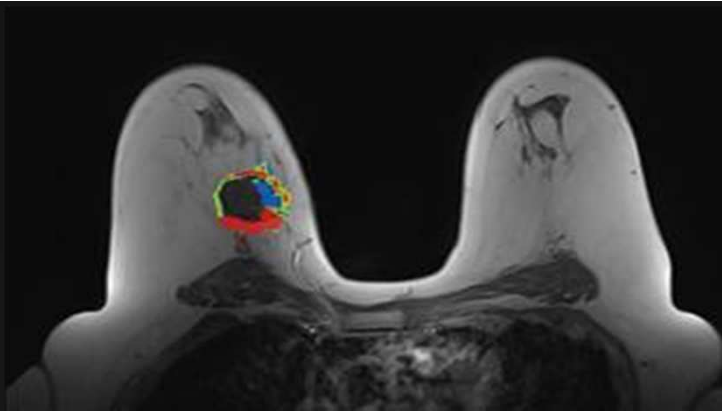
# Comment on évalue l'angiogénèse en pratique : qualitatif ou semi-quantitatif



– Profil de la courbe  
*Kuhl et al Radiology 1999*







**Size and Position**

Volume:  cc  Show Diameters  Show Distances

Diameters

In-Plane: Major  mm Minor  mm

Location

Breast:    
 Quadrant:    
 Region:

Distances

Nipple:  mm  
 Skin:  mm  
 Chest Wall:  mm

**Size and Position**

Volume:  cc  Show Diameters  Show Distances

Diameters

In-Plane: Major  mm Minor  mm

Location

Breast:    
 Quadrant:    
 Region:

Distances

Nipple:  mm  
 Skin:  mm  
 Chest Wall:  mm

Initial Enhancement:    
 Peak Enhancement:  %   
 Delayed Enhancement:

**Segmentation Details**

Enhancement Threshold:

Delayed Enhancement Breakdown (% of lesion volume)

Persistent:  Plateau:  Washout:

Initial Enhancement:    
 Peak Enhancement:  %   
 Delayed Enhancement:

**Segmentation Details**

Enhancement Threshold:

Delayed Enhancement Breakdown (% of lesion volume)

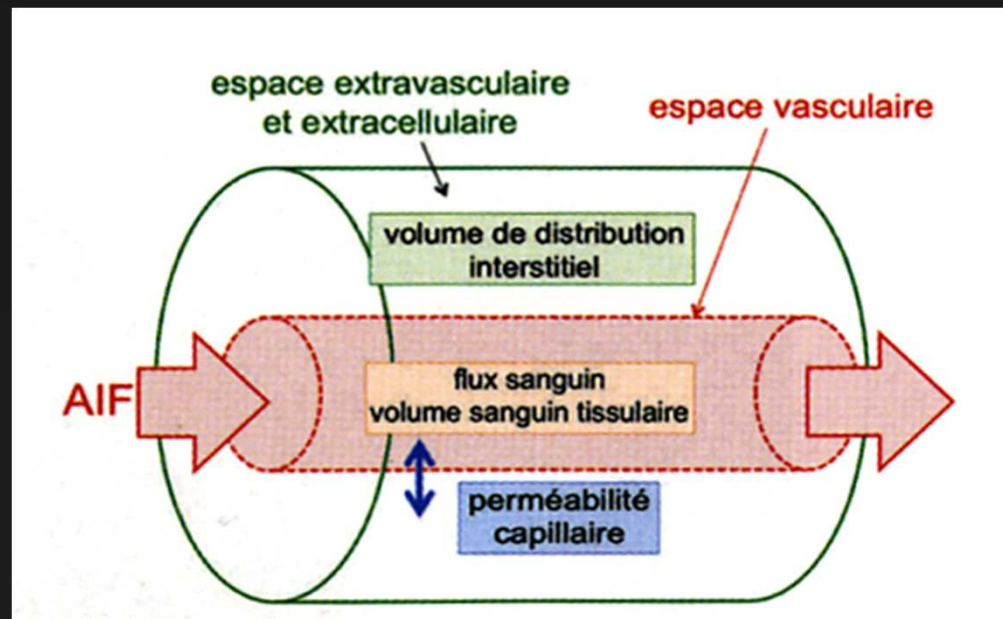
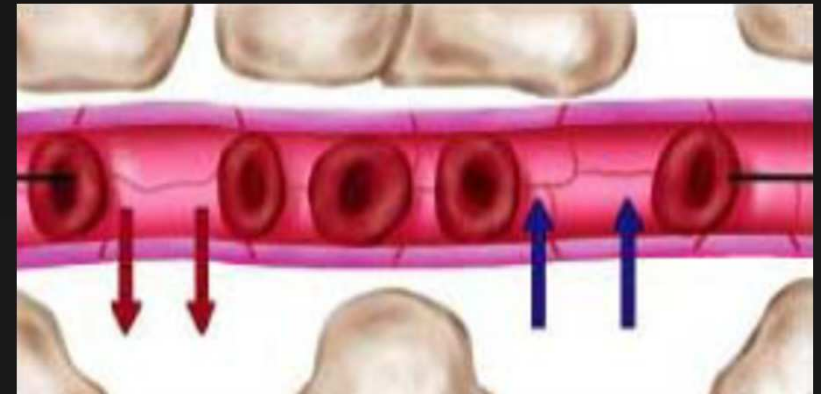
Persistent:  Plateau:  Washout:

