



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2013**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**APPORT DE L'IRM DE PERFUSION ET DE LA SPECTROSCOPIE**  
**PAR RESONANCE MAGNETIQUE DANS LES TUMEURS MUSCULO-**  
**SQUELETTIQUES : REVUE DE LA LITTERATURE**

**Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2013**

**Par Eric COCKENPOT**

**Jury**

**Président : Madame le Professeur COTTEN**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur MAYNOU**  
**Madame le Professeur BOUTRY**  
**Monsieur le Docteur PENEL**

**Directeur de Thèse : Madame le Docteur RENAUD**

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE 1.....</b>	<b>16</b>
<b>APPORT DE L'IRM DE PERFUSION DANS LES TUMEURS MUSCULO SQUELETTIQUES.....</b>	<b>16</b>
<b>I. PRINCIPE DE L'ETUDE DE LA PERFUSION TISSULAIRE PAR IRM.....</b>	<b>17</b>
<i>A. Définition.....</i>	<i>17</i>
<i>B. Le voxel modèle.....</i>	<i>17</i>
<i>C. Les paramètres fondamentaux de la microcirculation tissulaire.....</i>	<i>19</i>
<i>D. Pharmacocinétique des chélates de gadolinium.....</i>	<i>20</i>
<b>II. ASPECTS TECHNIQUES DE LA DCE-MRI EN PATHOLOGIE TUMORALE.....</b>	<b>21</b>
<i>A. Protocole.....</i>	<i>21</i>
1. Type de séquence.....	21
2. Notion de résolution temporelle.....	21
3. Protocole d'injection.....	22
<i>B. Analyse des données.....</i>	<i>22</i>
1. Analyse subjective.....	22
2. Analyse objective.....	23
<i>C. La perfusion tumorale par DCE-MRI.....</i>	<i>29</i>
1. La Néoangiogenèse.....	29
2. Validation de la DCE-MRI en pathologie tumorale.....	30
3. Modèle tumoral malin en DCE-MRI.....	31
<b>IV. APPLICATIONS EN PATHOLOGIE TUMORALE MUSCULO-SQUELETTIQUE.....</b>	<b>33</b>
<i>A. Apport de l'IRM de perfusion au diagnostic d'une tumeur musculosquelettique.....</i>	<i>33</i>
1. Intérêt pour différencier une tumeur maligne d'une lésion bénigne.....	33
2. Cas particulier du tassement vertébral.....	39
3. Caractérisation tumorale.....	40
<i>B. Apport de l'IRM de perfusion dans le bilan d'extension local.....</i>	<i>44</i>
1. Bilan d'extension local.....	44
2. Apport dans la réalisation de la biopsie.....	45
<i>C. Evaluation de la réponse thérapeutique sous chimiothérapie néoadjuvante.....</i>	<i>46</i>
1. Sarcomes osseux.....	46
2. Sarcomes des tissus mous.....	52
<i>D. L'IRM de perfusion comme facteur pronostic des sarcomes.....</i>	<i>53</i>
1. Sarcomes osseux.....	53
2. Sarcomes des tissus mous.....	54
<i>E. Suivi post thérapeutique.....</i>	<i>55</i>
1. Tumeurs des tissus mous.....	55
2. Tumeurs osseuses.....	56
3. Cas particulier des remaniements post radiques.....	56
<i>F. Conclusion.....</i>	<i>57</i>
<b>PARTIE 2.....</b>	<b>58</b>
<b>APPORT DE LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DANS LES TUMEURS MUSCULO SQUELETTIQUES.....</b>	<b>58</b>
<b>I PRINCIPES GENERAUX ET TECHNIQUE.....</b>	<b>59</b>
<i>A. Principe.....</i>	<i>59</i>
1. Généralités.....	59
2. Le déplacement chimique.....	59
3. Représentation spectrale du déplacement chimique.....	60
<i>B. Généralités techniques : séquences, signal et spectre.....</i>	<i>61</i>
	12

1. Spectroscopie monovoxel .....	61
2. Spectroscopie multivoxel (imagerie spectroscopique).....	63
3. Influence du temps d'écho (TE).....	63
4. Amélioration du signal .....	64
5. Qualité du spectre.....	65
<i>C. Particularités techniques de la spectroscopie en imagerie musculo squelettique .....</i>	<i>68</i>
1. Choix des Antennes.....	68
2. Difficultés quant à l'homogénéité du champ magnétique.....	69
3. Critères de qualité.....	69
4. Choix du type d'acquisition .....	70
6. Influence du champ magnétique B0. Intérêt de la 3T. ....	71
7. Choix d'un TE intermédiaire.....	72
8. Influence de l'injection préalable de produit de contraste au gadolinium .....	72
9. Marge d'erreurs et problèmes de reproductibilité .....	73
10. Analyse des données .....	74
11. Spectres normaux dans le système musculo-squelettique.....	75
<i>D. La choline.....</i>	<i>76</i>
1. Généralités.....	76
2. Métabolisme phospholipide des membranes cellulaires .....	76
<b>II. APPLICATIONS DE LA SPECTROSCOPIE PROTONIQUE EN PATHOLOGIE</b>	
<b>TUMORALE MUSCULO-SQUELETTIQUE .....</b>	<b>79</b>
<i>A. Caractérisation tumorale: différenciation bénin/malin.....</i>	<i>79</i>
1. Evaluation de l'analyse qualitative .....	80
2. Evaluation de la quantification relative.....	82
3. Quantification absolue.....	83
4. Synthèse .....	85
<i>B. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante .....</i>	<i>85</i>
1. Problématique.....	85
2. Résultats .....	86
<i>C. Suivi post-thérapeutique.....</i>	<i>86</i>
1. Problématique.....	86
2. Résultats .....	86
<i>D. Conclusion.....</i>	<i>87</i>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>88</b>
<b>TABLEAU DE SYNTHESE.....</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>90</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>89</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

IRM: Imagerie par résonance magnétique

B0 : Champ magnétique statique

TE : temps d'écho

TR : temps de répétition

T1 : temps de relaxation longitudinal

T2 : temps de relaxation transversal

SRM : Spectrométrie par résonance magnétique= spectroscopie par résonance magnétique

H1 SRM: Spectrométrie du proton par résonance magnétique= Spectroscopie protonique par résonance magnétique

DCE-MRI: IRM dynamique (de "Dynamic contrast-enhanced MRI)

Les abréviations pour les paramètres de la perfusion sont résumées dans le tableau 1 (page28)

AIF: fonction d'entrée artérielle (de "Arterial input function" )

SNR : Rapport signal sur bruit (de "signal to noise ratio" )

PRESS : Point Resolved Spectroscopy

CHESS : Chemical shift sélective

WEFT : Water élimination Fourier Transform (technique de suppression du signal de l'eau)

VOI : volume of interest=voxel

FOV : field of view (champ de vue)

FID : free induction decay (signal de précession libre)

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

## INTRODUCTION

L'imagerie a une place centrale dans l'évaluation des tumeurs osseuses et des tissus mous. Si la radiographie standard reste l'examen de première intention de "débrouillage", notamment dans les tumeurs osseuses, l'IRM est l'examen clé du bilan diagnostique et de suivi pendant et à distance du traitement.

Cependant, la spécificité de l'IRM conventionnelle reste modérée pour caractériser une tumeur, notamment dans les parties molles.

Le développement de techniques avancées ces dernières années tente de pallier à cette limite en donnant non seulement des informations de type morphologique mais également de type fonctionnel sur le tissu étudié. Ainsi l'imagerie de diffusion étudie la mobilité des molécules d'eau, l'imagerie de perfusion analyse la microcirculation tissulaire et la spectroscopie par résonance magnétique explore la constitution métabolique d'une lésion.

Ce travail bibliographique s'intéresse à l'apport de l'IRM de perfusion et de la spectroscopie par résonance magnétique dans les tumeurs musculo-squelettiques. Il en présente les principes et les points techniques utiles à la compréhension et l'analyse des données de ces séquences, et fait le point sur leurs applications potentielles.

Les tumeurs d'origine hématologique ne sont pas traitées dans ce travail.

**PARTIE 1**

**APPORT DE L'IRM DE PERFUSION DANS LES TUMEURS  
MUSCULO SQUELETTIQUES**

# **I. PRINCIPE DE L'ETUDE DE LA PERFUSION TISSULAIRE PAR IRM**

## **A. Définition**

L'imagerie de perfusion permet d'appréhender la microcirculation tissulaire de façon fonctionnelle. Si l'imagerie conventionnelle après injection de gadolinium permet d'apprécier le rehaussement d'un tissu, elle ne donne pas d'information concernant l'origine physiologique de ce rehaussement : est-il lié à un passage interstitiel de contraste ou à une augmentation de la densité des capillaires sanguins dans ce tissu ?

Comme l'imagerie en coupe conventionnelle n'a pas une résolution spatiale suffisante pour imager directement les capillaires sanguins, différentes techniques ont été proposées pour étudier la perfusion en IRM : séquences pondérées en diffusion [1], séquences de perfusion « sans injection » type Arterial spin labelling (ASL) [2] et beaucoup plus communément séquences d'imagerie dynamique après injection (DCE-imaging).

En pathologie musculo-squelettique, la perfusion a historiquement été abordée par l'IRM dynamique (DCE-MRI). Elle consiste à faire des acquisitions dynamiques, c'est à dire répétées dans le temps pendant l'injection d'un produit de contraste, de manière à obtenir une série temporelle d'images sur une zone donnée.

## **B. Le voxel modèle**

Pour comprendre les paramètres qui régissent la microcirculation tissulaire, il faut échantillonner une portion de tissu en sélectionnant un petit élément de volume, c'est à dire un voxel.

Chaque voxel est schématiquement divisé en trois éléments en proportion variable :

1. les capillaires contenant le sang, constituant le secteur intra vasculaire (secteur plasmatique et globules rouges)

2. les cellules, constituant le secteur extra vasculaire intra cellulaire

### 3. la matrice interstitielle, constituant le secteur extra vasculaire extra cellulaire.

La paroi capillaire est considérée comme une membrane semi perméable [3].

Lors de l'arrivée d'un bolus de produit de contraste, celui-ci rentre dans le voxel par une artériole, se distribue dans le réseau capillaire, diffuse dans le secteur interstitiel selon le gradient de concentration entre les deux secteurs et en fonction de la perméabilité des capillaires, puis en ressort par une veinule. Dans un tissu dit « normal », environ 50% de l'agent de contraste circulant diffuse dans le compartiment interstitiel au cours du premier passage [4].

Après le premier passage, ce phénomène de diffusion à travers la paroi s'arrête, car la concentration intra vasculaire du contraste recirculant diminue fortement, en raison de sa dilution dans le sang et de son accumulation partielle dans l'espace interstitiel de l'ensemble de l'organisme.

