



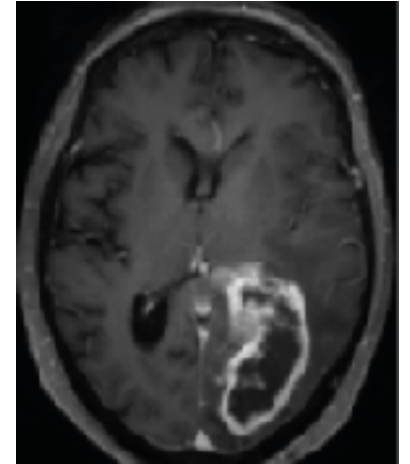
Analyse par **clustering** de données d'**IRM multiparamétrique** appliquée au suivi de **l'hétérogénéité intratumorale**

Benjamin Lemasson, CR Inserm

Workshop FLI : "Analyse d'images médicales multimodales"
Orsay, 22-23 mars 2018

- **Fréquence**

- Tumeurs **peu fréquentes**
 - 4 pour 100,000 habitants
→ 2400 nouveaux cas par an (France)
- Extrêmement **agressives**
 - médiane de survie $\approx$ 14 mois ^[1]
- Seconde cause de mortalité des cancers chez les enfants et 3^{ème} chez l'adulte

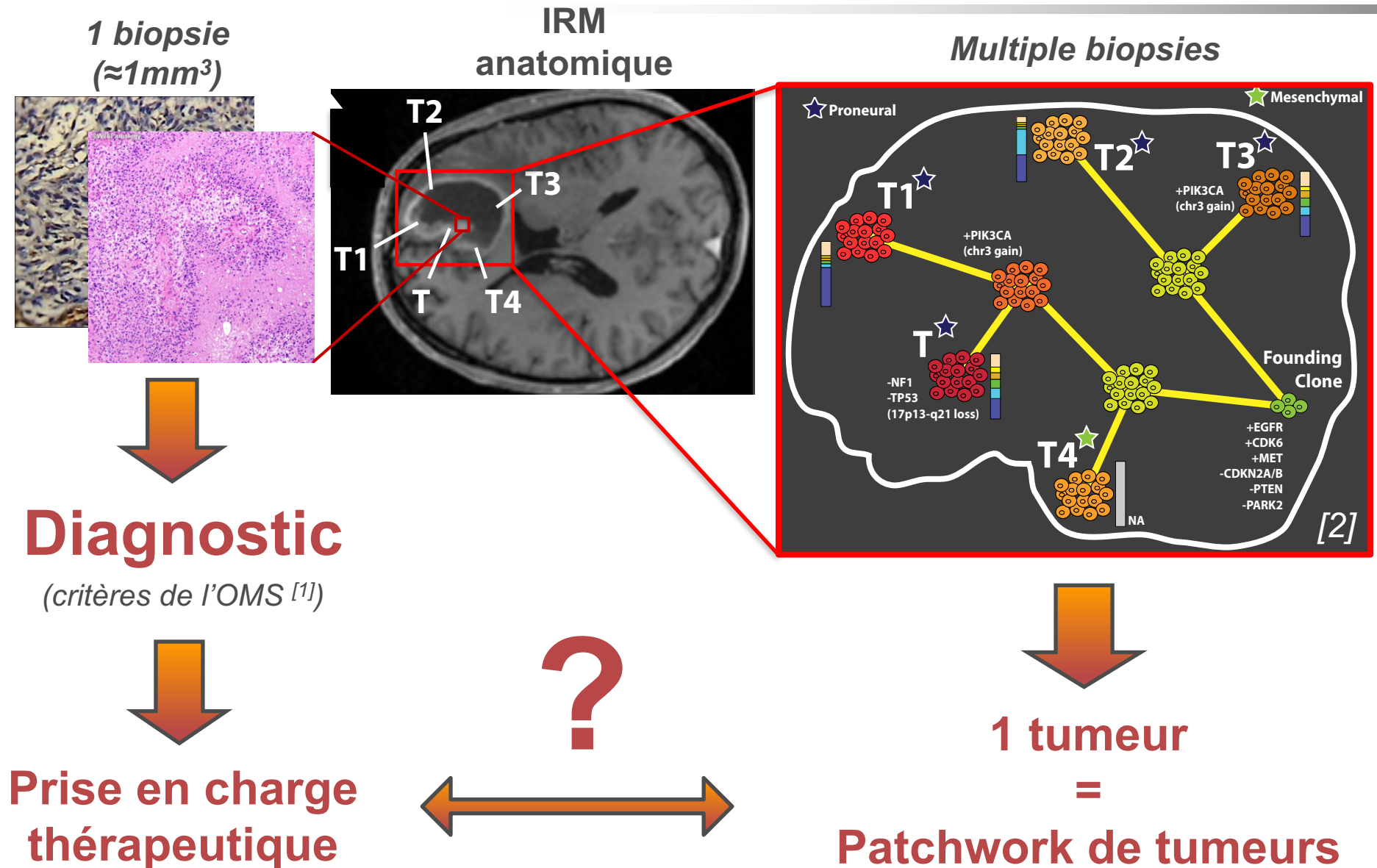


- **Caractéristiques** ^[2]

- Hétérogènes
- Très infiltrantes
- Hypoxiques (résistance au radio- et chimiothérapies)
- Très angiogéniques

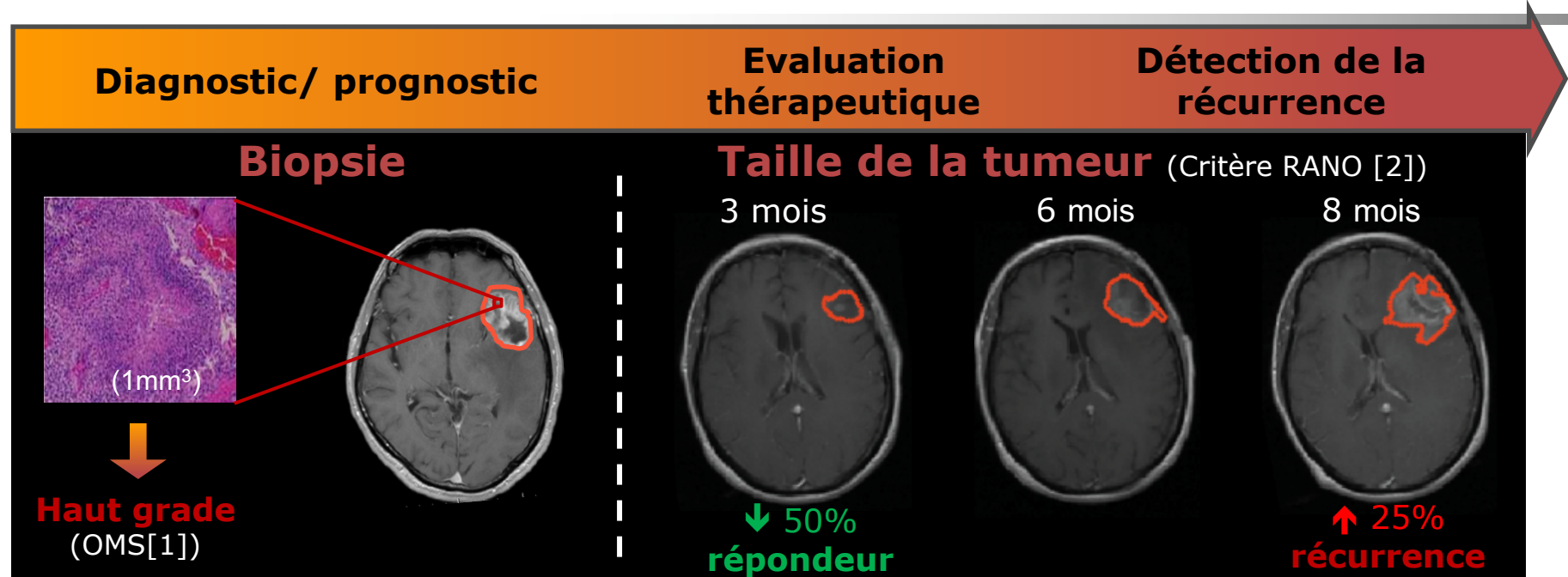
[1] Stupp R et al. N. Engl. J. Med; 2005 [2] Jain et al. Nat Rev Neurosci 2007

Limites du diagnostic des tumeurs cérébrales



[1] Louis et al. Acta Neuropathol. 2007; [2] Sottoriva A. et al., PNAS. 2013

Biomarqueurs des tumeurs cérébrales



Limites

- Ne reflète pas l'hétérogénéité tumorale
- Très invasif
- Tardif
- Pas sensible aux modifications intralesionnelles (évolution de l'hétérogénéité)
- En cas de combinaison, impossibilité de suivre l'effet de chaque traitement