Pré-traitement

Après une cure

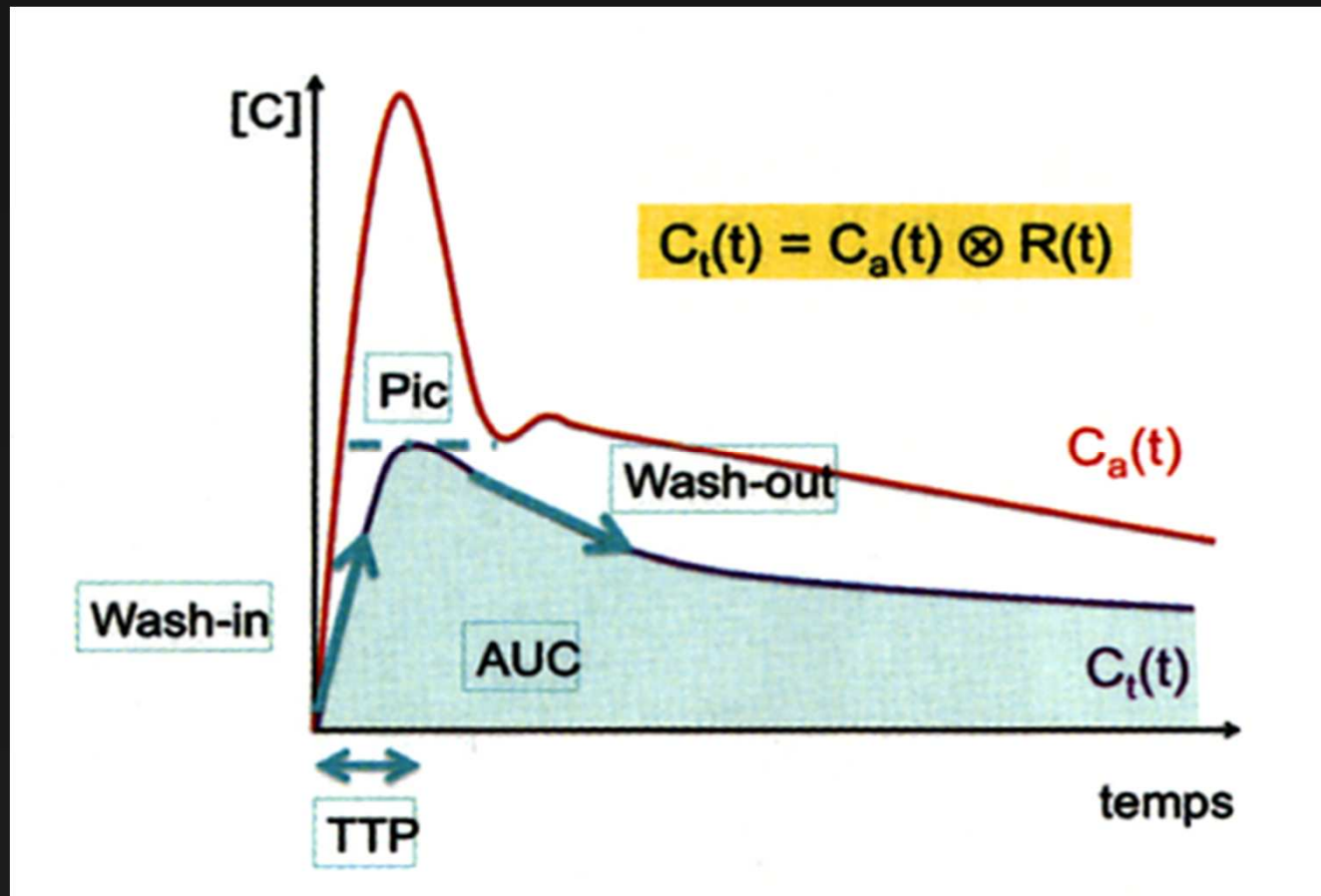
# Les paramètres intrinsèques de la tumeur

Tumeur = secteur vasculaire + secteur cellulaire + secteur interstitiel





# Les paramètres intrinsèques de la tumeur



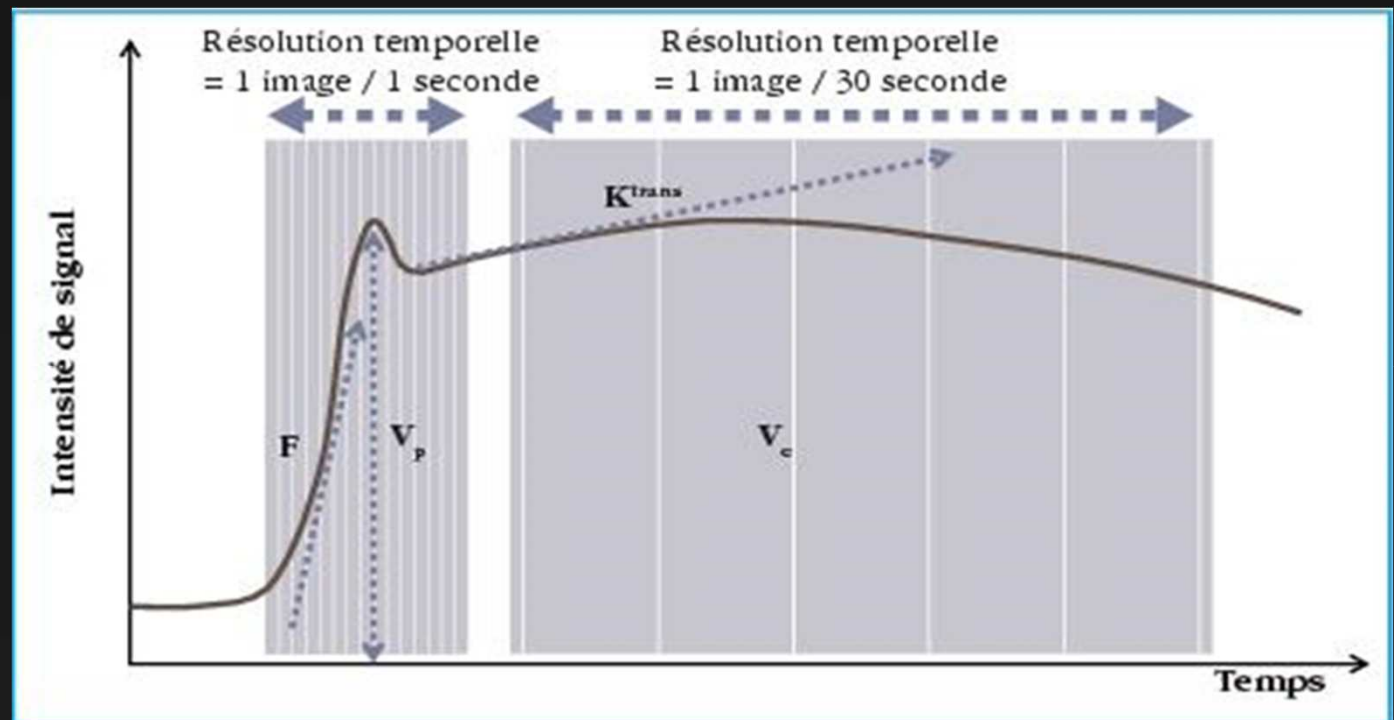
# Les paramètres intrinsèques de la tumeur