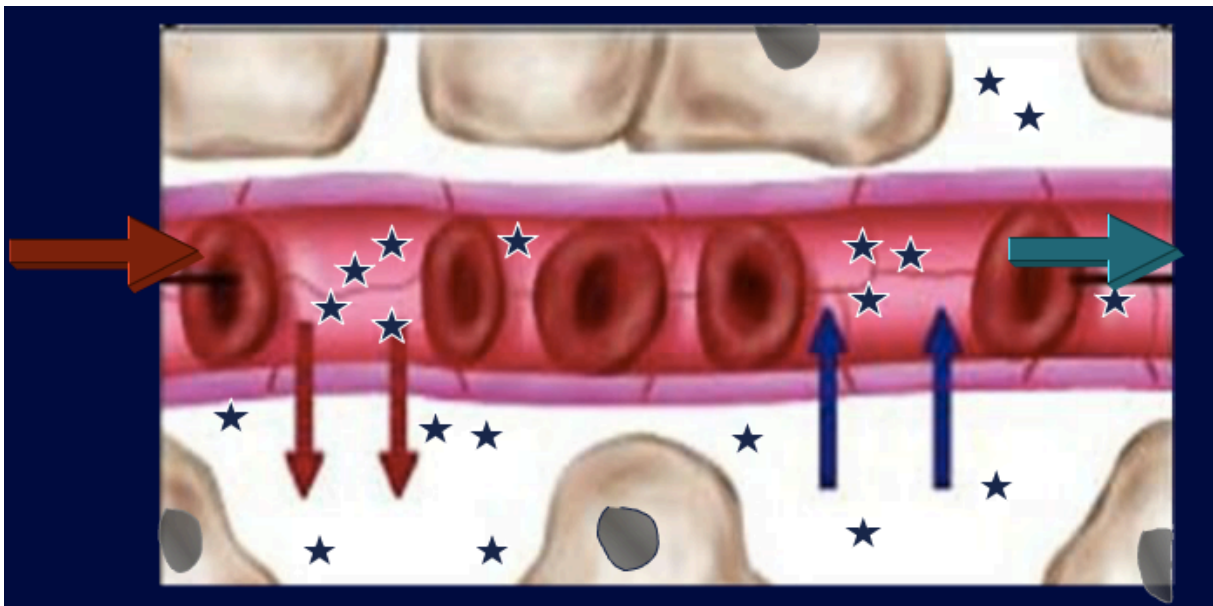


Figure 1. Représentation schématique d'un voxel et de ses trois composantes (d'après Cuenod) : le capillaire contenant le secteur plasmatique et les globules rouges, le secteur interstitiel et les cellules. Les étoiles représentent la distribution de l'agent de contraste qui arrive dans le voxel par une artériole et en ressort par une veinule.



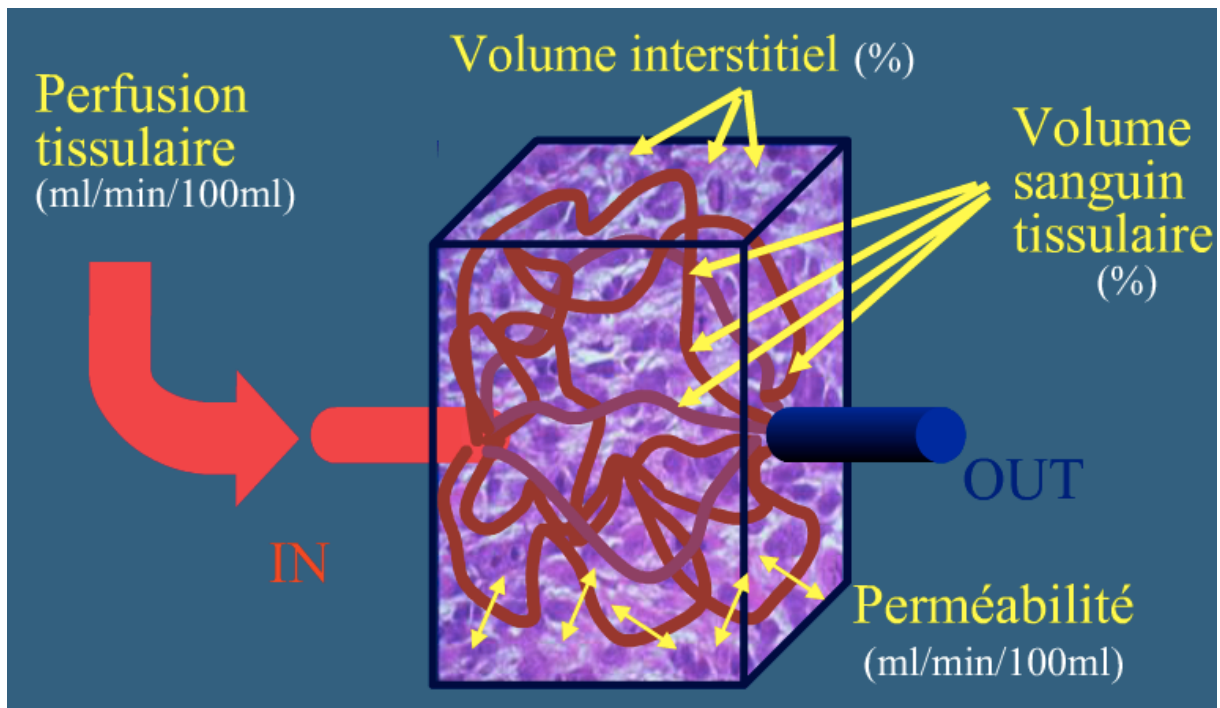


Figure 2. Schéma d'un voxel (représenté par un parallépipède) et des paramètres physiologiques régissant la microcirculation tissulaire, d'après Cuenod.

### C. Les paramètres fondamentaux de la microcirculation tissulaire

Ce sont [5] :

1) le débit de perfusion tissulaire (F) :

Il s'agit du volume de sang circulant dans un voxel par unité de temps, exprimé en mL/min/100mL (c'est à dire en mL de sang par minute dans 100mL de tissu).

2) le volume sanguin tissulaire (Vp)

Il s'agit du volume de sang dans un volume de tissu, exprimé en pourcentage (c'est une fraction volumique).

Le débit de perfusion tissulaire et le volume sanguin tissulaire sont reliés par le temps de transit moyen (TTM) :  $TTM = Vp/F$

### 3) la perméabilité de la paroi vasculaire (PS)

Il s'agit du débit de filtration vasculaire, exprimé en mL/min/100mL. Elle permet d'évaluer le degré de perméabilité du capillaire.

### 4) le volume interstitiel (Ve)

C'est le volume de matrice extra cellulaire par unité de volume tissulaire, exprimé en pourcentage.

## **D. Pharmacocinétique des chélates de gadolinium**

Les produits de contraste utilisés en imagerie de perfusion par DCE-MRI sont des agents de contraste à diffusion interstitielle à travers la paroi capillaire, de poids moléculaire <1kDa. Ce sont les mêmes chélates de gadolinium que ceux utilisés en pratique courante en IRM conventionnelle. Il n'y a pas de pénétration intra cellulaire de ces produits de contraste. Leur pharmacocinétique est similaire aux produits de contraste iodés : distribution intra vasculaire rapide puis diffusion à travers les capillaires dans l'espace extra cellulaire selon le gradient de concentration et excrétion complète par les reins [6].

Certaines techniques d'IRM permettent d'avoir accès à la microcirculation sans nécessité d'injection d'un produit de contraste : l'imagerie de diffusion à faible b [1], le marquage des spins artériels, l'imagerie BOLD (Blood Oxygen Level Dependency). Elles sont pour l'instant en cours de développement surtout en neuroradiologie.

## II. ASPECTS TECHNIQUES DE LA DCE-MRI EN PATHOLOGIE TUMORALE

La DCE-MRI consiste à acquérir une série temporelle d'images sur un volume donné lors du passage d'un agent de contraste. La cinétique de rehaussement tissulaire dépend du mode d'injection (vitesse d'injection, dose, concentration de l'agent de contraste) mais surtout des caractéristiques fonctionnelles du réseau microcirculatoire.

Elle est basée sur la répétition de séquences pondérées en T1 ultra rapides permettant de suivre la prise de contraste précoce pendant et après le premier passage de gadolinium à travers la lésion[7].

### A. Protocole

#### 1. Type de séquence

Les séquences les plus utilisées sont de type écho de gradient (EG), historiquement 2D EG mais de plus en plus 3D EG depuis le développement de l'imagerie parallèle hyper rapide. Plus rarement des séquences d'écho de spin rapide sont utilisées. Les séquences d'écho de gradient sont souvent préférées car elles ont un bon rapport signal sur bruit (SNR) et permettent la couverture d'une large zone anatomique (grand champ de vue) avec une résolution temporelle élevée. Les séquences d'écho de spin moins adaptées à l'imagerie de perfusion en raison de leur moins bonne résolution temporelle.

#### 2. Notion de résolution temporelle

Elle est fondamentale en IRM dynamique. Si l'échantillonnage n'est pas assez rapide (basse résolution temporelle), le pic de premier passage, conditionné par le débit de perfusion, qui survient au bout de quelques secondes, sera manqué.

A l'opposé, un échantillonnage trop rapide permet d'avoir une bonne appréciation du pic de premier passage, mais nécessite la répétition de multiples séquences ce qui aboutit à la production d'un trop grand nombre d'images. Il y a donc un compromis à trouver entre résolution temporelle, durée d'acquisition, taille du volume à acquérir (FOV), et résolution spatiale.

Pour une étude optimale de la perfusion, il faut une cadence d'images très rapide (toutes les 1 à 2 sec) [8], si l'on souhaite étudier la perméabilité seule, une cadence d'images toutes les 20 sec est suffisante [9].

### 3. Protocole d'injection

L'acquisition des données doit débuter 10 à 20 secondes avant l'injection du bolus pour obtenir une image pré-contraste de qualité. La dose d'injection est de 0.1mmol/kg à un débit est de 3-5mL/sec [10], ce qui nécessite la pose d'une voie veineuse périphérique de bon calibre. En cas de tumeur fortement hyperperfusée, il est utile de diminuer la dose d'injection pour éviter l'effet T2 du gadolinium à haute concentration qui serait responsable d'une chute du signal. Le bolus est ensuite poussé par 20 à 30 mL d'une solution saline au même débit.

## **B. Analyse des données**

### 1. Analyse subjective

La première façon d'interpréter les données de l'acquisition est la visualisation des images, à chaque Cette étape permet de repérer dans l'espace les zones qui se rehaussent et d'apprécier subjectivement la cinétique du rehaussement. Elle permet également de s'assurer de la qualité de la séquence en vérifiant l'arrivée effective du produit de contraste, le bruit et les éventuels artéfacts.

Les images dites de « soustraction » permettent de sensibiliser l'analyse visuelle. La console informatique soustrait l'image avant arrivée du contraste des images dynamiques après injection.

La génération d'une courbe de rehaussement cinétique (TIC pour *time intensity curve*) dans une région d'intérêt (ROI pour *region of interest*) permet d'accéder de manière objective à la cinétique de rehaussement.

## 2. Analyse objective

### 2.1 Analyse qualitative

Elle s'intéresse à la forme globale de la courbe dont la littérature a montré plusieurs types. Il existe cinq types de courbe au total.