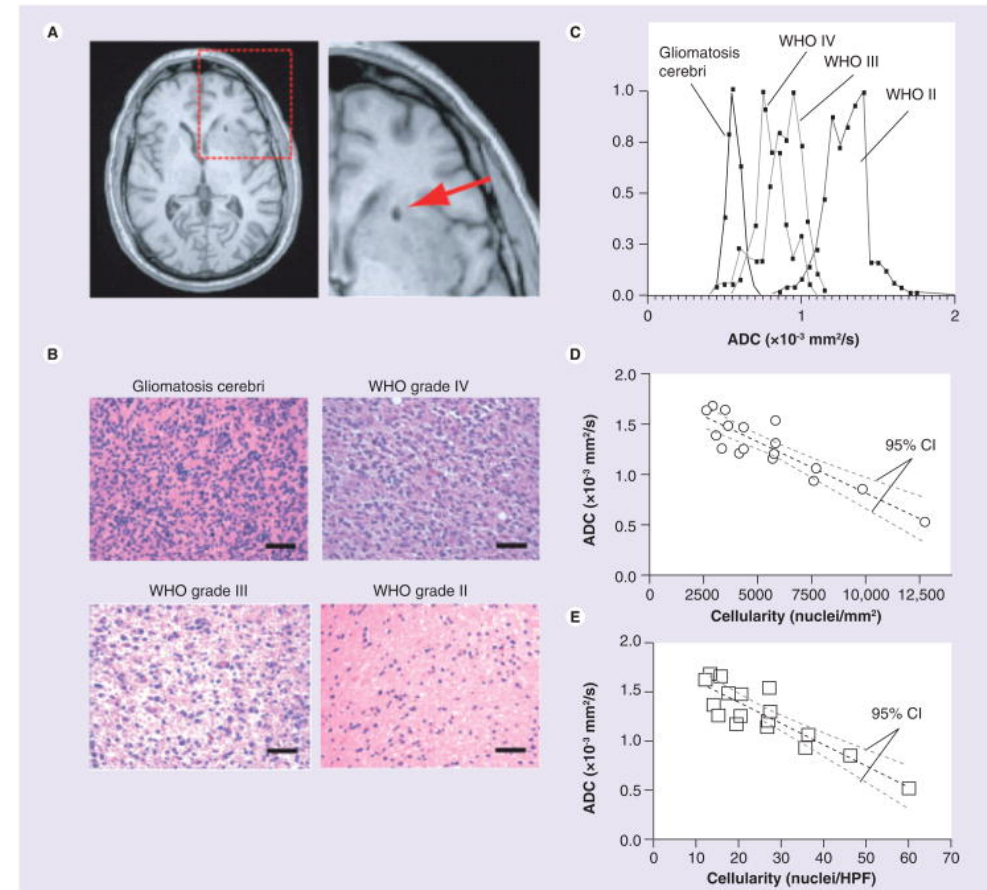
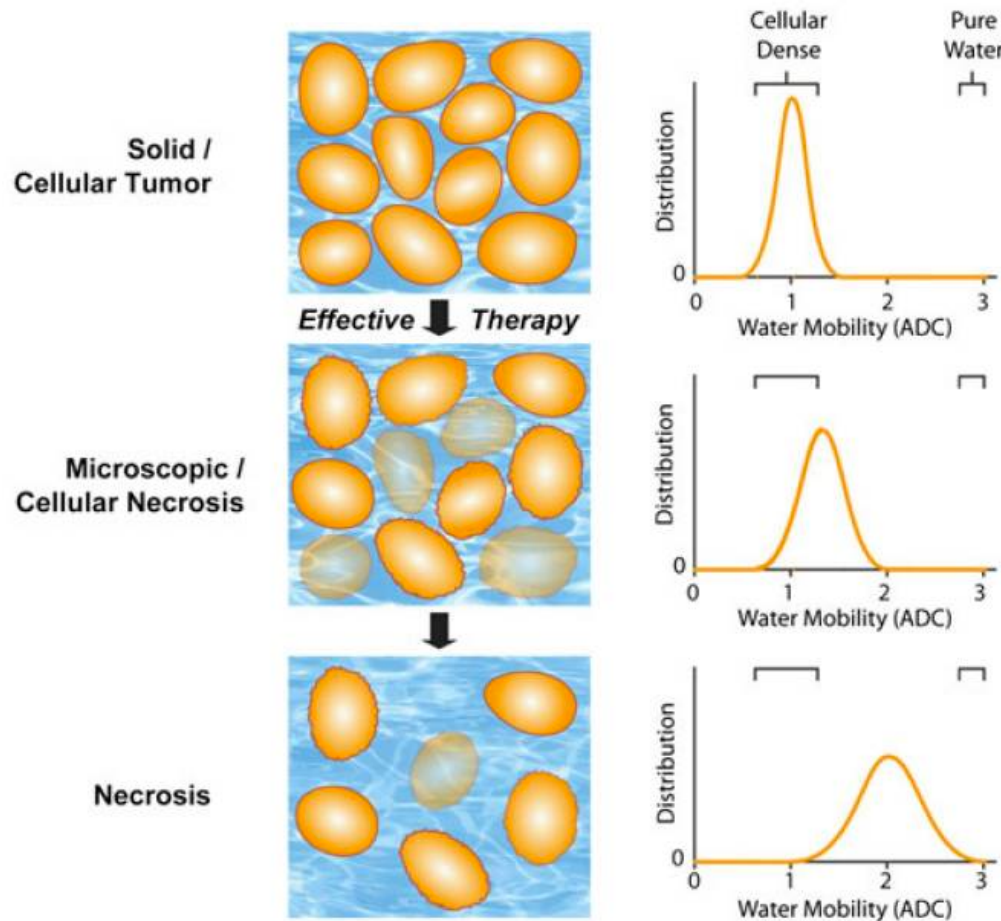
**Besoin de développer de nouveaux biomarqueurs qui soient:
non-invasifs, plus précis et plus sensibles** [3-4]

[1] Louis et al. Acta Neuropathol. 2007; [2] Wen et al J Clin Oncol. 2010

**Développement de nouveaux
paramètres IRM:**

Imagerie de diffusion

- Carte de coefficient de diffusion apparent (ADC):



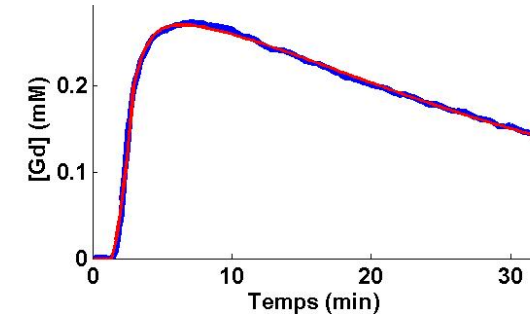
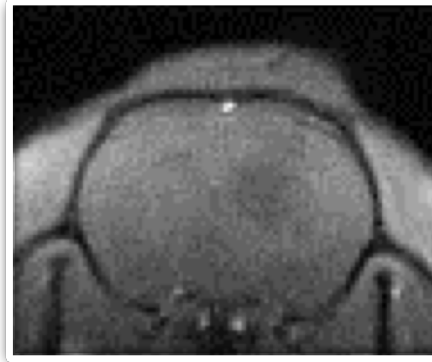
**Corrélation entre ADC et densité
cellulaire et donc grade des gliomes**

Développement de nouveaux paramètres IRM:

**Imagerie de diffusion
Perméabilité vasculaire**

Perméabilité vasculaire (DCE)

Extravasation d'un agent de contraste
→ Modification du T1 du voxel

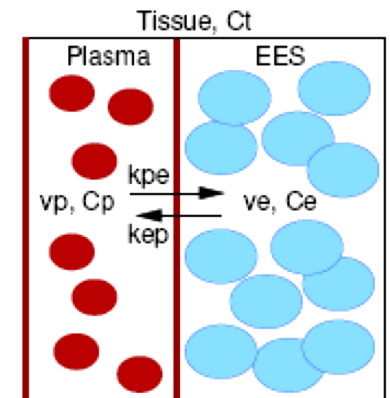


Modélisation du signal *Tofts et al. JMRI 1999.*

$$C_t(t) = \underbrace{v_p C_p(t)}_{\text{plasma}} + K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(\tau) e^{-(t-\tau)k_{ep}} d\tau$$

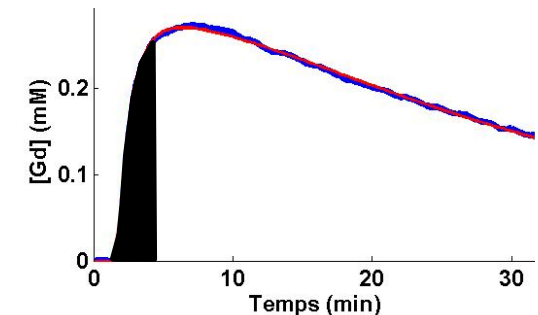
Espace Extracellulaire
extravasculaire

→ *Estimation de la perméabilité* = $K^{\text{trans}} = k_{pe}/v_e$ (min⁻¹)