F : perfusion tumorale

V<sub>p</sub> : fraction volumique sanguine

V<sub>e</sub> : fraction volumique interstitielle

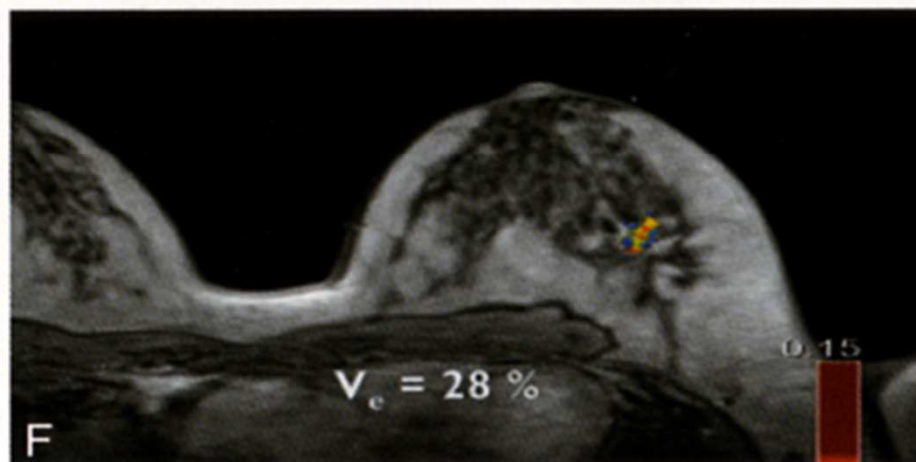
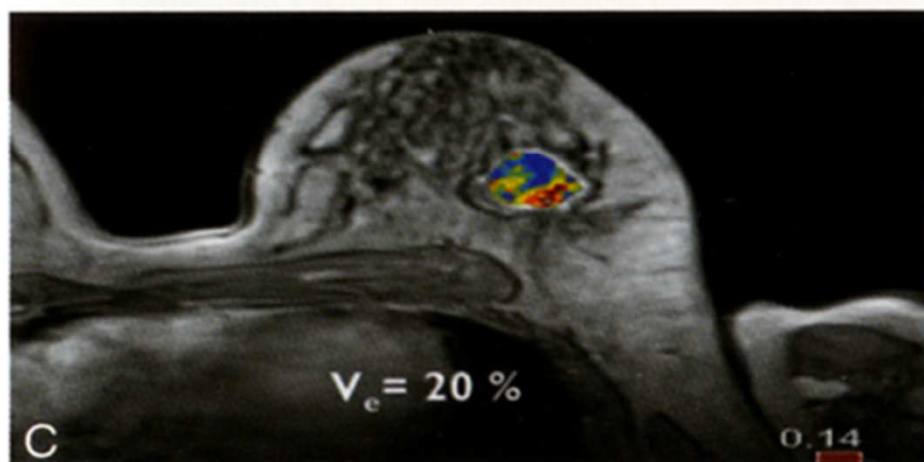
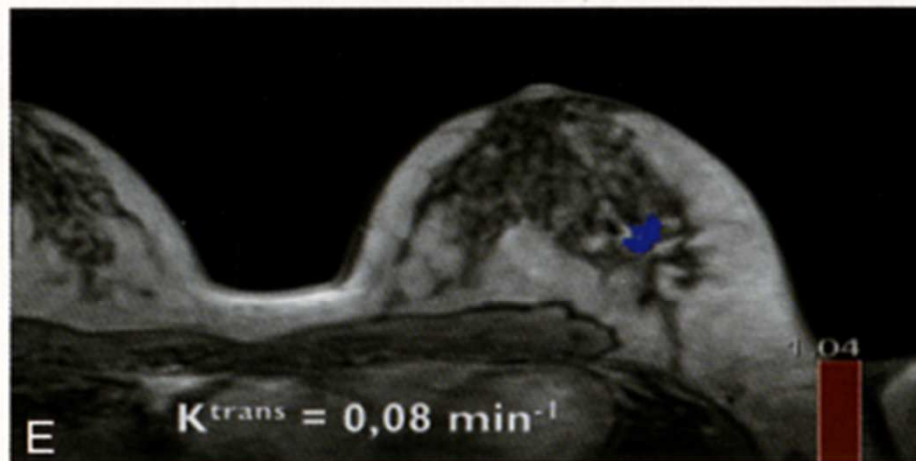
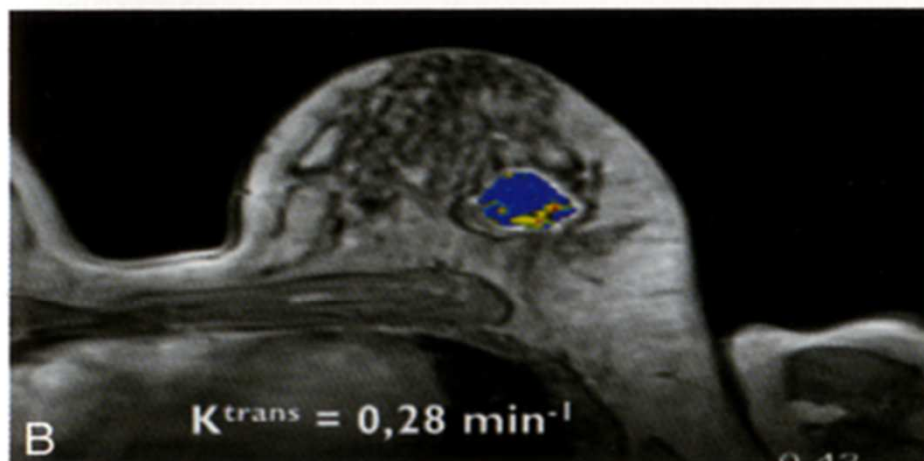
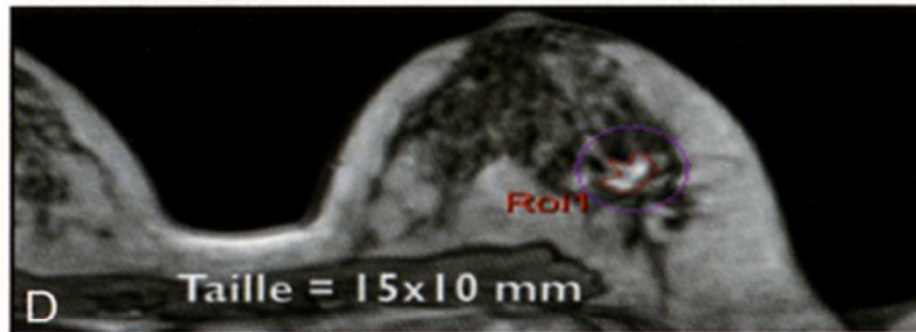
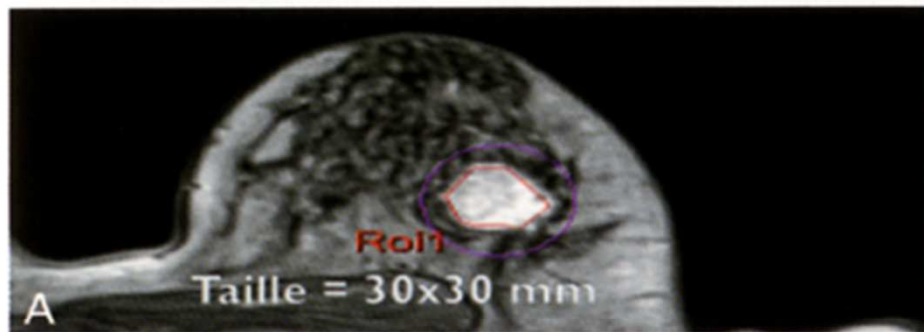
K<sub>trans</sub> : perméabilité capillaire



- Etude rétrospective
- 68 patientes sous ChimioT néoAdj
- IRM préchimioT, précoce (54 jours en moyenne), postchimioT
- Paramètres étudiés :
  - K trans, Kep, Ve,
  - Volume
- Evaluer l'efficacité de la perfusion à prédire la réponse tumorale finale IRM (basée sur les critères RECIST)
- Les modifications de **VOLUME** et des paramètres pharmacocinétiques (**KTRANS** et **KEP**) démontraient **tous 2** des différences significatives entre R et NR dès l'IRM précoce.
- Le % de réduction volumique (IRM préchimio/IRM précoce) restait le paramètre le plus significatif ( $p < 0,001$ )