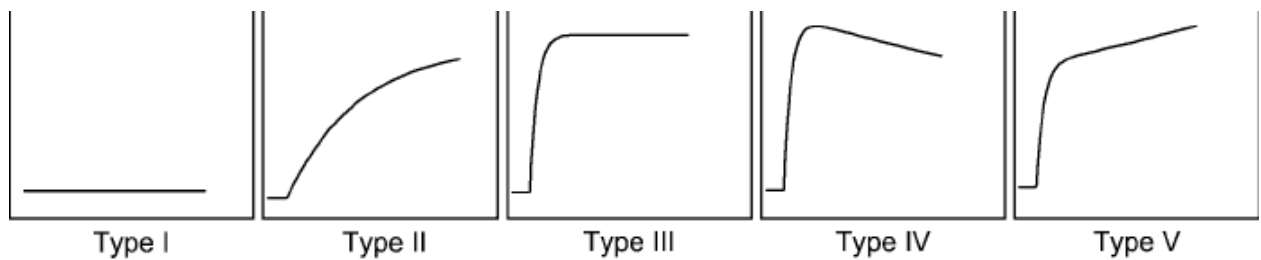


Figure 3. Les différents types de rehaussement d'après Van Rijwijk [11]

Type I : Pas de réhaussement

Type II : Courbe faiblement croissante

Type III : Croissance rapide puis plateau

Type IV : Pic initial puis décroissance (wash out)

Type V : Croissance rapide puis plus lente

Les tumeurs sont ainsi classées selon le type de courbe.

L'ordre des types de courbe n'est pas standardisé et certains auteurs ne décrivent que trois courbes [12].

### 2.2 Analyse semi quantitative

#### 2.2.1. Les paramètres semi quantitatifs

Ils sont empiriques, obtenus via la courbe de rehaussement cinétique. Celle-ci permet de mesurer :

- la vitesse de réhaussement ou wash in (pente initiale)
- le temps d'arrivée au pic (TTP de *time to peak*)
- l'intensité maximale du pic (hauteur du pic)
- l'aire sous la courbe (IAUC pour *initial area under the curve*)
- la vitesse de décroissance ou wash out (pente de décroissance)

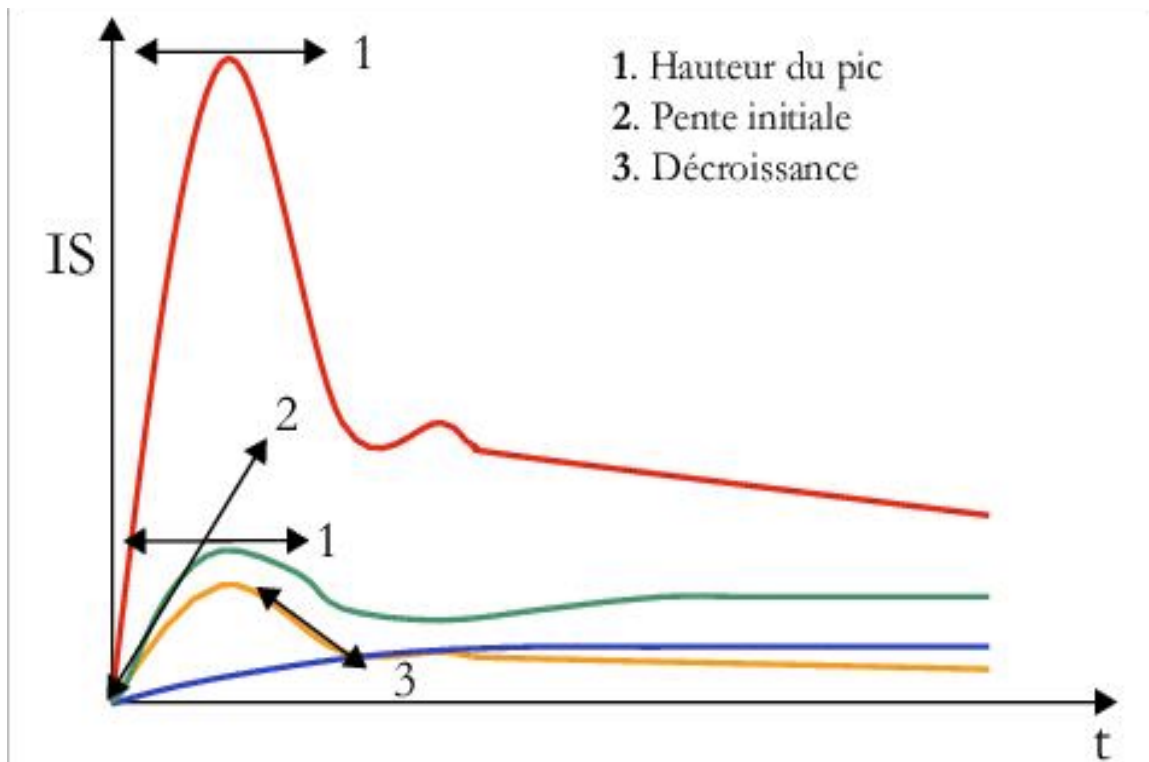


Figure 4. Cinétiques d'intensité de signal artérielle et tumorales d'après Siauve[13]. Chaque point de la courbe correspond à l'intensité de signal mesurée sur une image pour un temps donné après injection, variant ici de 20 secondes à 10 minutes après injection. La cinétique artérielle (courbe la plus haute) est caractérisée par un pic de rehaussement précoce, puis une décroissance rapide. Les cinétiques tumorales présentent un rehaussement plus lent moins intense et variable.

### 2.2.2. Signification fonctionnelle des paramètres

Voici comment comprendre une courbe de réhaussement tumorale [13, 14] :

- Premièrement, le produit de contraste arrive dans la tumeur par une artère afférente, se distribue initialement dans le réseau capillaire tumoral : la prise de contraste initiale est donc liée à la *perfusion* de la tumeur. La pente initiale est un reflet du débit de perfusion tissulaire ( $F$ ) qui conditionne donc l'arrivée du contraste dans le tissu et le remplissage du réseau capillaire.

- La hauteur du pic est quant à elle un reflet du *volume sanguin tissulaire* ( $V_p$ ).

Pour étudier ces paramètres ( $F+V_p$ ), une résolution temporelle élevée est nécessaire car le pic est précoce en cas d'hyperperfusion ( $<10$  sec après injection du bolus).

- Ensuite, des échanges de produit de contraste se font plus ou moins de part et d'autre de la paroi vasculaire selon l'état des capillaires et les gradients de concentration entre l'espace vasculaire et l'espace interstitiel, ce qui traduit le phénomène de perméabilité.

La pente de décroissance (wash out) est ainsi un reflet de la *perméabilité* (PS).

- Enfin la distribution et l'accumulation du produit de contraste dans l'espace interstitiel (le stroma d'une tumeur) est responsable de la prise de contraste tardive. La hauteur de la partie finale de la courbe est un reflet du *volume interstitiel* ( $V_e$ ).

Pour étudier ces deux derniers paramètres (PS+ $V_e$ ), il faut une durée d'acquisition suffisante (>5 minutes pour  $V_e$ ), avec une cadence d'images plus lente.

### 2.2.3 Avantages et inconvénients

Son avantage principal est la facilité d'acquisition de ces paramètres, sans post traitement compliqué nécessaire. Seule l'aire sous la courbe nécessite un post traitement un peu plus élaboré (nécessité d'un calcul d'une intégrale).

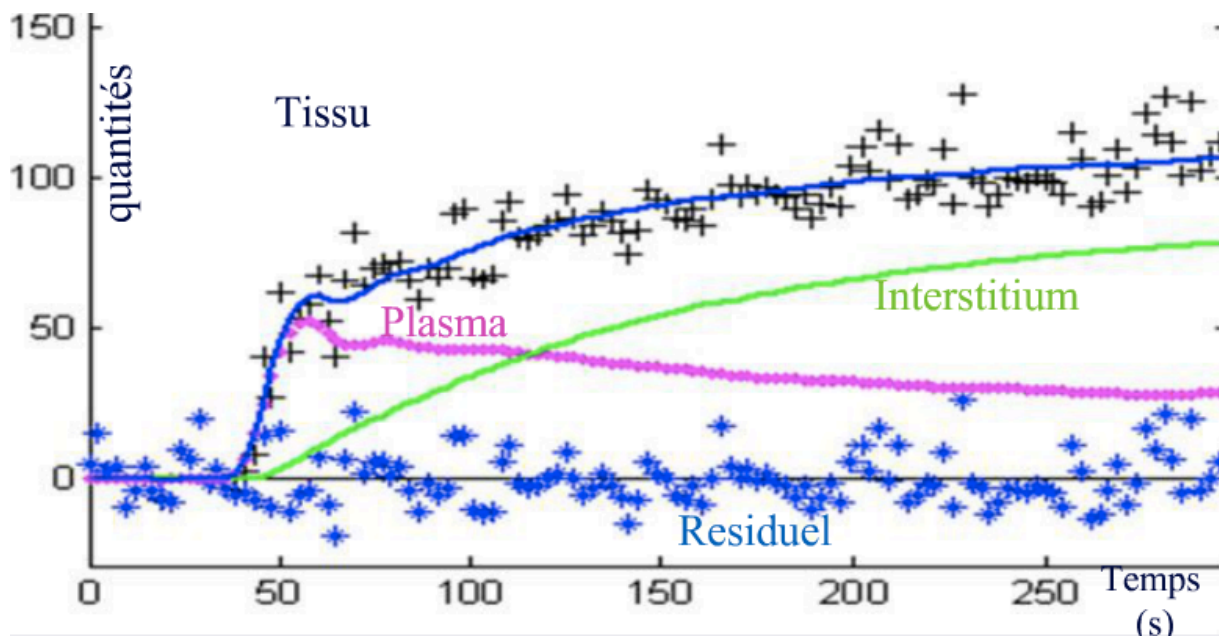
Ses inconvénients sont qu'elle dépend du protocole d'injection, de l'état hémodynamique du patient. La reproductibilité est donc aléatoire entre deux examens d'un même patient dans le temps et entre deux examens d'institutions différentes. De plus, elle ne donne pas accès aux valeurs des paramètres physiologiques de la microcirculation décrits dans la première partie.

## 2.3 Analyse quantitative par modélisation compartimentale

### 2.3.1 Les paramètres quantitatifs

Les paramètres dits quantitatifs sont les paramètres fonctionnels de la microcirculation décrits précédemment : F,  $V_p$ , PS,  $V_e$ . Ils sont calculés par des équations issues de modèles pharmacocinétiques.

Des logiciels de modélisation mathématique [13] permettent de distinguer la contribution du signal issue du secteur plasmatique de celle issue du secteur interstitiel [15]. Les modèles « normalisent » le rehaussement tissulaire par rapport à la cinétique de rehaussement de l'artère alimentant le territoire étudié (l'AIF) [16]. La connaissance de cette AIF est nécessaire car elle permet de s'affranchir des variables liées à l'injection et à l'état hémodynamique du patient : le débit d'injection, la fonction d'éjection cardiaque, le site d'injection, la fonction rénale, l'extravasation du contraste dans le secteur extra cellulaire des autres organes.



**Figure 5.** Séparation du secteur plasmatique et du secteur interstitiel obtenue par déconvolution de la courbe cinétique par l'AIF, d'après Cuenod

Les croix (+) représentent le rehaussement du tissu tel qu'il est mesuré à chaque acquisition dans le temps. La courbe est ensuite lissée pour obtenir la courbe de rehaussement tissulaire. La courbe « plasma » représente le rehaussement lié à la présence de produit de contraste dans les capillaires. La courbe « interstitium » représente la concentration de contraste dans le secteur interstitiel. Les croix \* « le résiduel » correspondent à la marge d'erreur du modèle.