Mesure de l'aire sous la courbe *Cheng HL. JMRI 2009*

→ *Estimation de la perméabilité* = Air sous la courbe

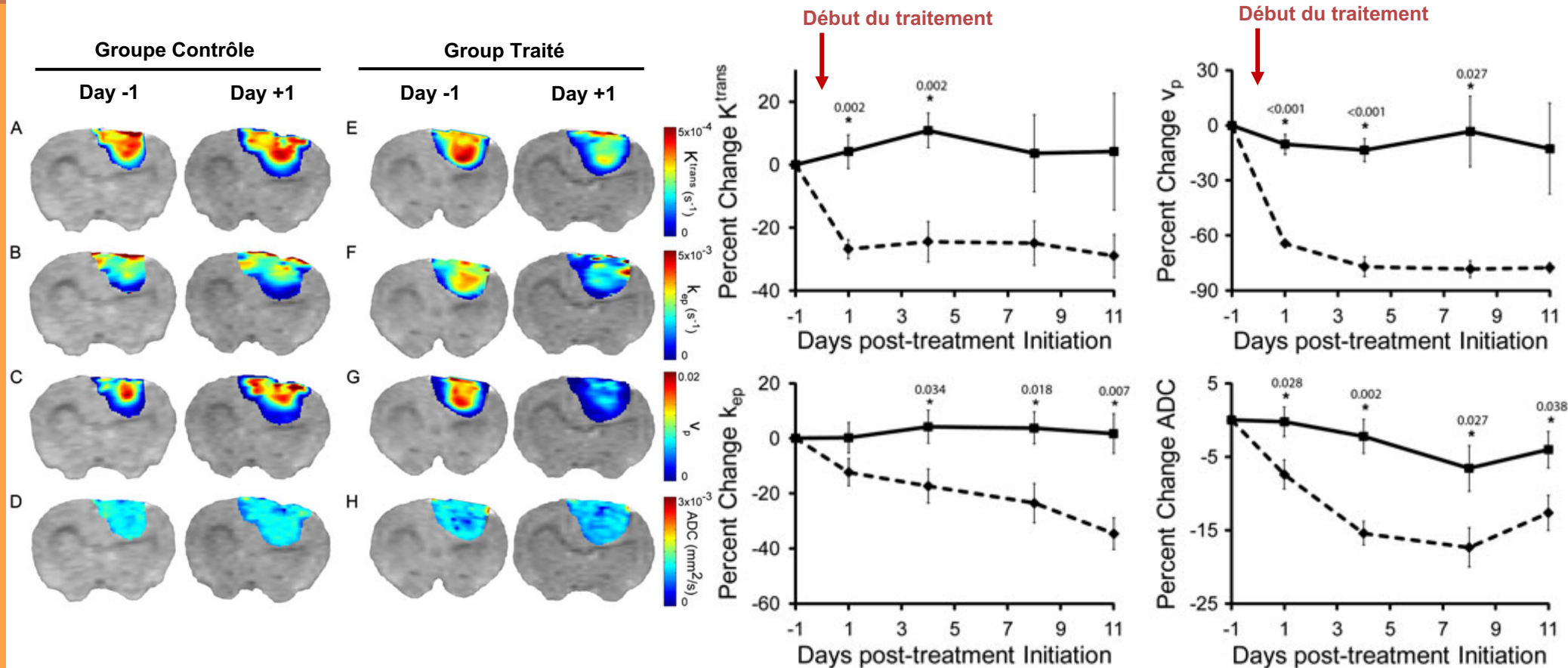


Evaluation thérapeutique

Modèle : Gliosarcome chez le rat

Traitement : VEGF-Trap (Antiangiogénique)

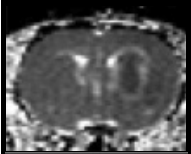
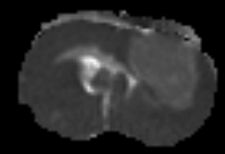
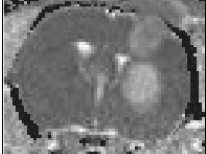
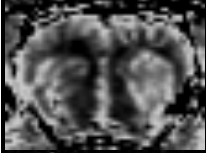
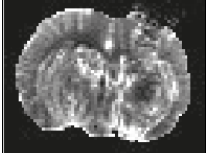
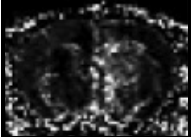
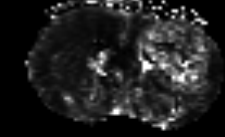
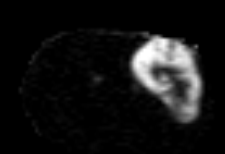
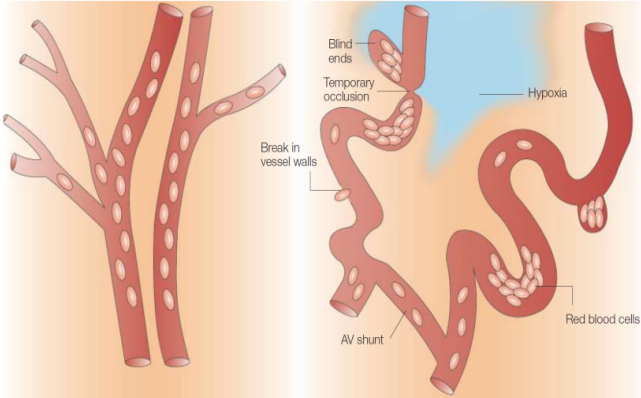
IRM = diffusion + perméabilité vasculaire



→ Les cartographies de la perméabilité vasculaire et de la diffusion sont sensibles aux modifications intratumorales induit par VEGF-Trap

Hoff et al., NRM in Biomed, 2011

Enrichissement des protocoles IRM → IRM multiparamétrique (IRMmp)

	2008 ^[1]	2011 ^[2]	2012 ^[3]	2013 ^[4]
Diffusion				
Volume sanguin				
Taille des vaisseaux				
Perméabilité				
Oxygénation				
Débit sanguin				
Consommation d'oxygène				

Brown JM, Wilson WR. Nat Rev Cancer. 2004

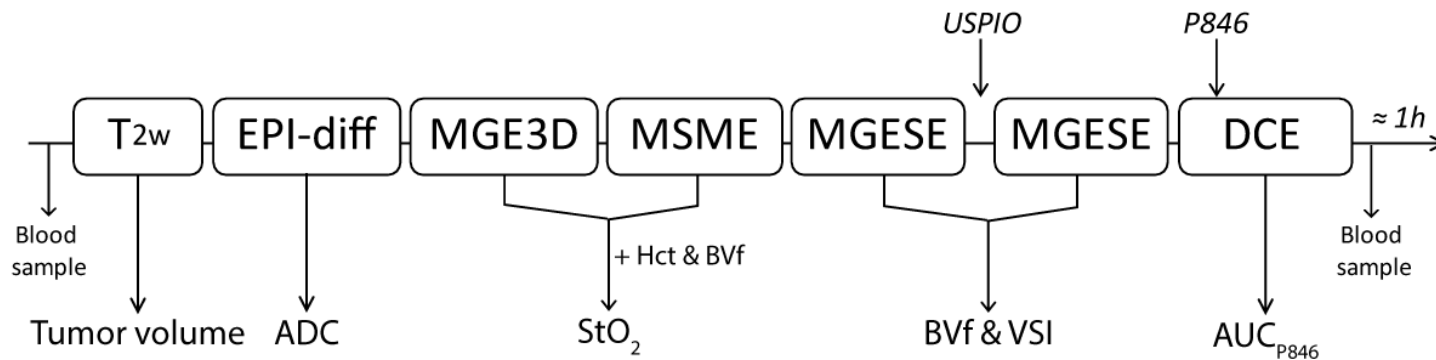
[1] Valable et al. NMRbiomed. 2008; [2] Lemasson et al. NMRbiomed. 2011; [3] Lemasson et al. Radiology 2012;
[4] Lemasson et al. NMRbiomed. 2015