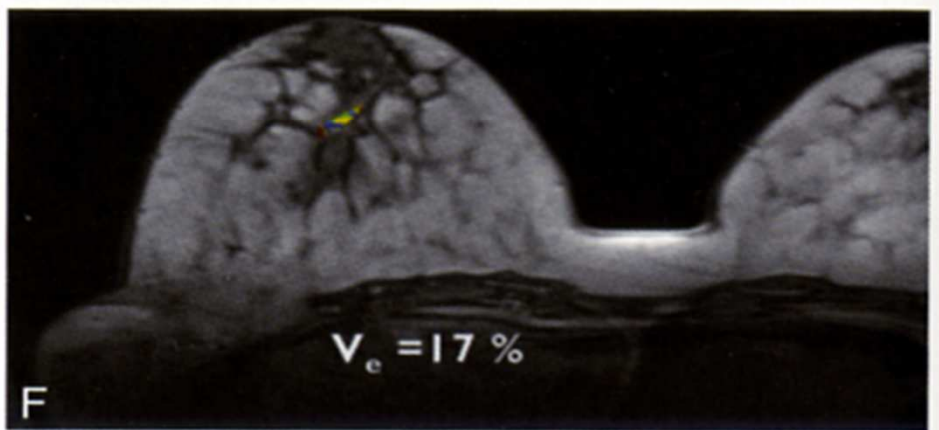
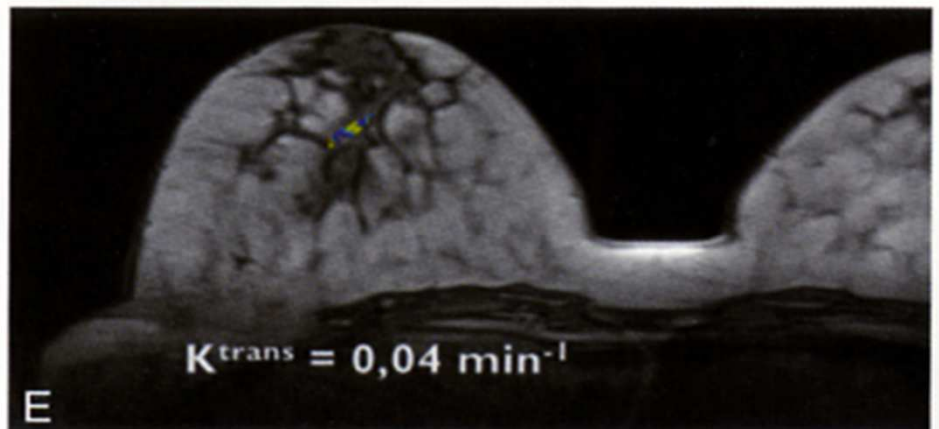
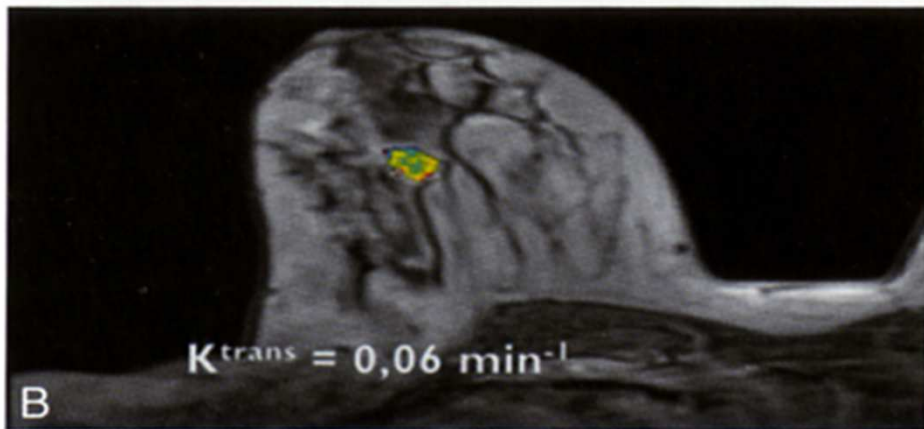
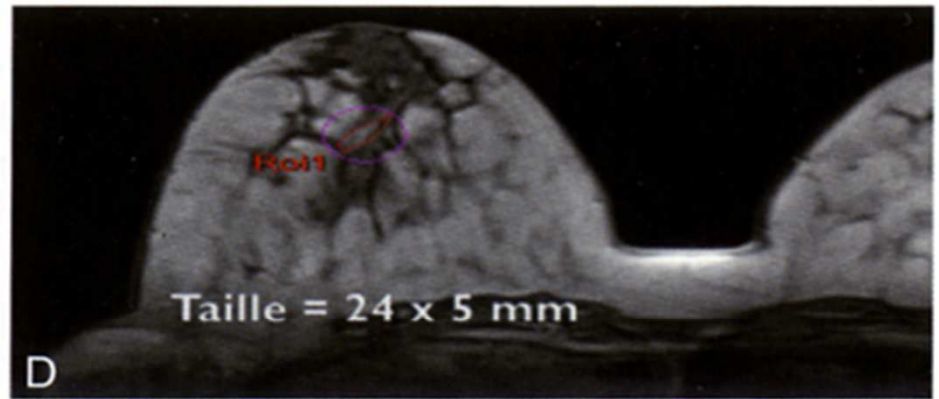
- Etude prospective
- 25 patientes sous ChimioT néoAdj
- IRM préchimioT, après 1 ou 2 cures
- Paramètres étudiés
  - Paramètres morphologiques : Surface tumorale
  - Paramètres pharmacocinétiques
- Comparer l'efficacité diagnostique de la perfusion et de la surface tumorale pour prédire la réponse tumorale histologique.
- APRES la 1<sup>ère</sup> CURE :  
Seuls les paramètres morphologiques apparaissent significatifs
- APRES la 2<sup>ème</sup> CURE :  
Les modifications surfaciques restent significatives  
Seules les modifications du K Trans apparaissent significatives  
**AUC surface et Ktrans équivalentes**

- Etude prospective
- 28 patientes sous ChimioT néoAdj
- IRM préchimioT, après 2 cures
- Paramètres étudiés :
  - Paramètres cinétiques
  - Surface tumorale
- Evaluer l'efficacité diagnostique de la perfusion et de la surface tumorale pour prédire la réponse tumorale histologique
- Le paramètre le plus efficace était le Ktrans, qui identifiait dès la 2<sup>ème</sup> cure 94% des futurs non répondeurs et 73% des répondeurs. (AUC 0.93)
- Les modifications de la taille tumorale apparaissent moins efficaces permettant d'identifier les non répondeurs dans seulement 59% des cas.
- Mais compare perfusion et surface or Volume > Surface...