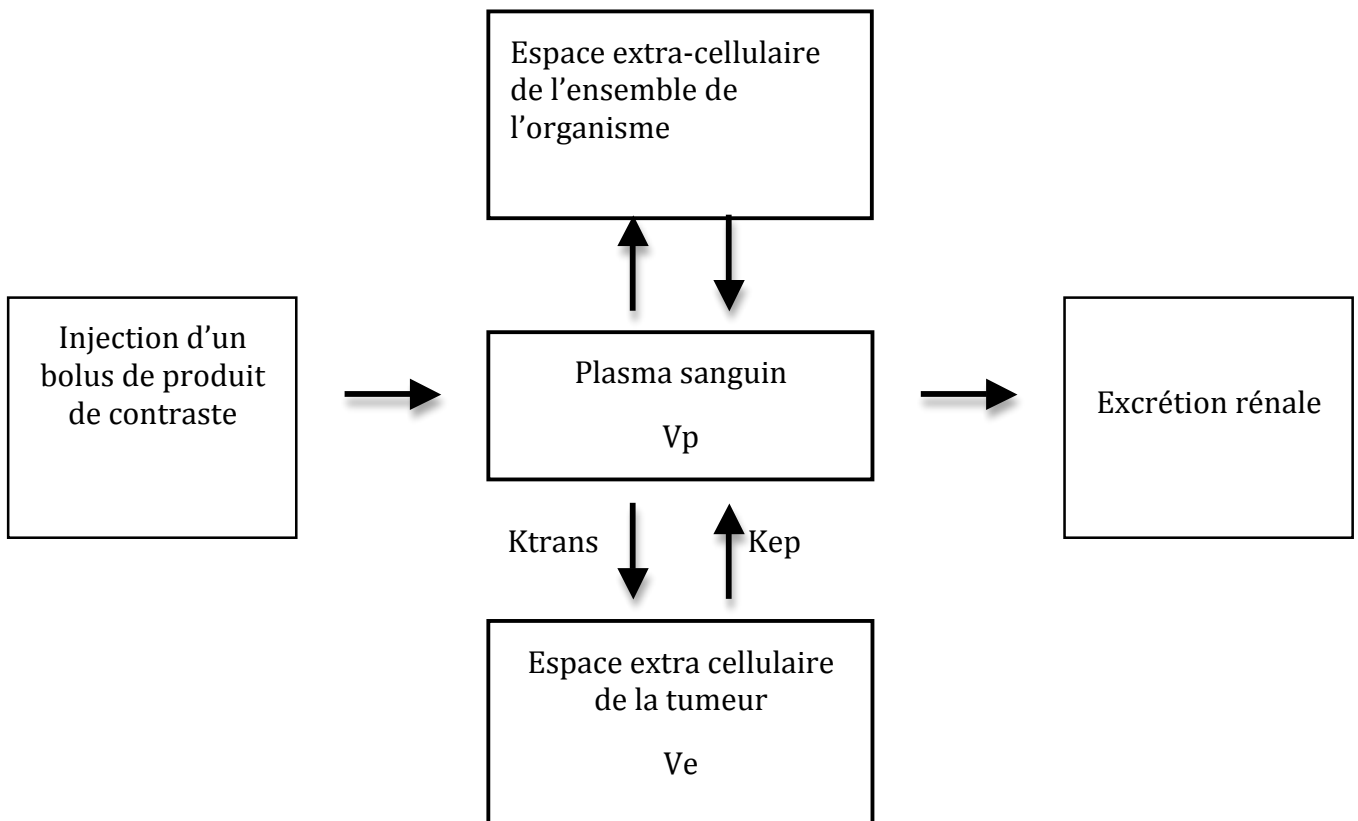
### 2.3.3 Les modèles compartimentaux utilisés

Ils sont nombreux et appelés à évoluer et nous limitons ici l'étude à :

#### a. Le modèle de Toft étendu

Ce modèle compartimental considère l'existence d'un échange de contraste entre le plasma et le milieu interstitiel à travers une membrane semi perméable selon un gradient de concentration.





$K_{trans}$  = constante de perméabilité;  $K_{ep}$  = constante d'élimination =  $K_{trans}/V_e$ ;  $V_p$  = fraction volumique sanguine ;  $V_e$  = fraction volumique interstitielle

Ce modèle permet d'accéder à la fraction volumique sanguine ( $V_p$ ), au produit perméabilité-surface (PS) et à la fraction volumique interstitielle ( $V_e$ ). C'est le modèle le plus utilisé en imagerie de rehaussement dynamique.

#### b. Les modèles complets

Des modèles dits « complets » bicompartimentaux ouverts permettent d'accéder aux quatre paramètres de la micro circulation : le débit de perfusion tissulaire ( $F$ ), la fraction volumique sanguine ( $V_b$ ), le produit perméabilité-surface (PS) et la fraction volumique interstitielle ( $V_e$ )[15].

Ils sont théoriquement idéaux mais pas assez fiables dans certaines conditions de perméabilité et requièrent le traitement d'un flux d'information trop important pour être appliqué pour l'instant en pratique.

Le modèle de Tofts étendu, plus simple et plus robuste est de ce fait le plus utilisé.

### 2.3.4 Avantage et inconvénient

Son avantage est de donner des résultats indépendants des variables liées à l'injection et à l'état hémodynamique du patient. Elle permet donc de comparer des patients différents ou de suivre dans le temps un même patient. De plus, elle donne accès aux paramètres fonctionnels de la microcirculation.

Son inconvénient est le temps de post traitement qui peut atteindre plusieurs dizaines de minutes en cas de grand volume, la rendant difficile d'utilisation en routine quotidienne.

### 2.3.5. Tableau1, résumé des paramètres de la microcirculation (d'après Siauve [13])

Paramètres	Notation	Modèle d'analyse	Unité
<i>Perfusion :</i>			
. Pente initiale de rehaussement tissulaire <i>wash in</i>		Courbe de rehaussement tissulaire	Temps <sup>-1</sup>
. Temps d'obtention du pic		Courbe de rehaussement tissulaire	Temps
. Perfusion tissulaire	F	Analyse compartimentale	Flux par unité de volume Volume/temps/volume
<i>Volume sanguin :</i>			
. Hauteur du pic de rehaussement initial	Amp	Courbe de rehaussement tissulaire	Unités arbitraires
. Aire initiale sous la courbe	IAUC	Courbe de rehaussement tissulaire	Unités arbitraires x temps
. Fraction volumique plasmatique	vp	Analyse compartimentale	%
<i>Perméabilité :</i>			
. Pente de décroissance de la courbe <i>wash out</i>		Courbe de rehaussement tissulaire	Temps <sup>-1</sup>
. Constante d'élimination	Kel	Analyse compartimentale	Temps <sup>-1</sup>
. Constante de transfert	kep	Analyse compartimentale	Volume/temps/volume
. Constante volumique de transfert ou perméabilité surfacique par unité de volume	Ktrans, P <sub>Sp</sub> , K <sub>PS p</sub> = kep. v <sub>e</sub>	Analyse compartimentale	Temps <sup>-1</sup>
<i>Volume extracellulaire :</i>			
. Fraction volumique interstitielle	ve	Analyse compartimentale	%

P : coefficient de perméabilité ; S : surface du réseau capillaire ; de la tumeur ; Ktrans : constante de transfert.

*NB* : pour F, on utilisera plutôt le terme de débit de perfusion tissulaire

#### *Recommandations de la littérature pour l'analyse des données*

Le consensus d'expert anglosaxon [17] ne voit pas d'inconvénient à utiliser des analyses qualitatives ou semi quantitatives dans la pratique clinique courante. Cependant un besoin de standardisation est né de l'utilisation de la DCE-MRI dans les études de réponse thérapeutique aux anti angiogéniques. Ils recommandent dans les phases 1 et 2a des essais thérapeutiques :

- d'utiliser le K trans comme paramètre principal

- l'IAUC est utilisable comme substitut du K trans, en raison de sa robustesse et de sa simplicité d'utilisation (pas de modèle nécessaire). Il est fortement corrélé au K trans si l'on mesure l'aire sous la courbe des 60 premières secondes [17]. Par contre, il ne possède pas de lien direct avec les paramètres physiologiques.

### **2.3. Les images paramétriques**

Désormais, les logiciels de post traitement sont capables de réaliser une cartographie paramétrique. Des images de synthèse sont créées en représentant par un code couleur la valeur de chaque paramètre voxel par voxel.

Cette méthode de visualisation des résultats apporte des renseignements en plus, de type spatial, sur le rehaussement dynamique d'une tumeur. Elles permettent d'améliorer le placement des ROIs dans les zones les plus perfusées en cas de tumeur hétérogène. Cette automatisation de l'analyse des données apporte également un bénéfice dans la reproductibilité de l'examen.

En revanche, le post-traitement nécessaire augmente le temps d'interprétation.

## **C. La perfusion tumorale par DCE-MRI**

### **1. La Néangiogénèse**

La néoangiogénèse (ou néovascularisation tumorale) est un phénomène majeur nécessaire à la croissance d'une tumeur, mise en jeu dès que la tumeur grossit de plus de 2 ou 3mm [18]. Elle est déclenchée par l'hypoxie locale des cellules tumorales mal vascularisées, et est induite par la production de facteurs de croissance par les cellules tumorales et la libération dans leur microenvironnement. Le facteur le plus important est le VEGF (vascular endothelial growth factor), qui recrute et stimule les cellules endothéliales. Les néovaisseaux formés sont tortueux, irrégulier, hyperperméables aux macromolécules et sujets aux shunts artério veineux. Ils ont des débits chaotiques et la fragilité de leur paroi favorise les hémorragies.

La vascularisation tumorale a donc une structure et une fonction anormale. Le débit de perfusion tissulaire (F) est irrégulier dans le temps et dans l'espace au sein de la tumeur [19]. En général, la structure des capillaires est incomplètement développée, avec une couche de cellules endothéliales discontinue et une membrane basale incomplète qui est à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire (PS) [20].

La méthode de référence historique d'étude de la néoangiogénèse est la densité vasculaire tissulaire (DVT) mesurée en immunohistochimie [21], mais elle ne permet pas d'accéder aux critères fonctionnels de la microcirculation tels que le débit de perfusion ou la perméabilité.

Le degré de la néoangiogénèse est corrélé à l'agressivité tumorale et au risque de métastases. Dans les ostéosarcomes, les tumeurs qui expriment le VEGF ont une survie inférieure et un taux de métastases pulmonaires supérieur aux tumeurs VEGF négatif [22].

## 2. Validation de la DCE-MRI en pathologie tumorale

### **2.1. Corrélation avec la densité microvasculaire tissulaire (DVT)**

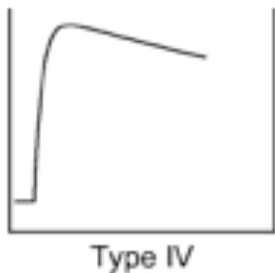
La DVT est la méthode de référence historique, mesurée par méthode immunohistochimique, pour évaluer l'angiogénèse tumorale. Il a été montré une bonne corrélation entre les paramètres de perfusion en DCE-MRI et la DVT dans les cancers du sein [23].

### **2.2. Corrélation avec le taux de VEGF**

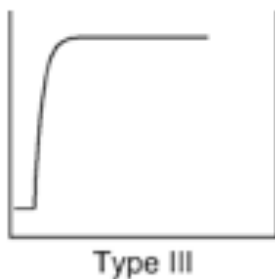
L'estimation de la perméabilité capillaire par DCE-MRI était corrélée à l'expression du VEGF dans les cancers du sein [23], et une forte corrélation a été ensuite démontrée dans les ostéosarcomes [12, 24], alors qu'il n'y avait pas de corrélation ni avec la diffusion (DWI) ni avec la TEP.