Evaluation thérapeutique par IRMmp

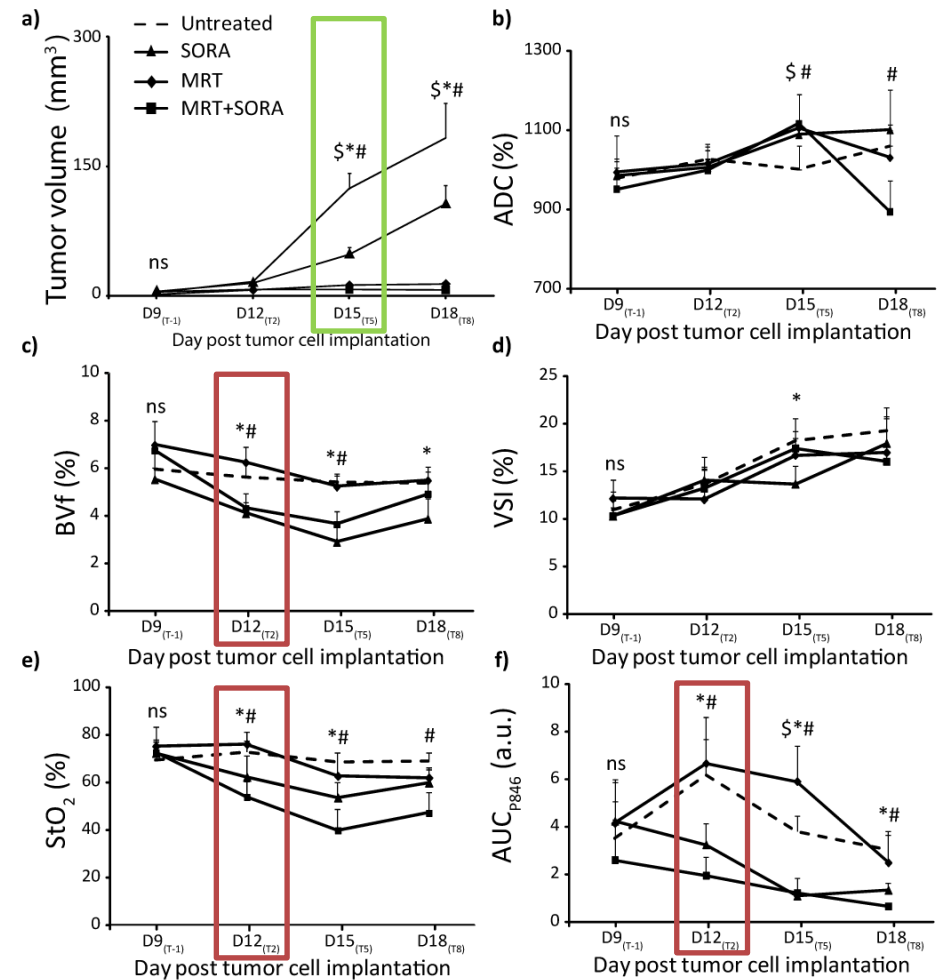
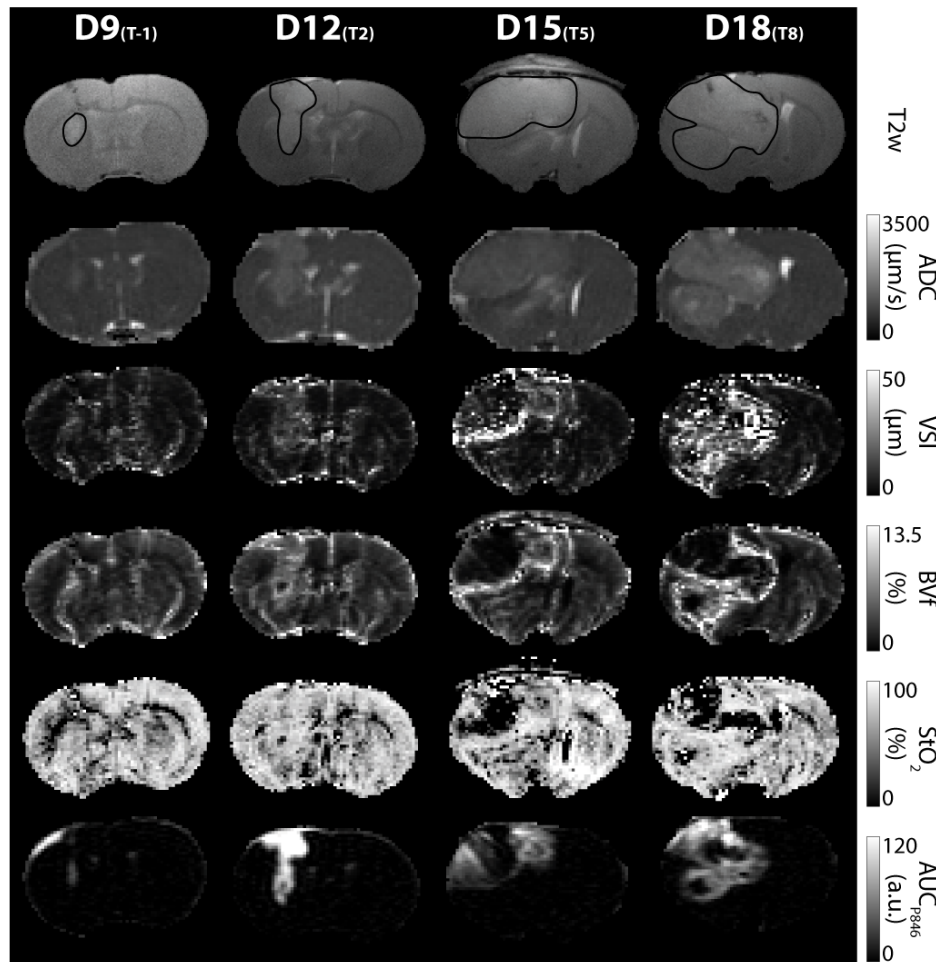
- **Objectif:**

Déterminer si on peut distinguer l'effet de chaque thérapie lors d'un double traitement

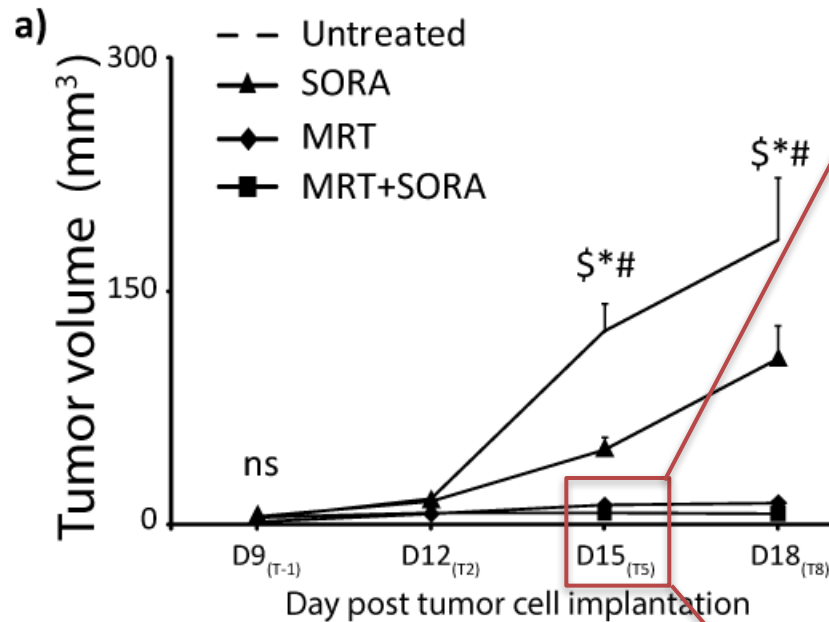
- **Modèle:** 9L (n=20/groupes)
- **Groupe:** Contrôle, Anti-angiogénique, radiothérapie synchrotron, double traitement
- **IRM:** multiparamétrique (T-1, T2, T5, T8):