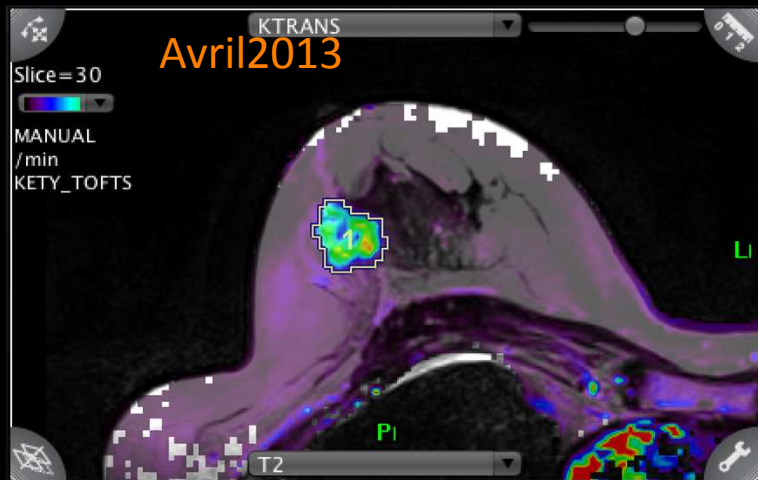


Patiente répondeuse

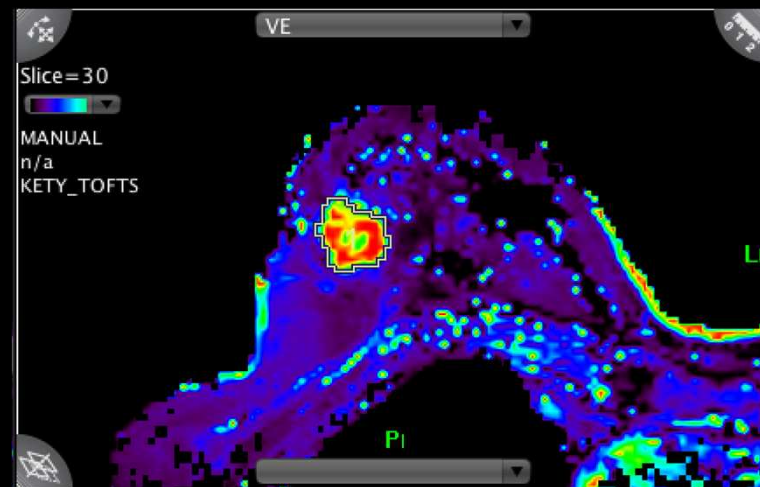




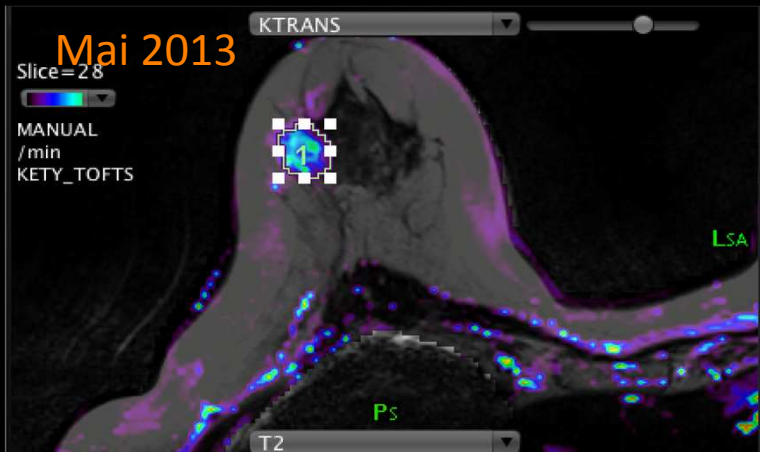
Patiente non répondeuse



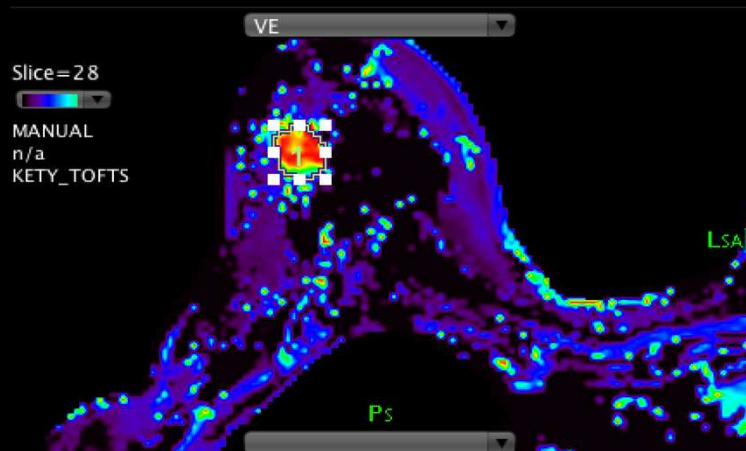
KTRANS 0.53



VE 0.86



KTRANS 0.47



VE 0.78



# QUE RETENIR de la perfusion...

- Complique les choses dans la réalisation de l'IRM : mais développement de logiciels performants (modèle de Toft)
- Semble marcher dans l'évaluation de la réponse précoce
- K trans semble le paramètre le plus efficace, dès la 2<sup>ème</sup> cure
- Mais résultats contradictoires par rapport à des paramètres beaucoup plus simples (surface)

# Comment

- Imagerie morphologique
- Imagerie fonctionnelle
  - Diffusion : cellularité
  - Perfusion : angiogénèse
  - **Spectroscopie : composition moléculaire**

- Technique basée sur la détection au sein de la tumeur d'un métabolite marqueur : la choline (résonance 3.2 ppm) = reflet de l'activité de la membrane cellulaire
- Sein : Spectroscopie Mono-voxel (Multivoxel : cerveau, prostate)  
(Antenne sein 8 canaux min nécessaire à 1,5T)
- Peut être réalisée après injection de gadolinium (Chélates inertes : Omniscan, Prohance) permettant de positionner au mieux le voxel.

Peu utilisée en routine :