### 3. Modèle tumoral malin en DCE-MRI

Le profil typique de la courbe d'une tumeur maligne est une courbe de type IV.



La pente initiale est abrupte, ce rehaussement rapide, lié à un débit de perfusion tissulaire élevé (F), traduit une angiogénèse importante. La présence d'un wash out rapide traduit ensuite un retour rapide du produit de contraste dans le secteur vasculaire, en rapport avec une perméabilité capillaire élevée et un espace interstitiel de faible volume.



Une courbe de type « plateau » traduit également une perméabilité élevée et un espace interstitiel de faible volume, car l'état d'équilibre nécessite à la fois des entrées (accumulation dans le secteur interstitiel) et des sorties (reflux dans le plasma).

Les lésions très vascularisées et à espace interstitiel de petit volume comme les tumeurs malignes sont donc caractérisées par un wash in précoce et rapide suivi d'un wash out rapide pendant les premières minutes de l'injection.

Un auteur a schématisé de manière simple les courbes de rehaussement en imagerie musculo squelettique, en remarquant que la moelle osseuse saine se réhausse de manière progressive avant d'atteindre un plateau [25].

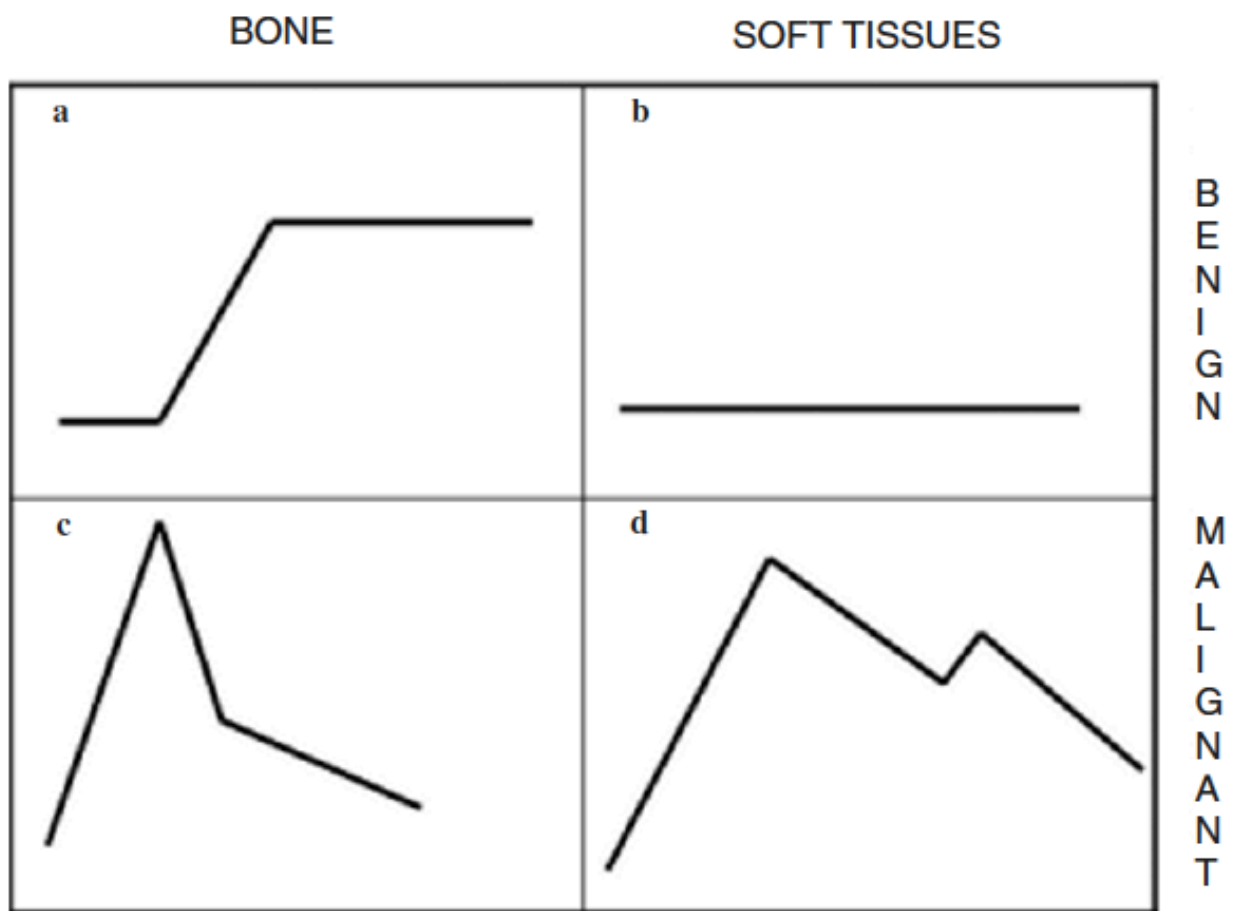


Figure 6 Schématisation simplifiée des types de courbe de rehaussement cinétique, d'après Barile[25].

## IV. APPLICATIONS EN PATHOLOGIE TUMORALE MUSCULO-SQUELETTIQUE

### A. Apport de l'IRM de perfusion au diagnostic d'une tumeur musculosquelettique

#### 1. Intérêt pour différencier une tumeur maligne d'une lésion bénigne

##### 1.1 L'hyperperfusion comme critère de malignité

Dans toutes les études publiées dans la littérature, il existe une différence significative ( $p < 0.05$ ) entre les courbes de rehaussement cinétique (TIC) des tumeurs bénignes et celles des tumeurs malignes, aussi bien selon leur forme que selon les paramètres semi quantitatifs de la courbe de rehaussement cinétique. [7, 11, 26, 27]

En général les tumeurs malignes ont un rehaussement plus précoce, avec un début de rehaussement inférieur à 6 secondes, mais également plus rapide ; la pente de la courbe est plus raide et il existe un wash out précoce ou une phase de plateau (courbes de type III et IV).

Les performances de la DCE-MRI par rapport au gold standard « histologie » pour le diagnostic de tumeur maligne sont correctes avec une sensibilité de 67-94% et une spécificité de 58-90%. Ces résultats sont difficilement comparables en raison d'une hétérogénéité dans le choix des techniques et protocoles, mais également selon le type de tumeurs incluses dans les séries. Si l'on considère les deux plus grandes séries publiées, la sensibilité de la DCE-MRI s'approche de 80-90% et la spécificité de 75-85% (série de 140 patients publiées dans Radiology par Van Riswijk en 2004 [11] et série de 127 patients de l'institut Paoli (Sarran 2011, non publié). Les résultats des études de la littérature sont indiqués dans le tableau suivant.

La seule étude avec analyse quantitative absolue a montré des résultats décevants pour différencier une lésion maligne d'une lésion bénigne : il n'était pas trouvé de différence significative des valeurs du K-Trans [28].

Tableau 2 DCE-MRI dans la différenciation bénin/malin [11, 25, 27-34]

Etude	Lésions	Résolution temporelle/ Type de séquence	Méthode analyse	Resultats	
<b>Erlemann</b> 1989	69	20sec EG	Semi quantitative	<i>Pente initiale</i> Se=84%, Sp=72%, VPP=84% ,VPN=72%	
<b>Mirowitz</b> 1992	18	SE	Qualitative	Pas de différence significative	
<b>Erlemann</b> 1992	216	20 sec EG	Semi quantitative	<i>Pente initiale</i> : Se=83% Sp=89%	
<b>Verstraete</b> <b>1994</b>	100	2.5sec EG	Semi quantitative	<i>Pente initiale</i> : Se=74% Sp= 77%, VPP=63% VPN=85%	
<b>Van der Woude</b> 1998	175	1-3sec EG	Qualitative et Semi quantitative	Tissus mous	Os
				<i>Début de rehaussement</i> <6s Se=91%, Sp=71%, VPP= 74%, VPN=93%	<i>Début de rehaussement</i> <6s Se=50-63%, Sp=50-76% VPP=68-79%, VPN=53-59%
<b>Geirnaerd</b> 2000	37	1-3 sec EG	Semi quantitative	<i>Début de rehaussement</i> <10s : Se= 89%, Sp=84%, VPP=84%, VPN=89% <i>Début de rehaussement</i> + <i>pente</i> : Se=61%, Sp=95%, VPP=92%, VPN=72%	
<b>Tunchilek</b> <b>2005</b>	22	30sec EG	Semi quantitative	<i>Hauteurs de pic, pente</i> : p<0.002; Se= 83%, Sp= 80%	
<b>Van Rijswijk</b> <b>2004</b>	140	3sec EG	Qualitative et Semi quantitative	<i>Type de courbe et début de rehaussement</i> Différence significative p<0.001 Forte reproductibilité inter observateur (k=0.88 pour le début du pic) voir détails tableau suivant	
<b>Barile</b> 2007	39	20sec SE	Qualitative et semi quantitative	Tissus mous	Tumeurs osseuses
				Se=66%, Sp= 58%	Se=86%, Sp=67%
<b>Kajihara</b> 2006	33	3sec EG	Semi quantitative	Pas de différence significative bénin/malin (mais ROI dans toute la tumeur)	
			Quantitative absolue (F)	<i>F</i> :Pas de différence significative bénin/main (mais ROI dans toute la tumeur)	
<b>D'Agostino</b> 2010	23	60sec SE	Semi quantitative	Différence significative pour chaque paramètre sauf TTP <i>Hauteur du pic</i> Se=94%,Sp=93%,VPP=93%, VPN=94% <i>Pente à 60sec</i> Se=91%,Sp=91%,VPP=91%, VPN=91%	
<b>Institut Paoli Sarran</b> <b>2011</b>	127	8sec EG	Qualitative	<i>Type de courbe</i> Se=90%, Sp=71% VPP=84%, VPN=80%	

Se: sensibilité, Sp: spécificité, EG: écho de gradient, SE: écho de spin



## 1.2 Performance en complément de l'IRM conventionnelle

### 1.2.1 Performance de l'IRM conventionnelle

De grandes séries prospectives (tableau 3) ont été menées pour connaître la performance de l'IRM conventionnelle pour prédire la malignité, montrant une performance correcte.

	Berquist[35]	Moulton[36]	Crim[37]	Gielen[38]	Daniel[39]	Sarran
Sensibilité	0.82	0.78	0.8	0.93	0.95	0.72
Spécificité	0.96	0.89	0.75	0.82	0.84	0.45
VPP	0.9	0.65	0.60	0.60	0.85	0.75
VPN	0.94	0.94	0.82	0.85	0.95	0.42

Tableau 3 : Performance de l'IRM conventionnelle

### 1.2.2 Apport de l'IRM dynamique

Deux études apportent des chiffres sur la valeur ajoutée de la DCE-MRI en complément de l'IRM conventionnelle, montrant à chaque fois une amélioration. Dans la première étude [11], pour le premier observateur, la sensibilité de l'examen passe de 74 à 82% et la spécificité de 83 à 86%. Pour le deuxième observateur, la sensibilité est identique à 70% et la spécificité augmente de 77 à 81%. Cette amélioration est encore plus visible pour la série de l'institut Paoli-Calmettes (Sarran 2011, non publiée) avec une augmentation de la sensibilité passant de 72 à 93% et de la spécificité de 45 à 65%.

Chaque paramètre morphologique et de perfusion (semi quantitatif) a été testé en analyse uni et multivariée [11]. Les paramètres les plus en faveur de malignité étaient :

- sans injection : la taille, l'œdème péri lésionnel et l'atteinte vasculo nerveuse de contiguïté.