• Résultats



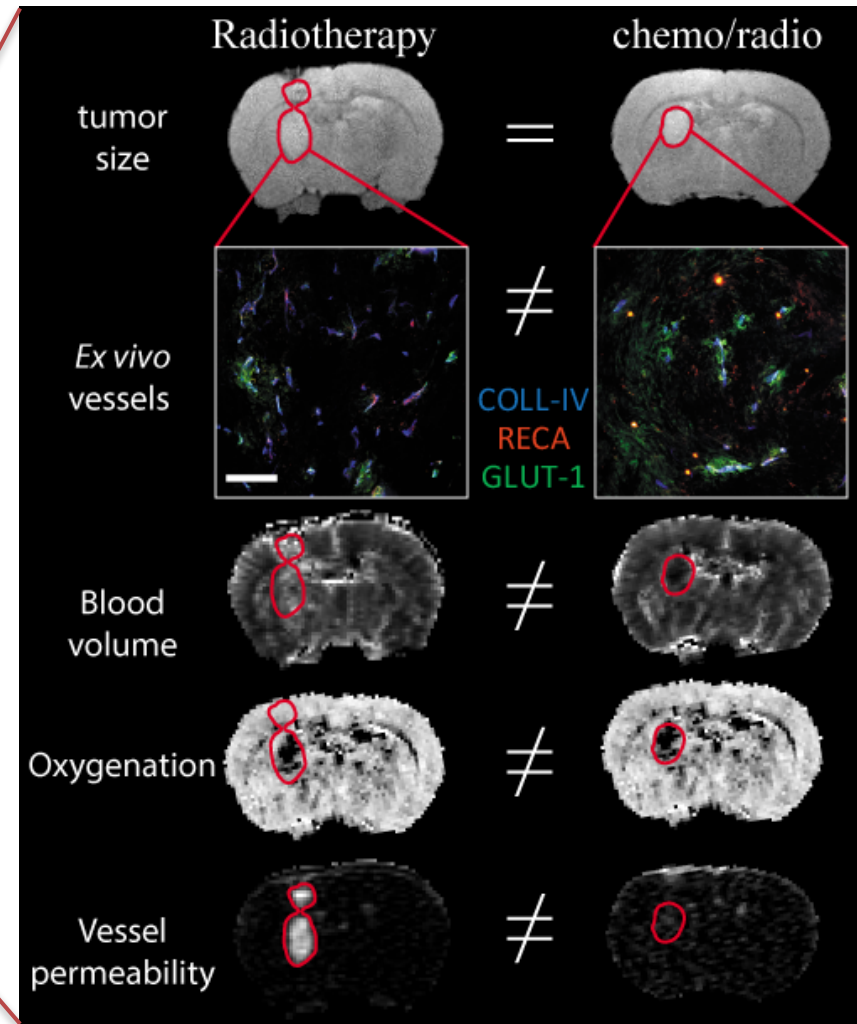
• Résultats



Double traitement

=

double action sur la tumeur

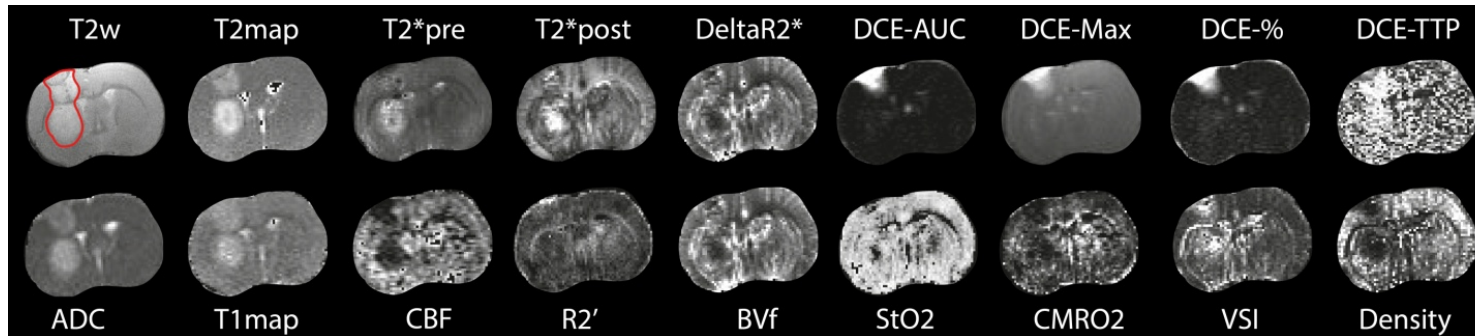


**L'IRM multiparamétrique est
prometteur **mais...**
implique une évolution des
méthodes d'analyses d'images**

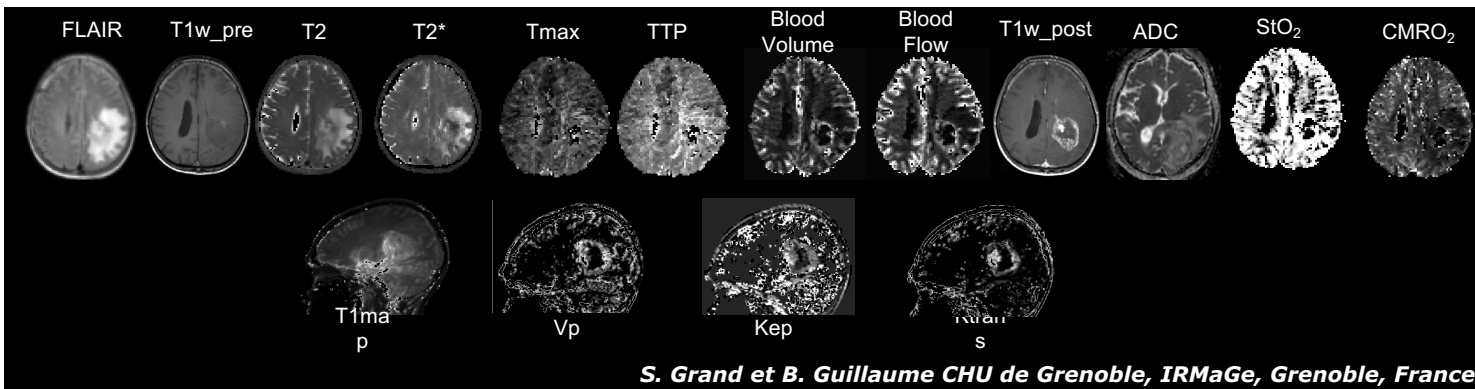
Exploitation de l'IRM multiparamétrique

IRM **multi**paramétrique > 15 paramètres

Préclinique chez le rat



Clinique

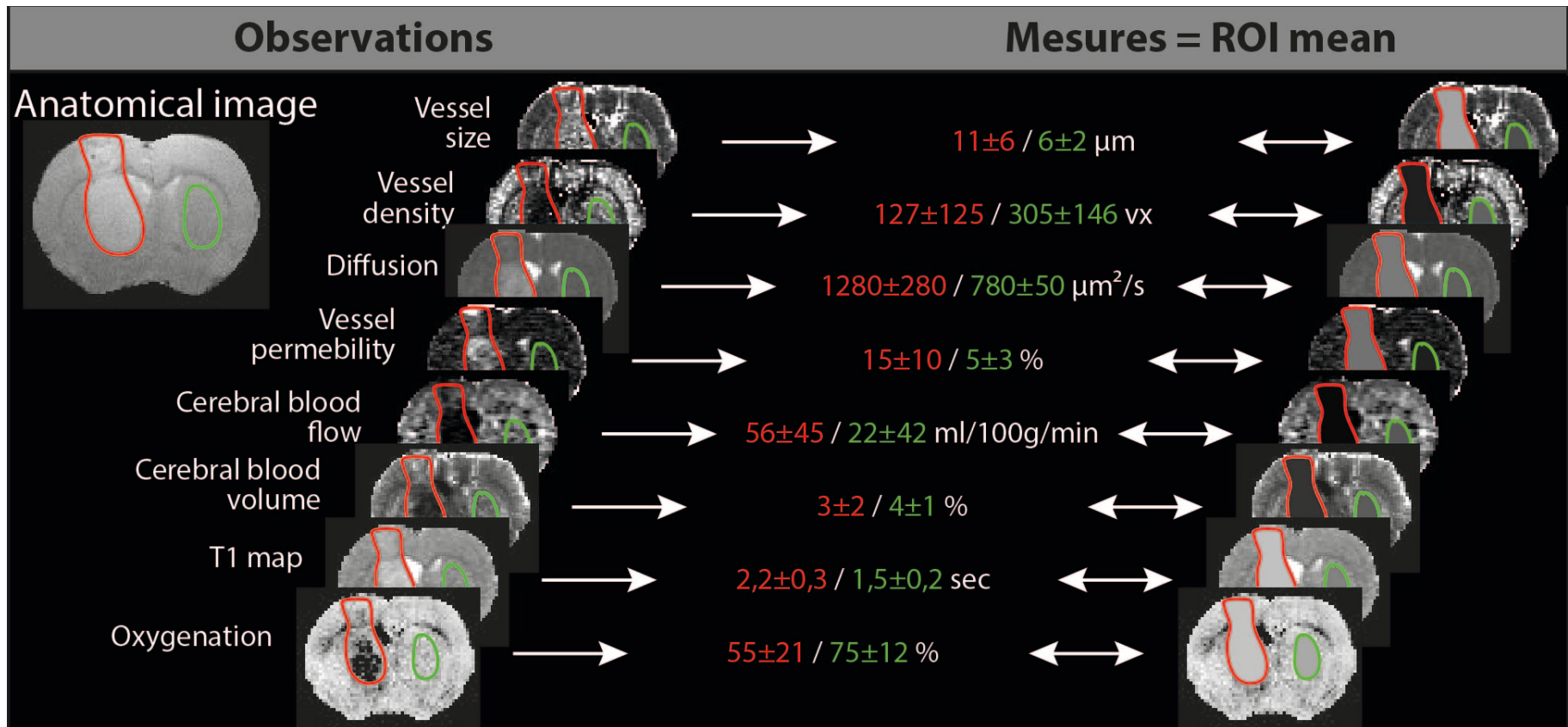


Très bonne
« **visualisation** » de
l'hétérogénéité
intra-lésionnelle

Développement d'outils d'extraction d'information à partir d'IRM multiparamétrique pour :