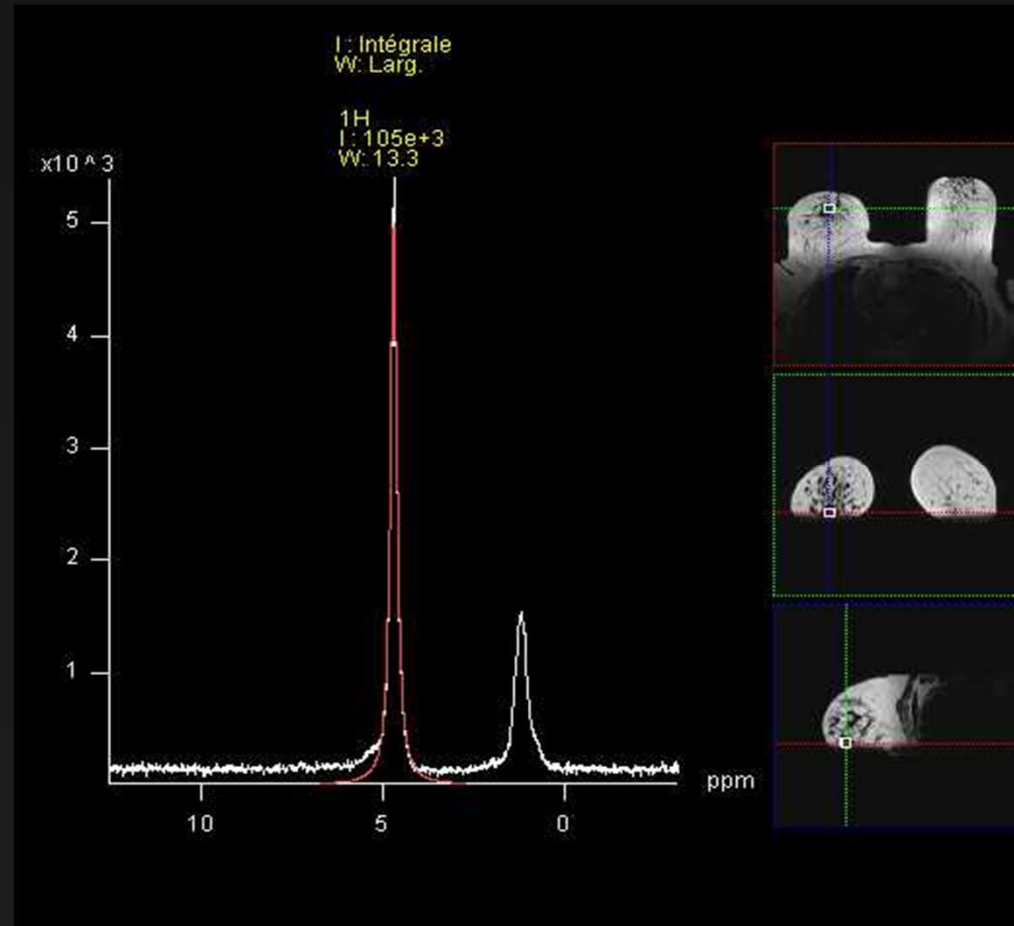
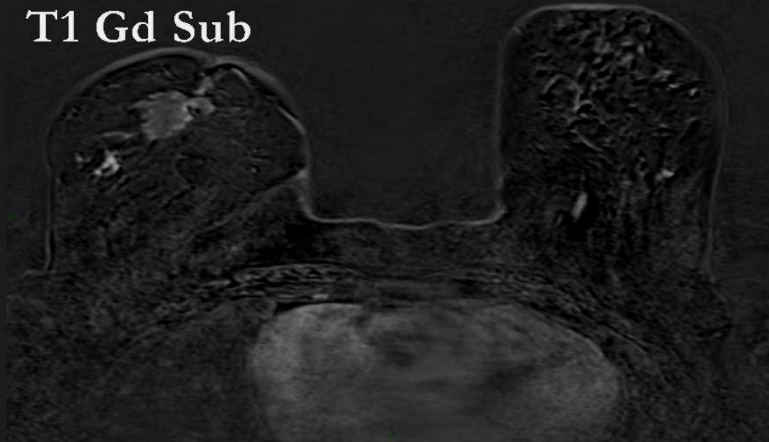
- \* Chronophage ? Durée d'acquisition < 5 mn mais réglages préalables pour homogénéiser le champ dans le voxel parfois longs
- \* 2 Situations fréquentes CI la spectroscopie :
  - Hématome post biopsie (sang vieilli Hémosidérine)
  - Clip métallique de repérage pré-chimioT→ Inhomogénéité de champ magnétique
- \* Taille minimale des lésions > 1 cm<sup>3</sup>

# Spectroscopie: détection du pic de choline

Pic de choline (3,23 ppm) masqué par le pic de l'eau et de la graisse.



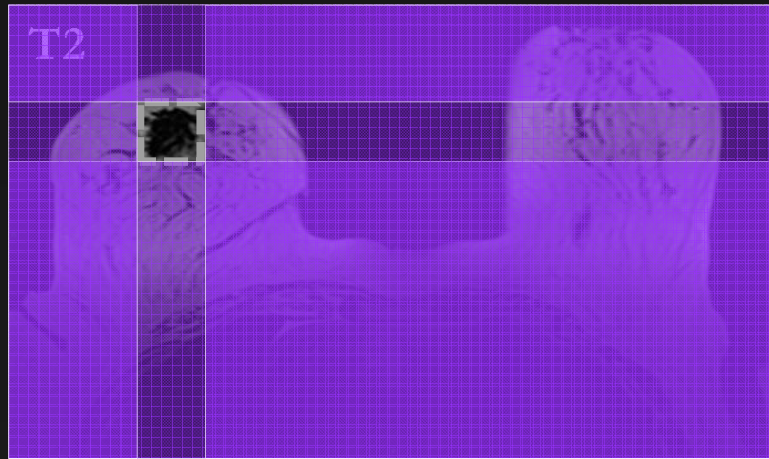
T1 Gd Sub



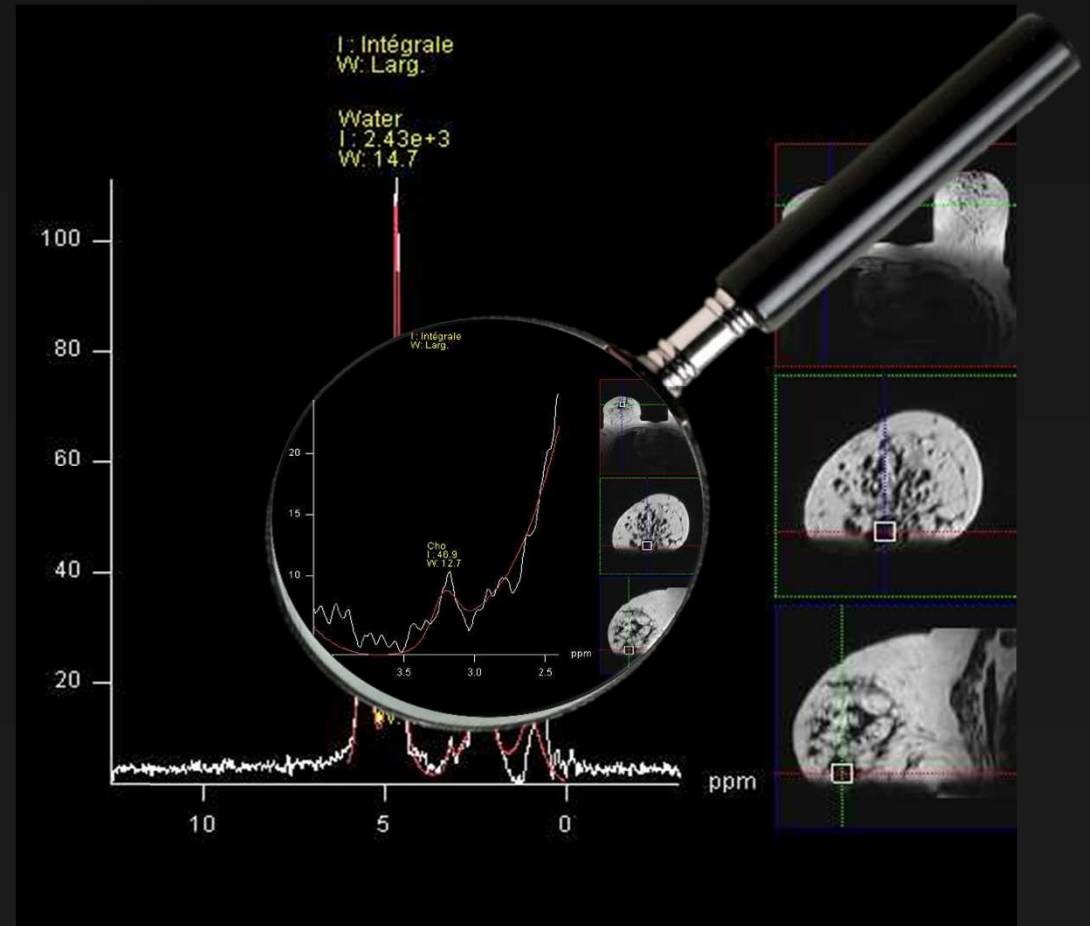
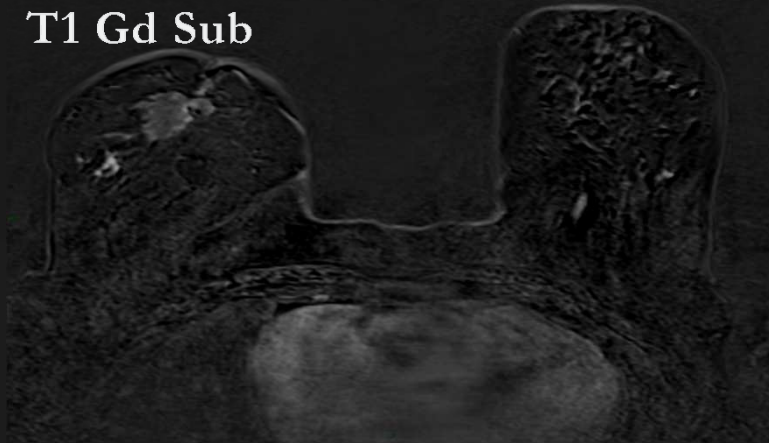
*Remerciement Cédric de Bazelaire*