- avec injection : la nécrose et la courbe de rehaussement cinétique (début de rehaussement, pente initiale, phase de wash out ou plateau)

De manière générale, les trois meilleurs paramètres pour prédire la malignité étaient la **nécrose**, la **taille** et la **précocité du début de rehaussement**, évalué en DCE-MRI.

### 1.3 Discussion

1.3.1 Le profil de rehaussement cinétique comme paramètre indépendant ne permet pas d'affirmer la nature bénigne ou maligne d'une lésion.

D'après des auteurs « experts » de l'IRM de perfusion en pathologie tumorale musculosquelettique [40, 41], les performances de la DCE-MRI prises isolément ne sont pas suffisantes en pratique clinique pour affirmer la malignité ou la bénignité d'une lésion. Le chevauchement entre les lésions bénignes hypervascularisées et les lésions malignes peu vascularisées est en effet trop important.

#### *Les faux positifs*

Il existe un grand nombre de tumeurs bénignes hypervascularisées créant des faux positifs de la technique. Les plus fréquents sont la tumeur à cellules géantes, le kyste osseux anévrisimal, l'ostéome ostéoïde, l'ostéomyélite aiguë, l'abcès des parties molles, la myosite ossifiante, la maladie de Paget non traitée, la dysplasie fibreuse, la tumeur desmoïde, le kyste mucoïde inflammatoire, l'angiome et le neurofibrome.

#### *Les faux négatifs*

A l'opposé, il existe également des tumeurs malignes qui ne présentent pas de profil d'hyperperfusion/hyperperméabilité. Ces faux négatifs sont moins nombreux : ils concernent les tumeurs complètement nécrotiques, certains chondrosarcomes de bas grade et des ostéosarcomes peu vascularisés [7, 11, 25].

1.3.2. Sa bonne sensibilité et valeur prédictive négative lui confère une forte valeur ajoutée dans certains cas.

a. *Utilité pour caractériser la bénignité devant un examen négatif (valeur prédictive négative VPN).*

A l'instar de l'IRM de perfusion dans le cancer du sein où la VPN est supérieure à 95% [42], les résultats d'études solides [11, 26, 29] font dire aux auteurs qu'une masse des tissus mous avec une cinétique de rehaussement nulle ou faible est très probablement bénigne, avec une VPN>90%. Van Rijwijck et al [11] estiment même que si la confiance diagnostic de l'observateur en faveur d'une lésion bénigne est très haute, une biopsie n'est pas nécessaire. Cependant d'autres études retrouvent des chiffres moins bons et il paraît difficile de généraliser ces propos. Il est dans tous les cas nécessaire de garder à l'esprit les faux négatifs de la perfusion, dont le diagnostic est généralement réalisé grâce aux données radiographiques ou d'IRM conventionnelle (chondrosarcomes et ostéosarcomes de bas grade, tumeurs très nécrotiques).

b. *Utilité de la forte sensibilité*

L'IRM de perfusion peut aider à caractériser certaines tumeurs dont le diagnostic est parfois difficile en imagerie conventionnelle seule :

- Le synoviosarcome est l'exemple type d'une tumeur maligne parfois interprétée à tort comme bénigne en routine clinique, sans doute parce qu'il s'agit souvent d'une petite lésion bien limitée à progression lente. Contrairement aux lésions bénignes qu'il peut simuler comme la bursite, le kyste mucoïde ou le myxome, le synoviosarcome est hyperperfusé. Sa courbe de rehaussement cinétique est de type IV[40]. Un début de prise de contraste très précoce (< 7sec) est retrouvé dans 100% des cas dans une série de dix synoviosarcomes. [43]. Le myxome intra musculaire est une tumeur bénigne caractérisée histologiquement par un abondant stroma myxoïde [44] et qui présente une courbe de type II (lentement progressive) [40].

- De la même façon dans le diagnostic différentiel des tumeurs à contenu myxoïde, l'IRM de perfusion permet de faire la différence entre un myxome et un liposarcome myxoïde [11].

- Il est difficile en imagerie comme en histologie de faire la différence entre une tumeur cartilagineuse bénigne (de type enchondrome) et une tumeur cartilagineuse maligne de bas grade (de type chondrosarcome de grade1). Geirnaerdt [33] a montré chez 39 patients

avec des tumeurs cartilagineuses que la précocité du début de rehaussement (<10sec) est un facteur prédictif de malignité avec une sensibilité de 89%, une spécificité de 84%, une VPP de 84% et une VPN de 89%. Si on prend en compte en plus la pente initiale de rehaussement, la sensibilité est de 61%, la spécificité de 95%, la VPP de 92% et la VPN de 72%. Si l'on exclut les enfants, la spécificité et la VPP de ces deux paramètres sont de 100%.

Les résultats d'un autre auteur [40] modèrent un peu ces conclusions puisqu'il obtient plus de faux positifs (des enchondromes « actifs » qui se rehaussent précocement).

### 1.3.3. Difficultés de reproductibilité et solutions d'amélioration

Il est difficile de comparer entre elles les études de la littérature car beaucoup de variables entrent en jeu que ce soit au moment de l'acquisition de la séquence ou lors de l'analyse des données.

#### *a. Problème d'échantillonnage lié au placement de la ROI*

Une courbe de rehaussement cinétique obtenue par méthode de la ROI représente la moyenne de la valeur de la prise de contraste de chaque pixel contenu dans cette ROI.

Le placement d'une ROI est subjectif et influence considérablement les résultats obtenus. La ROI est souvent positionnée dans une zone rehaussée sur la séquence T1 tardive après injection qui ne traduit pas forcément la zone de perfusion maximale qui n'est donc pas la zone la plus informative [45].

Pour certains, le profil équivoque de certaines courbes est lié à cette méthode qui effectue un moyennage de différents profils de courbe à l'intérieur d'une même ROI [45].

La solution est l'utilisation des cartographies paramétriques qui permet désormais de s'affranchir de cette problématique car elle donne des résultats automatisés pixel par pixel (ou voxel par voxel) et permet de placer la ROI dans la zone plus informative possible.

#### *b. Différences de résolution spatiale et temporelle dans la littérature*

Les séquences en spin écho ont une meilleure résolution spatiale et un meilleur rapport signal sur bruit, au détriment de la résolution temporelle. L'utilisation de ces séquences permet de bien apprécier l'hétérogénéité spatiale d'une tumeur. D'Agostino [29] a montré qu'une résolution temporelle de une minute avec une séquence TSE haute résolution spatiale

était aussi performante pour caractériser la malignité. Cependant ce type de séquence ne donne pas d'information sur la partie initiale du pic, ce qui semble être le marqueur de malignité le plus puissant [46].

Certains ont travaillé à haute résolution temporelle (répétition des coupes toutes les 10 secondes ou moins) en accordant de l'importance à la première partie de courbe (début du rehaussement, pente, hauteur du pic) [11, 26, 27], alors que d'autres ont fait le choix de privilégier la résolution spatiale et de travailler à basse résolution temporelle [25, 29, 34]. On ne distingue pas de claire différence de résultats mais le paramètre semi quantitatif qui est le plus corrélé à la malignité est le début précoce du rehaussement (inférieur à 6-8secondes). On aura donc plutôt tendance à privilégier une **haute résolution temporelle** dans la caractérisation tumorale.

Le problème jusque récemment résidait dans le fait que travailler à haute résolution temporelle obligeait à travailler en « mono coupe ». Une seule coupe de la tumeur était échantillonnée, choisie comme la plus informative sur les séquences morphologiques.

La solution est l'acquisition de l'ensemble du volume tumoral est désormais possible grâce aux séquences rapides 3D et est désormais la norme, permettant d'étudier de larges volumes à haute résolution temporelle sans trop altérer la résolution spatiale [46].

Au total, la DCE-MRI bénéficie maintenant de l'analyse des données par **cartographie paramétrique** et l'utilisation de **séquences 3D EG**, qui la rend plus fiable, plus informative et plus reproductible.

## 2. Cas particulier du tassement vertébral

La littérature est peu nombreuse, contradictoire et mitigée pour faire la différence entre un tassement bénin et un tassement malin grâce à l'IRM de perfusion.

Chen [47] montre qu'il y a une différence de cinétique de rehaussement initiale entre les tassements malins et les tassements bénins anciens mais pas avec les tassements bénins récents. La courbe de type IV (rehaussement précoce, rapide et intense suivie d'un wash out) avait une VPP de 100% pour la malignité et la courbe de type V (pic initial suivi d'une poursuite plus lente du rehaussement) une VPP de 85% pour la bénignité.

Tokuda [48] ne retrouve pas de type de courbe permettant de prédire la malignité ou la bénignité. Le paramètre semi quantitatif « pente maximale du pic » était tout de même significativement plus important dans les tassements malins que les tassements bénins.

Dans ces deux études, la sensibilité de l'examen est faible (<50%) car la courbe avec plateau de type III est la plus fréquemment retrouvée, dans les tassements bénins mais aussi dans les tassements malins, rendant donc l'examen peu performant.

L'IRM de perfusion n'est donc pas réalisée en pratique dans cette indication [49] d'autant que les critères morphologiques en IRM conventionnelle sont très bons. Cependant les techniques d'acquisition volumique rapide, les méthodes de quantification absolue et la compréhension et la correction du rôle de la graisse dans la perfusion de la moelle osseuse devraient permettre prochainement de reconsidérer cette application.

### 3. Caractérisation tumorale

Certains auteurs ont tenté de caractériser les tumeurs musculo-squelettique grâce à la perfusion. Cette partie présente leurs constatations.

#### **3.1 Tumeurs osseuses**

##### 3.1.1 La Tumeur à cellules géantes (TCG) face au kyste osseux anévrisimal (KOA)

Il peut être difficile de faire la différence en IRM entre ces deux tumeurs bénignes, souvent agressives localement, notamment lorsque le KOA présente une forme atypique tissulaire, dont le diagnostic histologique est lui même incertain. Une étude préliminaire [50] montre que ces tumeurs sont hypervascularisées avec un pic précoce important mais la TCG présente ensuite un wash out rapide et important alors que le KOA présente une phase de plateau. L'insertion d'une séquence de DCE-MRI dans l'ensemble du bilan (radiographie standard, IRM, examen anatomopathologique de la pièce opératoire) peut ainsi aider au diagnostic différentiel.

### 3.1.2 Ostéome ostéode

La majorité des courbes de rehaussement des ostéomes ostéodes ont une prise de contraste de type artérielle modérée et un washout rapide et partiel [25, 51]. Ces caractéristiques contrastent sur les images dynamiques avec la moelle osseuse adjacente qui se réhausse lentement. La courbe traduit l'hypervascularisation du stroma du nidus central décrit en histologie[52].