- Affiner le diagnostic
- Améliorer le suivi des patients

- Méthode dite « classique » d'analyse par Région d'intérêt



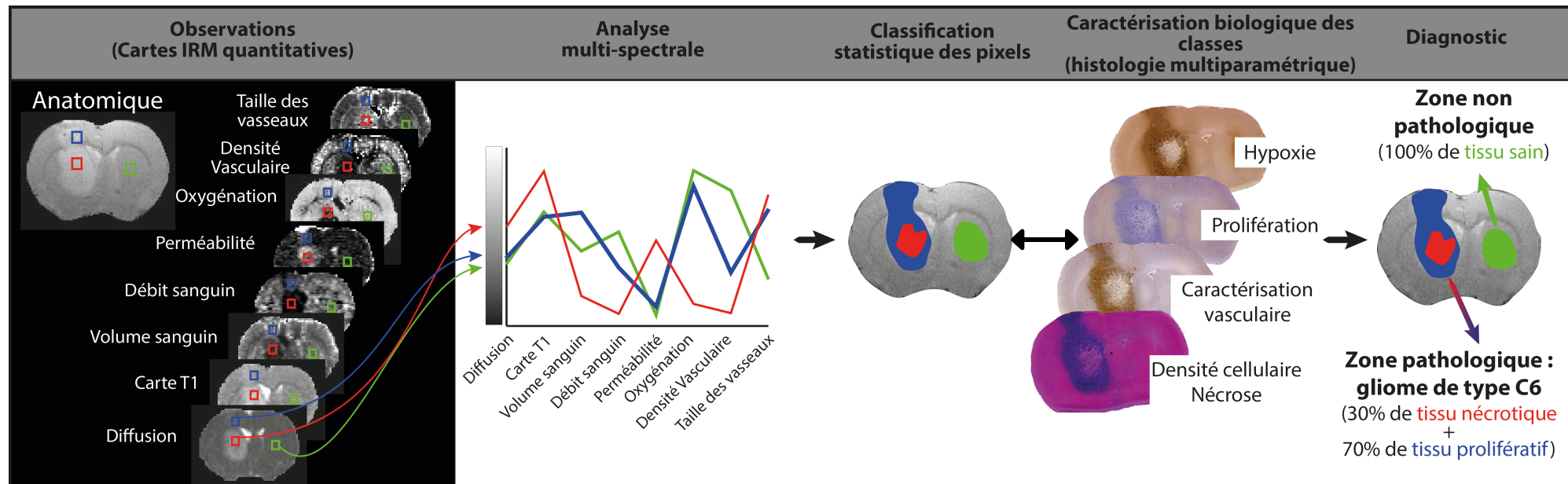
→ Limites

- Perte d'information sur l'hétérogénéité de la tumeur
- Difficulté d'interprétation (lien avec la biologie)
- Pas d'exploitation de l'aspect multiparamétrique

IRM multiparamétrique + clustering
=
Histologie *in vivo* par IRM?

Histologie *in vivo* par IRM

- IRM multiparamétrique & analyses statistiques



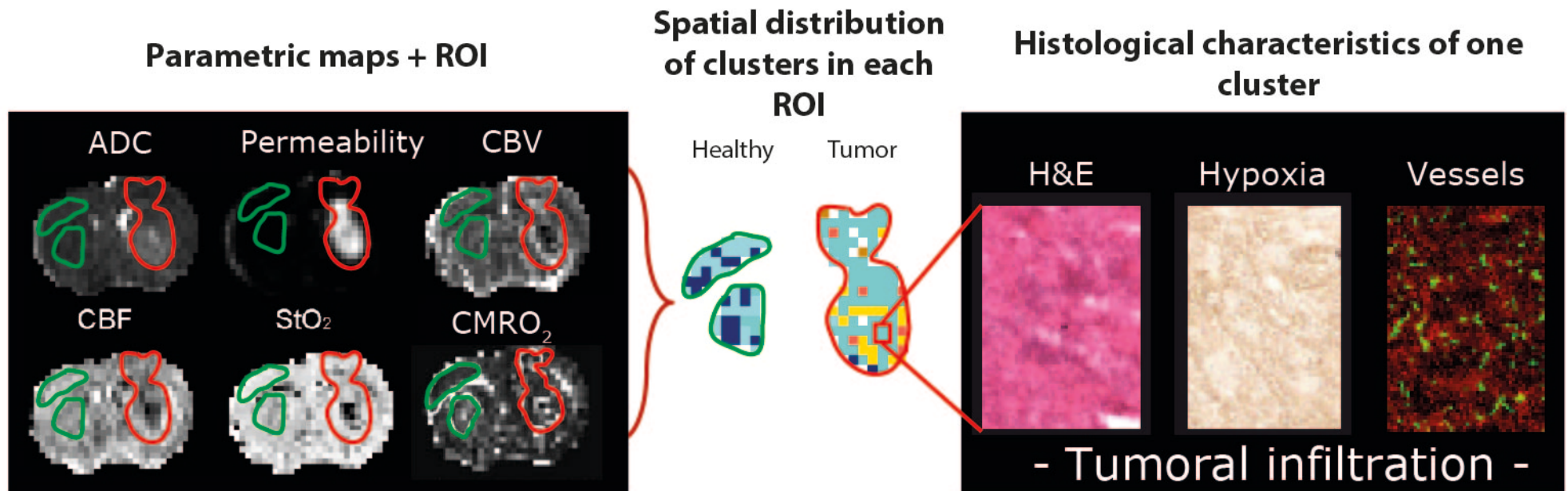
- ✓ Information sur l'hétérogénéité de la tumeur
- ✓ Interprétation biologique des images
- ✓ Exploitation de l'aspect multiparamétrique

Histologie *in vivo* par IRM *diagnostic et interprétation biologique*

• Suivi de 2 modèles de gliomes

Protocole :

- 2 modèles de gliome: F98 et C6 (n=13 par groupe)
- 6 paramètres IRM :
 - débit et volume sanguin, diffusion, perméabilité, oxygénation et consommation en oxygène
- 3 régions d'intérêts (cortex et striatum sains et tumeur)



Coquery et al. « Microvascular MRI and unsupervised clustering yields histology-resembling images in two rat models of glioma » JCBFM 2014

Histologie *in vivo* par IRM

diagnostic et interprétation biologique

- Suivi de 2 modèles de gliomes

Analyse prédictive:
→ Test de Leave-one-out

**87% de bonnes
prédiction sur le
type de tumeur**

Table 1. Tissue type prediction based on the 'leave-one-out' procedure

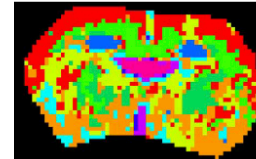
ROIs	Class prediction					
	C6 Wistar			F98 Fischer		
	S	C	T	S	C	T
<i>C6 Wistar</i>						
S (13)	10	3				
C (13)	4	3			6	
T (13)			11			2
<i>F98 Fischer</i>						
S (13)	1			9	3	
C (13)				2	11	
T (13)			2			11

C, cortex; ROIs, regions of interest; S, striatum; T, tumor. Each of the 78 ROIs (26 animals, 3 ROIs: tumor (T), Cortex (C), Striatum (S)) was assigned to one among six classes: C6 tumor, Wistar cortex, Wistar striatum, F98 tumor, Fischer cortex, Fischer striatum.

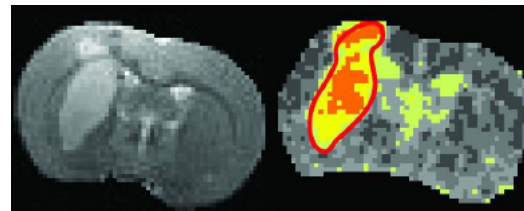
Coquery et al. « Microvascular MRI and unsupervised clustering yields histology-resembling images in two rat models of glioma » JCBFM 2014

Approche par double clustering :

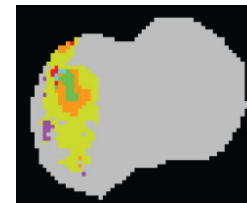
1) Analyse par clustering (MMST) des cerveaux sains