# Détection du pic de choline

Saturation de l'eau et de la graisse.

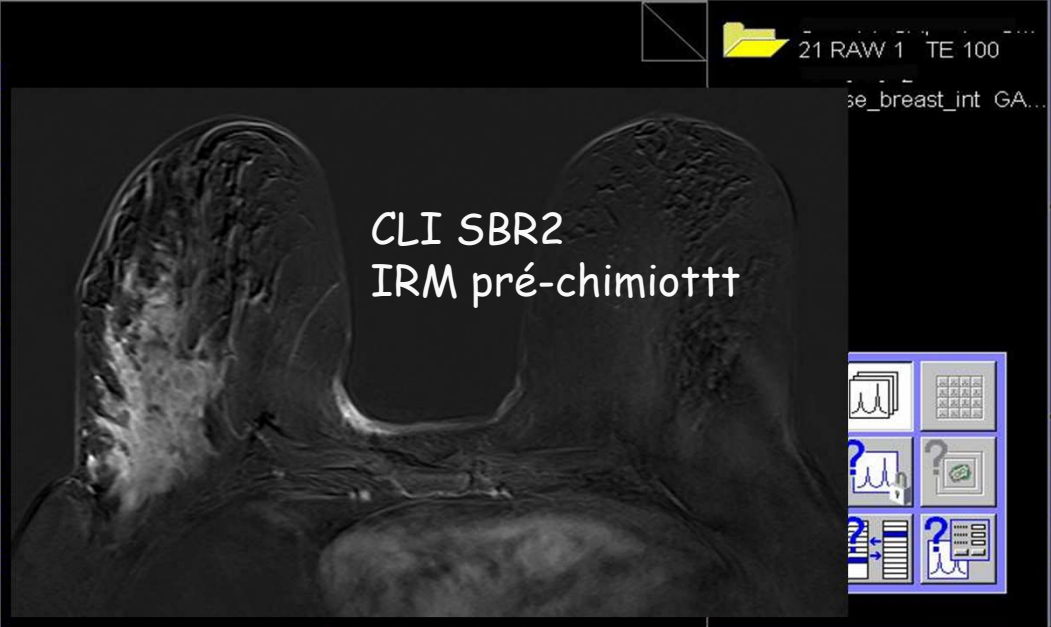
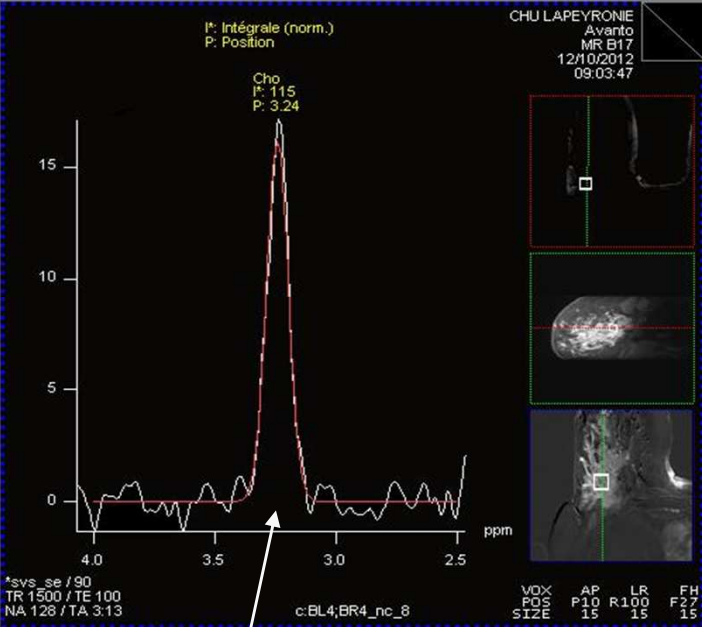


T1 Gd Sub



Remerciement Cédric de Bazelaire





21 RAW 1 TE 100

se\_breast\_int GA...

Examen

Visualisation

Reprographie

Pic de Cho normalisé par rapport  
Au signal de l'H2O

Voxel 15x15x15 mm



CHU LAPEYRONIE HFP

STUDY 15698538  
105 IMA 10

3D

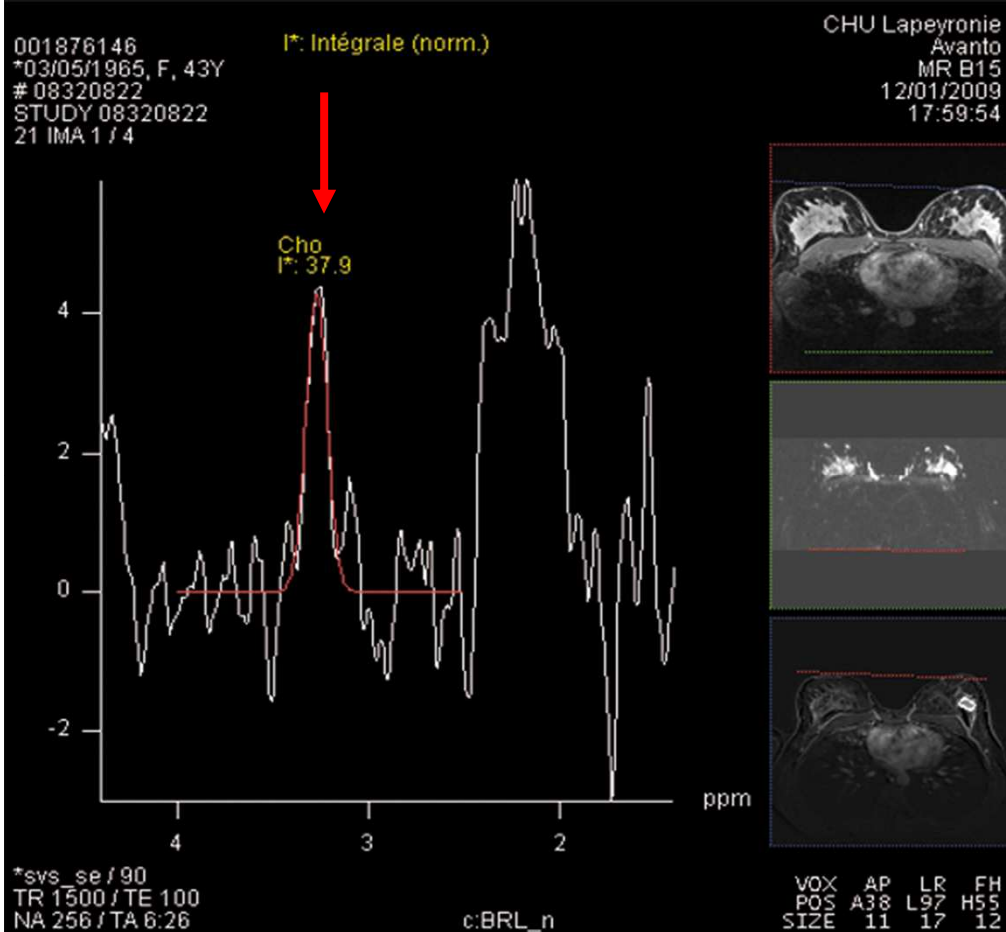
Spectrosc...