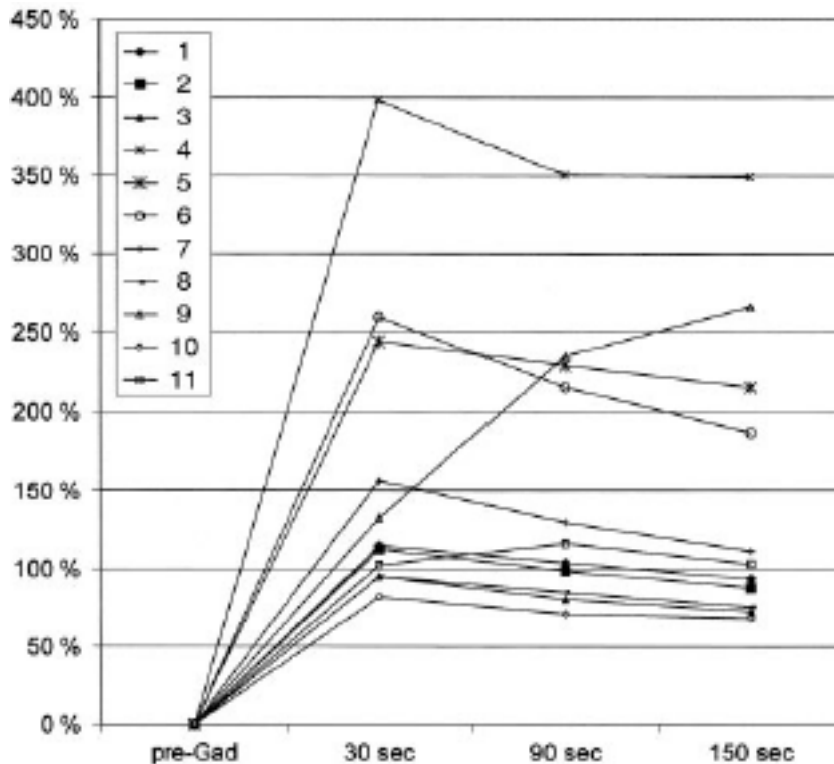


Figure 7, issue de Liu [51]. Courbes de rehaussement cinétique de 11 ostéomes ostéodes.

### 3.1.3. Profils de courbes

Barile [25] a décrit 4 types de rehaussement dans les tumeurs osseuses permettant de regrouper significativement les lésions dans 4 groupes diagnostiques, montrant qu'il existe une possibilité de caractériser certaines tumeurs osseuses selon leur profil de rehaussement.

1) Les tumeurs osseuses malignes ont un rehaussement très précoce et intense (similaire à une artère) suivi d'un wash out rapide (courbe de type IV).

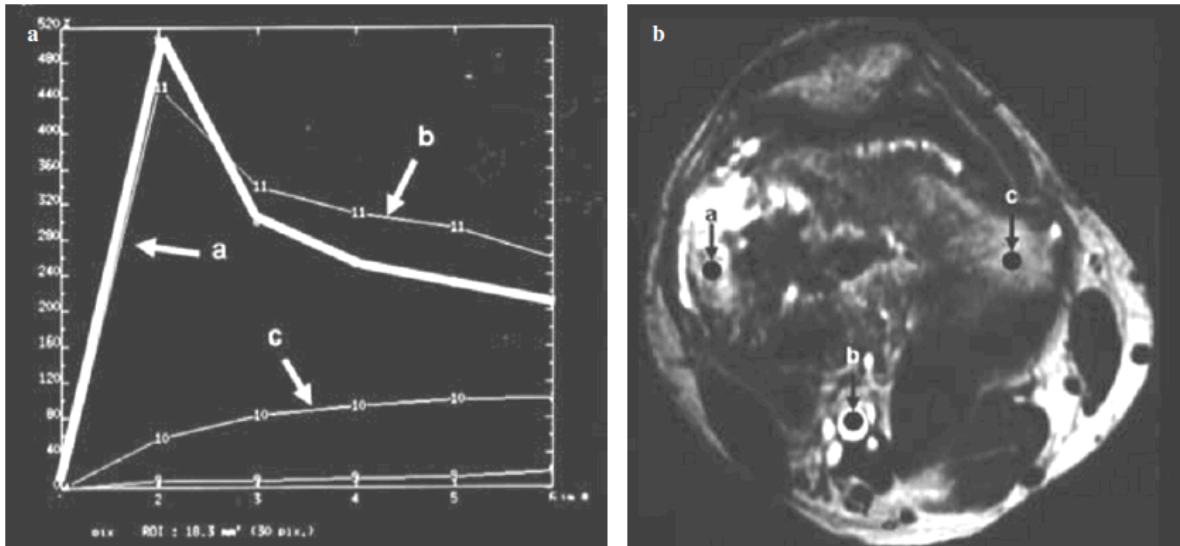


Figure 8 Ostéosarcome du genou. Courbe a : ROI positionné dans la portion tissulaire maligne. Courbe b : Artère poplitée. Courbe c : Moëlle osseuse non envahie

2) Les Tumeurs à cellules géantes ont un rehaussement très précoce et intense (mais inférieur aux tumeurs malignes) suivi d'un plateau (courbe de type III)

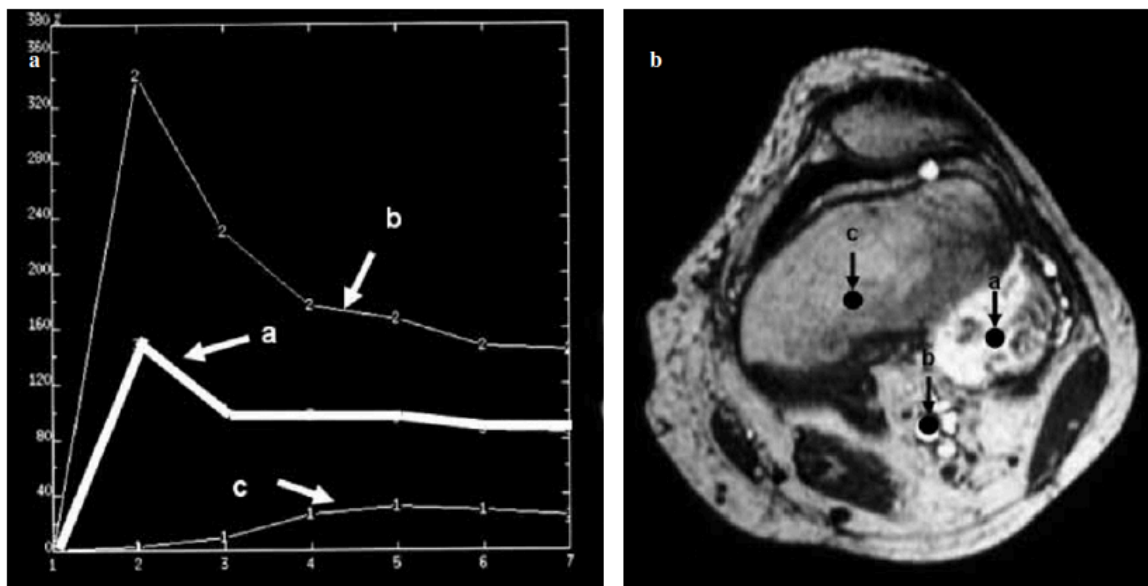


Figure 9 Tumeur à cellules géantes du genou. Courbe a : ROI dans une TCG. Courbe b : artère poplitée. Courbe c : Moëlle osseuse non envahie

3) Les lésions inflammatoires telles que l'ostéome ostéoïde, l'abcès de Brodie et le granulome éosinophile ont un réhaussement rapide et intense (inférieur aux catégories précédentes) suivi d'un wash out modéré.



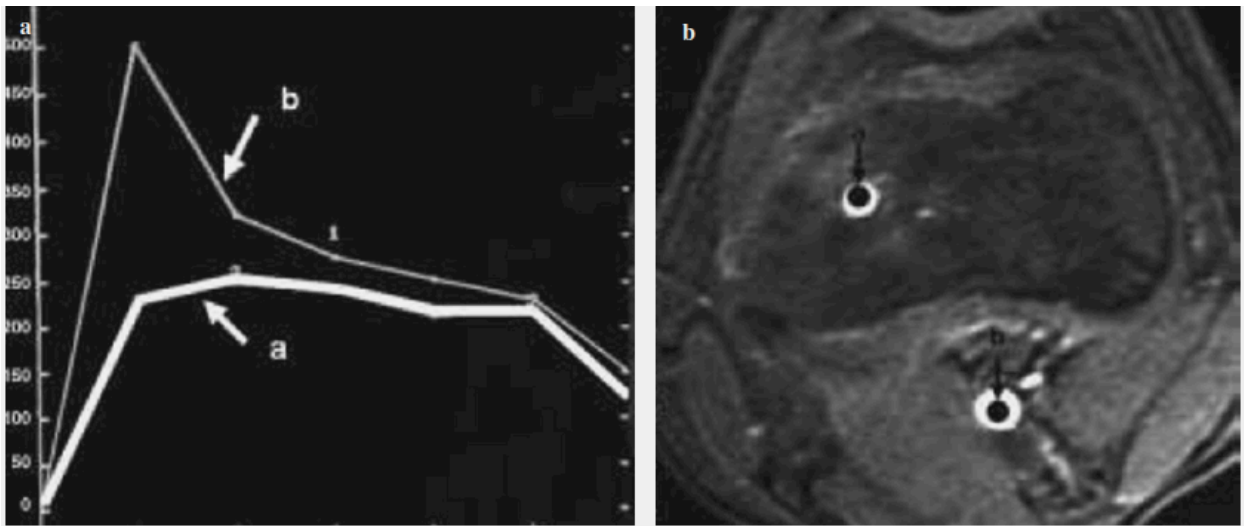


Figure 10 Ostéome ostéoïde du plateau tibial. Courbe a : ostéome ostéoïde. Courbe b : artère politée

4) Les lésions cartilagineuses bénignes ont un début de rehaussement retardé rapide (de type « veineux ») suivi d'un plateau

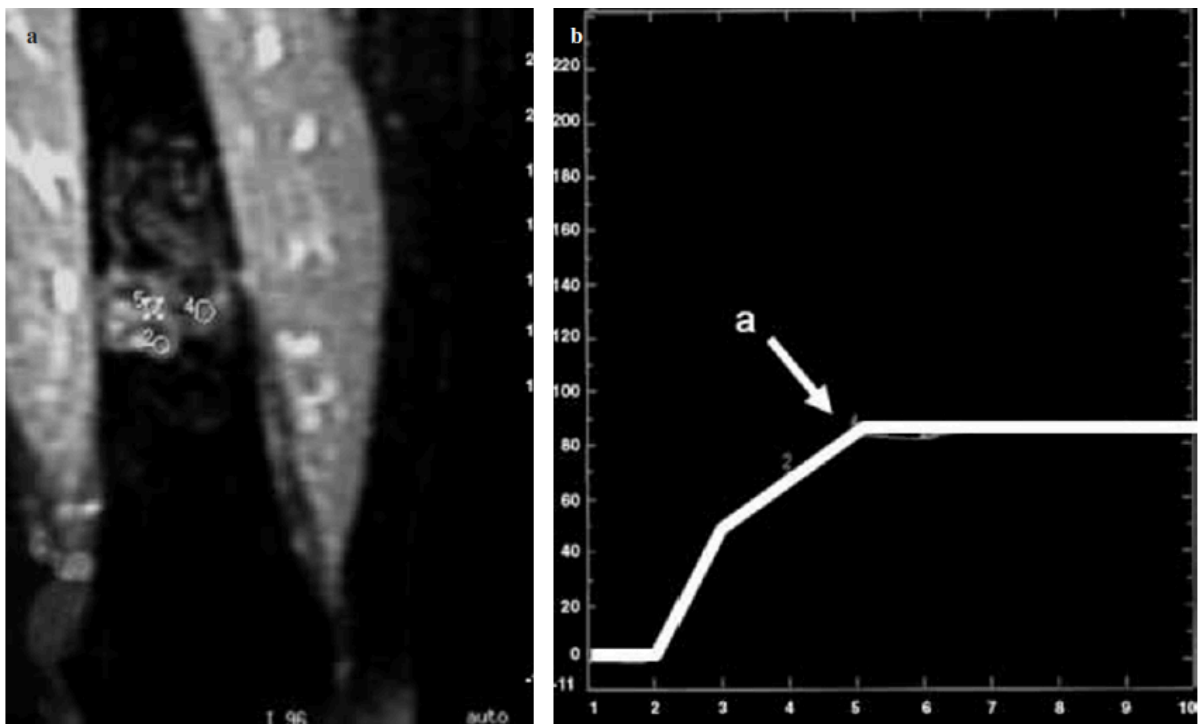


Figure 11. Enchondrome

### **3.2 Tumeurs des tissus mous**

Si l'IRM de perfusion peut aider à différencier une tumeur maligne d'une lésion bénigne avec les limites décrites par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de profil de rehaussement typique d'un type histologique. Par exemple une TCG des tissus mous peut présenter différents types de courbe de rehaussement [25].