2) Détection automatique des pixels pathologiques

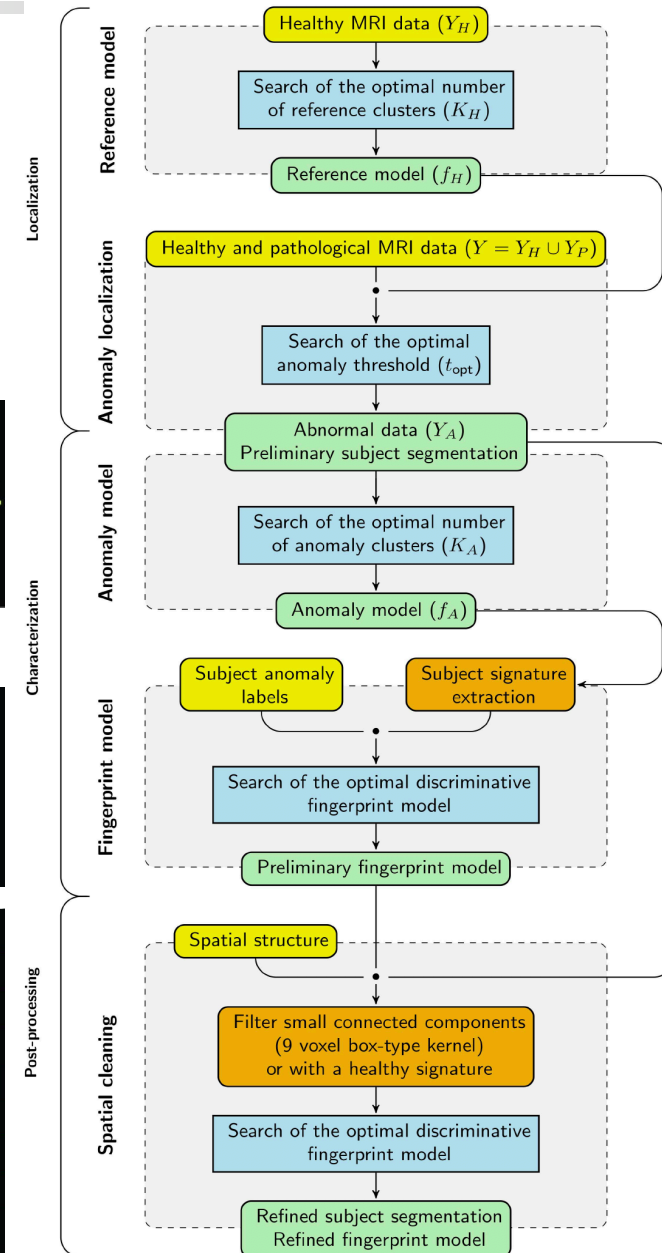


2) Analyse par clustering (MMST) des tumeurs

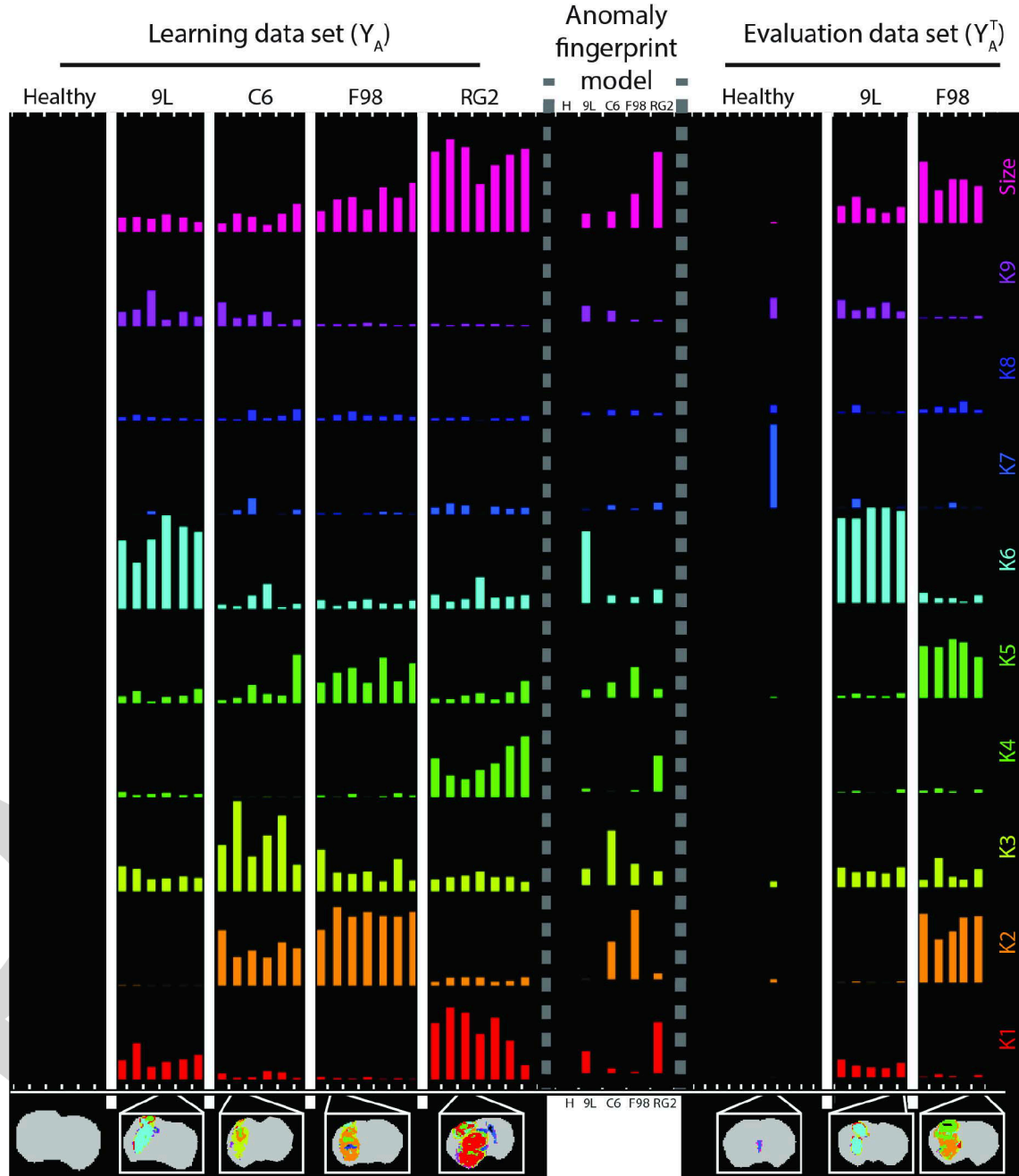


3) Création de « signature » pour chaque tumeur

4) Diagnostic automatique



Histologie *in vivo* par IRM vers un diagnostic automatique



Fully Automatic Lesion Localization and Characterization: Application to Brain Tumors Using Multiparametric Quantitative MRI Data

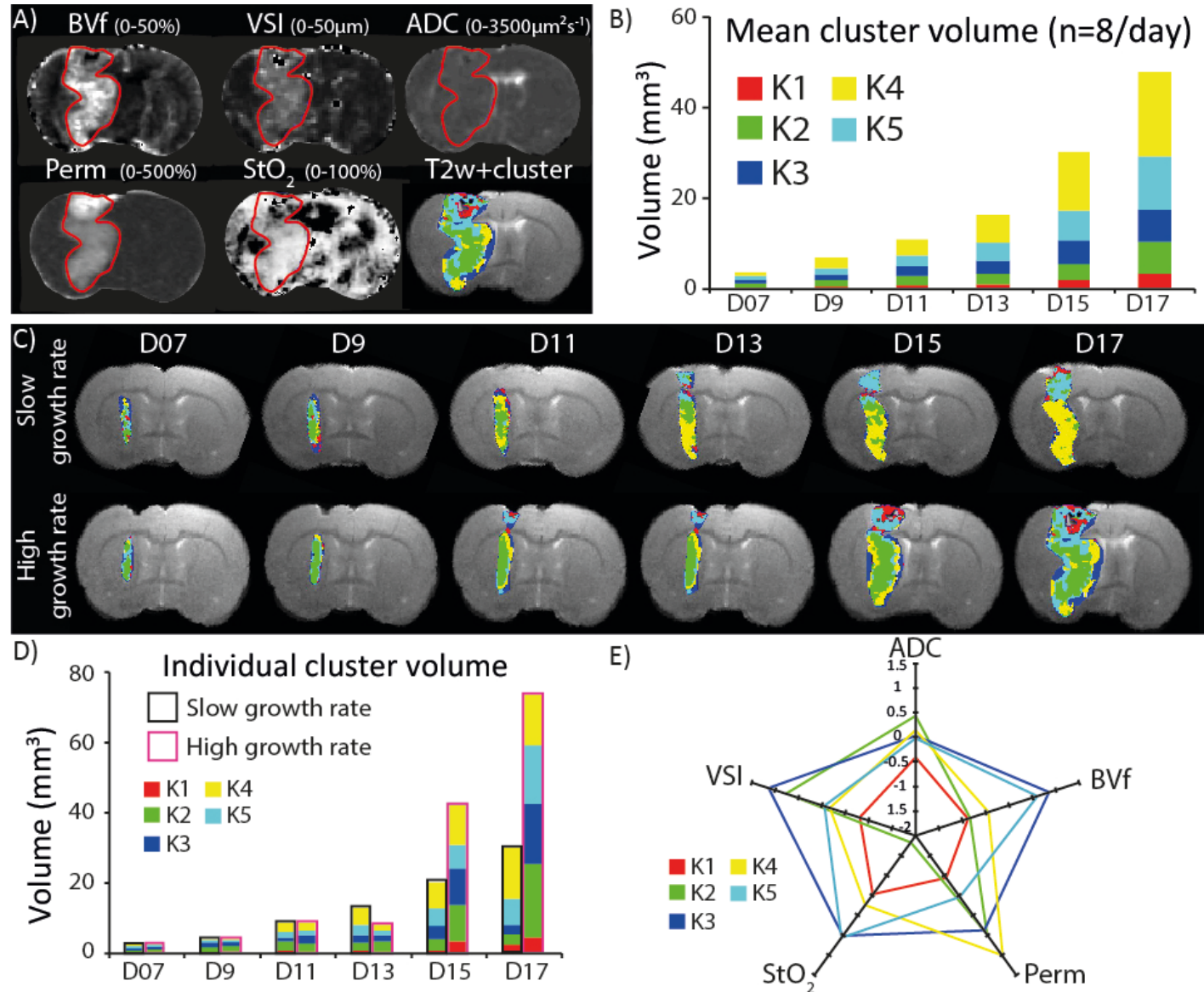
Alexis Arnaud[✉], Florence Forbes[✉], Nicolas Coquery, Nora Collomb, Benjamin Lemasson, and Emmanuel L. Barbier

In press

Histologie *in vivo* par IRM vers un suivi personnalisé?