STUDY 15698538  
15 IMA 37

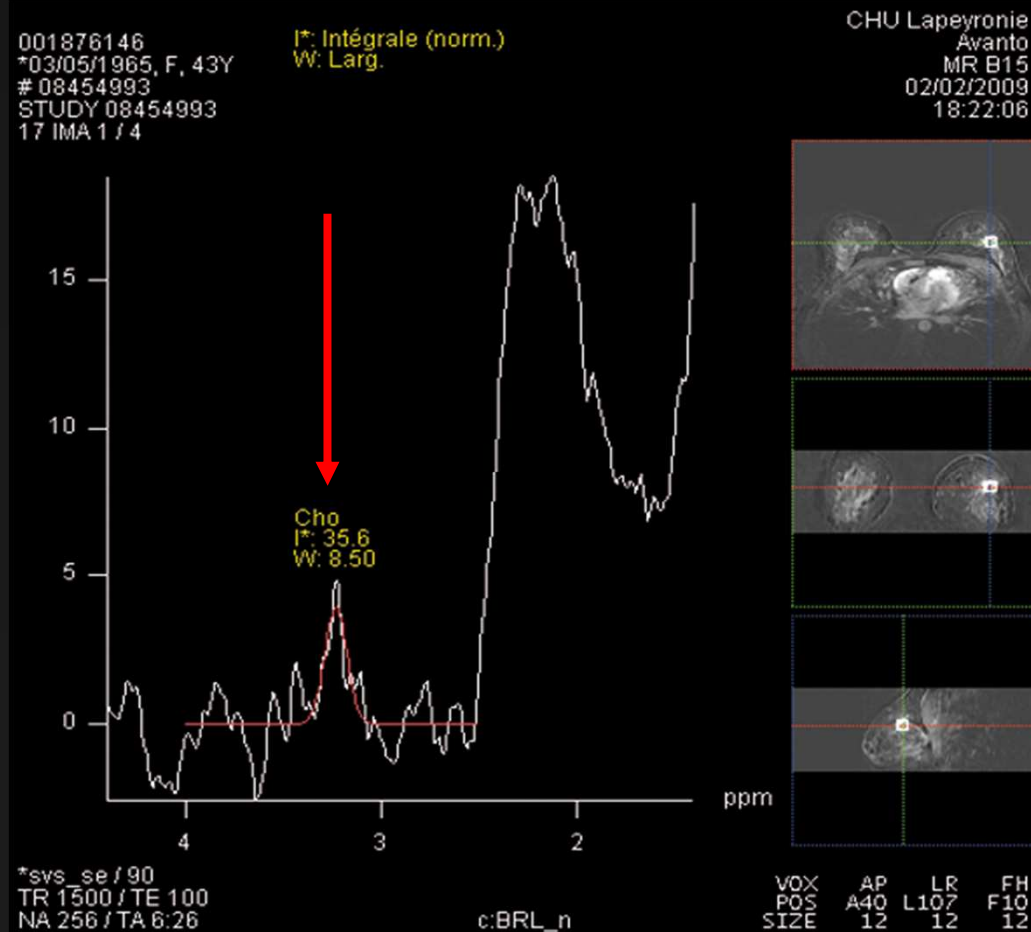
TP 0  
SP F28.6  
SL 2.41  
FoV 340\*340  
381p\*448s  
E

# Réponse + sous chimioT néoadjuvante : chute du pic de Choline

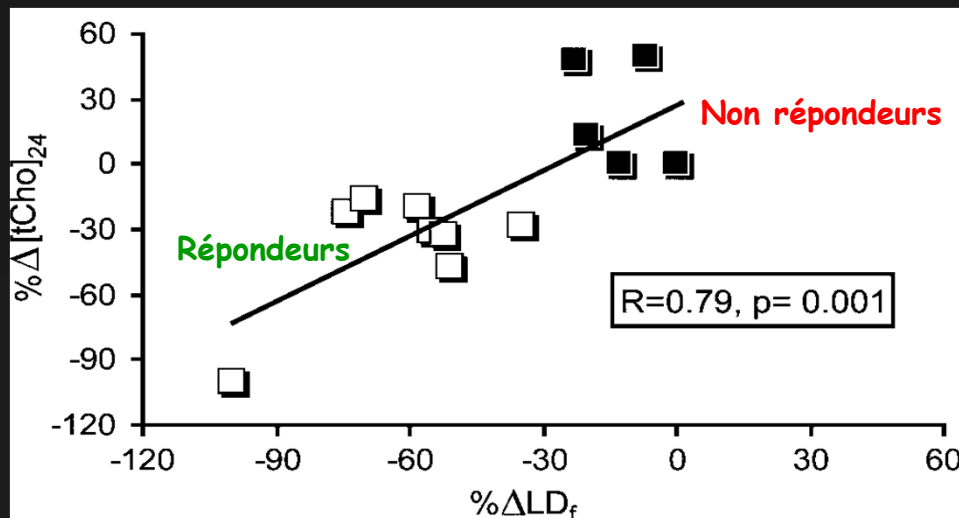
## Pré chimioT



## Après 1 cure de chimioT



- Etude prospective
- 16 patientes sous chimioT néoadj, IRM 4 T
- IRM préchimioT, 24H après 1<sup>ère</sup> cure, post chimioT
- La spectroscopie est elle un marqueur précoce de réponse tumorale morphologique IRM (RECIST)?
- Après 1<sup>ère</sup> cure :  
Corrélation significative entre modifications du pic de Cho de l'IRM précoce et réponse tumorale sur l'IRM finale





# Conclusion 1

- Volume tumoral = paramètre le mieux validé
- Diffusion = bon paramètre prédictif d'évolution avant traitement
- Dépendance du logiciel étudié pour l'évaluation de la perfusion
- Spectroscopie : haut champ ?

## Conclusion 2

- Déterminer le paramètre ou l'association de paramètres ayant la meilleure valeur prédictive : étude en cours
- Comparer IRM versus PET CT
- Evaluer l'impact de l'évaluation précoce si elle est fiable sur la prise en charge thérapeutique