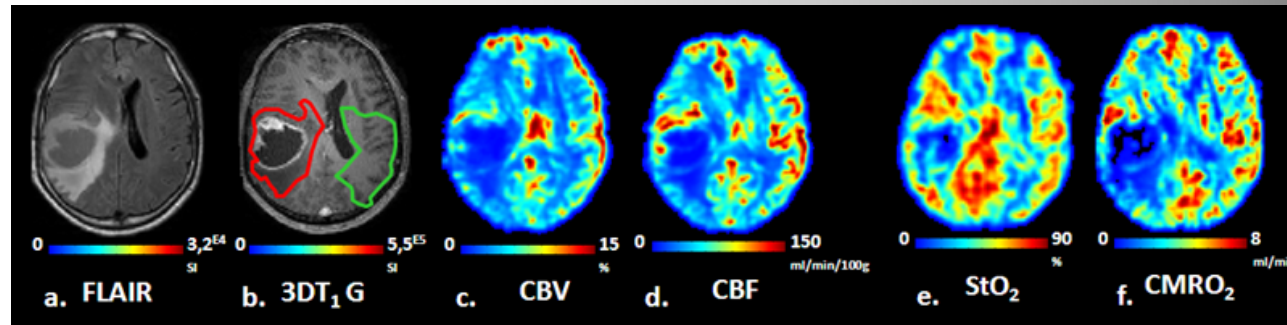
Protocole :

- Modèle de gliome 9 (n=8)
- 5 paramètres IRM (BVf, VSI, ADC, Perm, StO₂)
- IRM tous les 2 jours

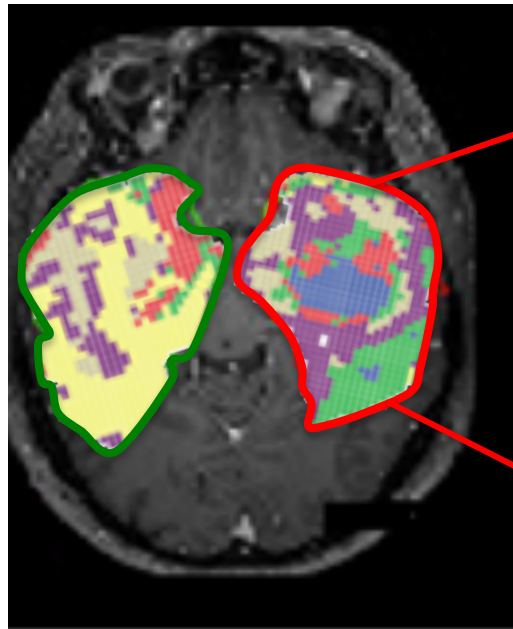


Histologie *in vivo* par IRM vers un transfert clinique rapide?

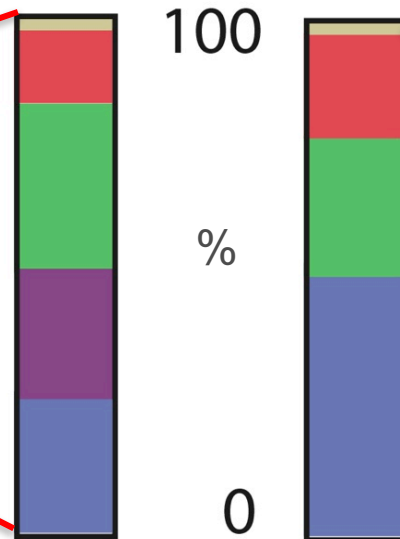
IRM multiparamétrique



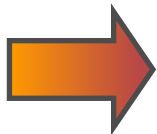
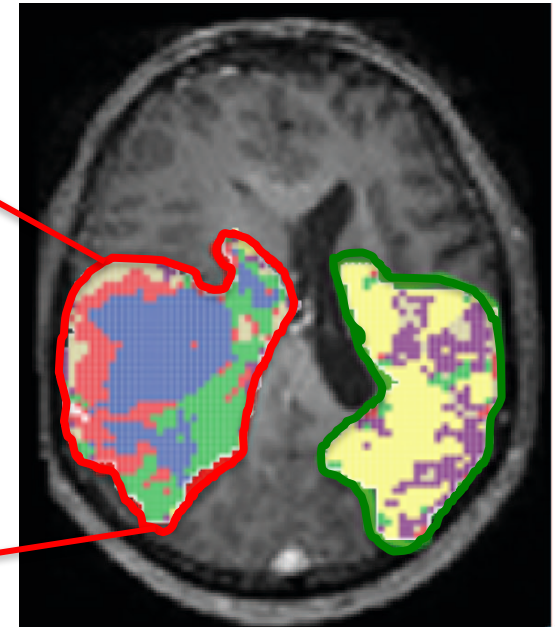
Patient 1



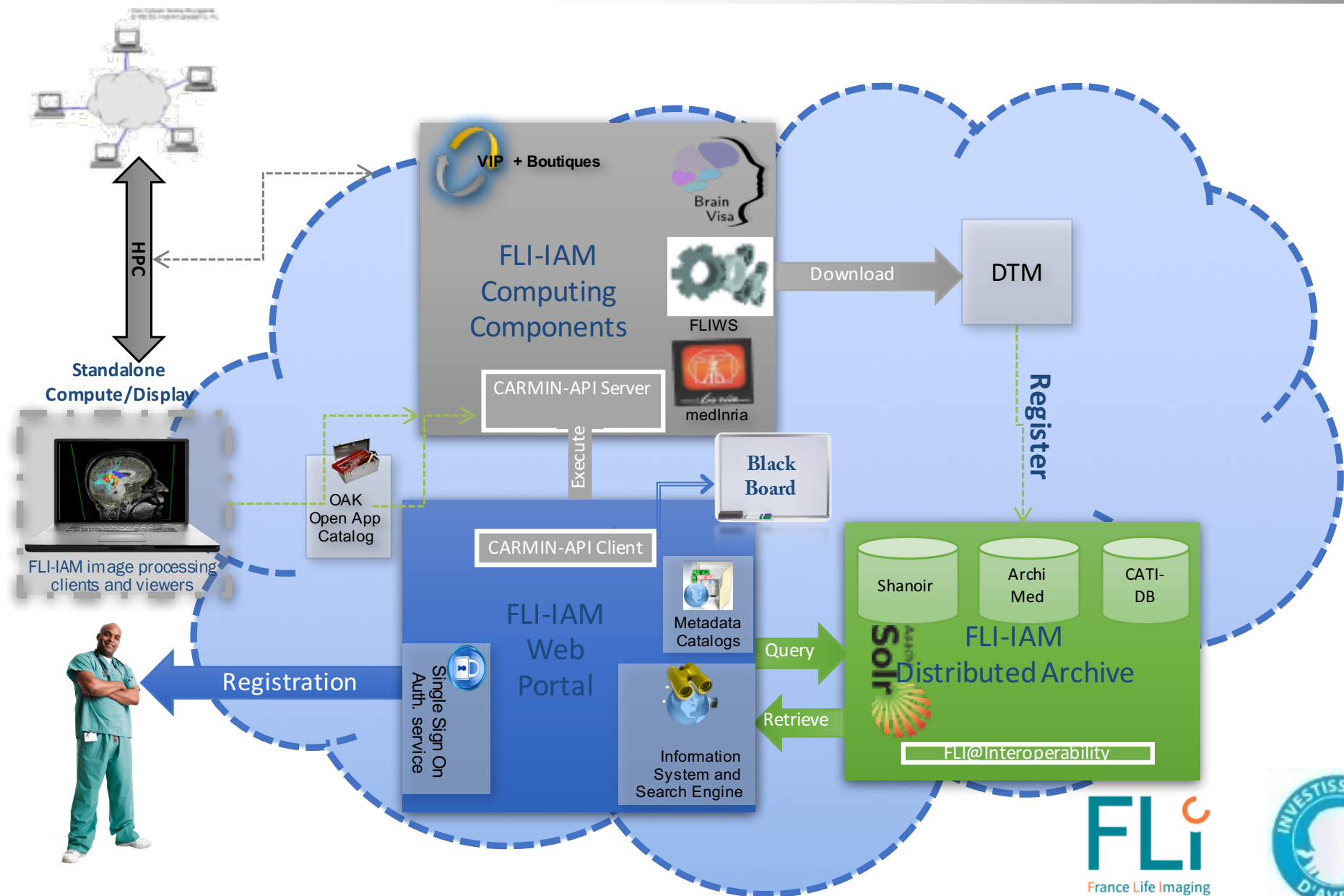
Signatures tumorales



Patient 2



**Est-on vraiment en présence de 2 tumeurs
identiques ?**



- **L'IRM multiparamétrique devient un standard**
- **La plus-value de l'IRMmp n'est plus à démontrer**
- **La mise en place de nouveaux outils d'analyse d'image devient une nécessité**
 - Gestion de large base de donnée
 - Automatisation des analyses



Financiers:

Inserm
Plan cancer
Université Grenoble Alpes

→ Jeune chercheur
→ Programme HTE
→ Idex IRS