Elle peut présenter un intérêt dans la caractérisation des tumeurs ou pseudo tumeurs vasculaires, dont la connaissance des caractéristiques de flux (lent ou rapide) est un critère de la prise en charge thérapeutique (chirurgie ou embolisation) [40].

## **B. Apport de l'IRM de perfusion dans le bilan d'extension local**

Le bilan d'extension local d'une masse musculo-squelettique est important afin de cibler le site de la biopsie et planifier la résection chirurgicale. Ce bilan comprend l'évaluation de l'envahissement osseux, articulaire, musculaire et neurovasculaire.

### **1. Bilan d'extension local**

L'imagerie de perfusion permet de préciser la limite d'exérèse chirurgicale en complément de l'imagerie conventionnelle [53]. En effet, le tissu tumoral se rehausse significativement plus tôt et plus rapidement que l'œdème péri-tumoral.

Le paramètre le plus discriminant de la courbe de rehaussement cinétique est la pente initiale. La pente de l'œdème musculaire est au minimum 20% inférieure à la pente tumorale [40]. Les cartographies paramétriques sont d'un apport considérable, permettant de visualiser les portions de tumeur viable et les muscles infiltrés par la tumeur en opposition au tissu œdémateux réactionnel et au tissu sain.

Lavini [45] a confirmé récemment que le rehaussement tardif déborde la limite tumorale vraie, ce qui entraîne une surestimation systématique du volume tumoral. Les paramètres fonctionnels au contraire donnent une information plus réaliste des limites tumorales, ce dernier point restant à être définitivement par des études spécifiques.

## 2. Apport dans la réalisation de la biopsie

### **2.1 Performances de la biopsie percutanée.**

Elle donne un diagnostic précis et utile à la prise en charge dans 89% des cas selon une étude rétrospective sur 508 biopsies de tumeurs des tissus mous principalement [54]. Elle permet de différencier une tumeur maligne par rapport à une tumeur bénigne dans 92% des cas, donne un grade histologique dans 89% et un diagnostic histologique dans 73% des cas [55].

Les biopsies non contributives sont causées par des prélèvements ramenant du tissu œdémateux, nécrotique, pauvrement vascularisé, hémorragique ou à contenu très myxoïde.

### **2.2 Apport de la DCE-MRI dans le choix du site de biopsie**

L'injection est capitale afin de déceler les portions solides et les plus perfusées de la tumeur. La DCE-MRI facilite cette sélection car elle permet de cartographier avec évidence et bien mieux que la séquence conventionnelle statique après injection le tissu tumoral viable qui se réhausse plus précocement et plus rapidement [7, 26, 56, 57]. La DCE-MRI était supérieure dans 10 cas sur 40 à l'IRM conventionnelle pour définir la zone focale la plus maligne pour la biopsie[58].

Cette indication bénéficie évidemment des améliorations récentes de la technique permettant d'intégrer l'hétérogénéité tumorale dans l'analyse, telles que la représentation paramétrique pixel par pixel des données [29, 45], l'acquisition 3D du volume tumoral en entier à haute résolution temporelle et l'amélioration de la résolution spatiale [46].

Au total, la DCE-MRI permet de cibler les zones les plus viables d'une tumeur hétérogène et permettrait de réduire les biopsies non contributives.

## **C. Evaluation de la réponse thérapeutique sous chimiothérapie néoadjuvante**

### **1. Sarcomes osseux**

Le traitement des formes localisées des ostéosarcomes et des sarcomes d'Ewing est basé sur la chimiothérapie néoadjuvante nécessaire pour traiter la maladie micrométastatique et réduire le volume tumoral initial pour faciliter la chirurgie. La chirurgie doit être la plus conservatrice possible tout en assurant une résection complète de la tumeur avec marges saines. Le sarcome d'Ewing peut bénéficier d'une radiothérapie en cas de forme inopérable. La chimiothérapie post opératoire dépend des facteurs pronostics [59].

#### **1.1 Limites de l'IRM conventionnelle**

De nombreux phénomènes de modification tissulaire interviennent en réponse à la chimiothérapie : nécrose, remaniements hémorragiques, développement d'un tissu de granulation ou d'une fibrose [60].

a. *La mesure histologique de la nécrose* sur la pièce d'exérèse chirurgicale en fin de chimiothérapie est le Gold Standard mais son évaluation est tardive.

b. *La prise de contraste évaluée sur la séquence d'IRM statique* en pondération T1 peut rendre compte de la nécrose en cas d'absence de rehaussement mais elle ne permet pas de différencier une portion résiduelle de tumeur viable d'un tissu de granulation. Elle est donc insuffisante pour quantifier la tumeur résiduelle viable en raison du risque de surestimation. [61]

c. *Le volume tumoral*

L'extension intra osseuse ne varie quasiment pas sous chimiothérapie et ne peut constituer un critère de réponse [62]. Seules les dimensions transverses de la composante « tissu mou » interviennent sur la réduction du volume tumoral en cas de réponse au traitement. La réduction de taille est souvent plus prononcée pour le sarcome d'Ewing que pour l'ostéosarcome en raison de la lenteur de la décroissance de la matrice ostéoïde de ce dernier.

Ainsi l'imagerie morphologique traditionnelle ne permet pas d'obtenir une mesure quantitative précise de la réponse tumorale au traitement [63-65]. Les seuls indicateurs fiables

de mauvaise réponse dans les ostéosarcomes sont l'augmentation du volume tumoral associée à la persistance d'un hypersignal T2 tumoral et œdémateux péri-tumoral, ces critères étant valides même après un seul cycle de chimiothérapie [66].

Des études ont évalué la corrélation entre volume tumoral et réponse histologique :

- Pour l'ostéosarcome, la stabilité et la régression ont une VPP trop faible, de l'ordre de 60%, pour prédire une bonne réponse [63, 67]. En effet un processus de calcifications de la composante extra osseuse peut être responsable de stabilité du volume tumoral alors qu'il s'agit d'un bon répondeur [68]. Une augmentation du volume tumoral est corrélée à une mauvaise réponse histologique. Cependant l'œdème, les remaniements hémorragiques et la nécrose en elle même peuvent également être responsable d'une augmentation du volume tumoral.

- Pour le sarcome d'Ewing, la corrélation est meilleure que pour l'ostéosarcome mais difficile à obtenir avec précision [64].

D'autres études ont évalué la corrélation entre diminution du volume tumoral et survie sans événement : il n'y a pas de corrélation entre diminution du volume et survie ni pour l'ostéosarcome [63] ni pour le sarcome d'Ewing selon des petites séries [69, 70].

Au final, en pratique clinique, les mesures tumorales au cours de la chimiothérapie ont une valeur pronostique modérée. Elles doivent être interprétées avec prudence et toujours en complément de l'évaluation des modifications de signal, de la présence ou non de métastases et des critères cliniques [71].

## **1.2 Intérêt de l'IRM de perfusion**

L'objectif est d'évaluer de façon non invasive la réponse à la chimiothérapie pour dépister plus rapidement les non répondeurs et envisager des modifications du protocole plus précocement.

### 1.2.1 Analyse visuelle qualitative

Les résultats des études initiales montrent que les images dynamiques de prise de contraste, sensibilisées par les techniques de soustraction [40] détectent les portions viables de la tumeur et peuvent montrer le suivi « fonctionnel » de la microcirculation tumorale pendant et après la chimiothérapie, à la fois en intra et en extra osseux [68, 72].

La corrélation radio-anatomique entre les images dynamiques précoces et les pièces chirurgicales montrent que les zones qui se rehaussent précocement à partir de 3 à 6 secondes après le début du rehaussement artériel correspondent à de la tumeur viable [72, 73]. Ces images permettent donc de différencier les zones tumorales des zones inflammatoires, saines ou nécrotiques.

A la fin de la chimiothérapie, s'il existe des zones hyperintenses sur les images précoces, une mauvaise réponse doit être suspectée et leur localisation permet de sensibiliser l'anatomopathologiste sur les zones suspectes.

Chez les enfants il ne faut pas méconnaître le rehaussement physiologique de vaisseaux situés de part et d'autres du cartilage de croissance.

### 1.2.2 Analyse de la courbe de rehaussement

#### a. Principe

La modification de la courbe de rehaussement d'un examen à l'autre, avant, pendant et à l'issue de la chimiothérapie est corrélée à la réponse histologique [26, 74, 75]. Une mauvaise réponse est caractérisée par une augmentation, une stabilité ou une discrète diminution de la pente initiale alors qu'une bonne réponse est caractérisée par une nette diminution de la pente initiale. Le critère le plus robuste pour repérer les non répondeurs est le début de rehaussement qui survient dans les 6 secondes après le début du rehaussement artériel [72].

L'avantage est que les résultats sont significatifs, rapide à obtenir et faciles à interpréter.

#### b. Corrélation avec la réponse histologique

A l'issue de la chimiothérapie, sur une série de 29 patients avec des ostéosarcomes et des sarcomes d'Ewing [76], le paramètre « pente initiale » est corrélé fortement avec la nécrose  $r=0.60$  ( $p<0.001$ ). L'aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) est de 0.86. Si l'on prend la valeur seuil optimale estimée sur la courbe ROC, il est possible de

prédire la réponse histologique (pourcentage de nécrose >90%) avec une sensibilité de 71%, une spécificité de 86%, une VPP de 71% et une VPN de 83%. Ces valeurs sont probablement optimistes par rapport à la réalité puisque le seuil a été fixé à posteriori sur la courbe ROC.

Le paramètre TTP était également significativement différent dans les zones de nécrose et les zones de tumeur viable [77].

### *c. Limites*

#### *Les faux négatifs*

Cette technique méconnaît parfois des petites zones de tumeur viable résiduelle non sélectionnées dans la ROI. En utilisant cette méthode, un auteur a d'ailleurs trouvé une absence de corrélation entre les paramètres de la courbe de rehaussement cinétique issue d'une ROI et la réponse histologique [78]. Son explication met en avant ce problème d'échantillonnage.

Ce problème pose moins de soucis désormais grâce à l'utilisation de techniques de post traitement qui établissent une cartographie des paramètres pixel par pixel (pente initiale, début de rehaussement, intensité maximale, aire sous la courbe) et permettent de révéler les zones de nécrose [77].

#### *Les faux positifs*

On peut confondre du tissu tumoral à basse vascularisation, par exemple une zone chondroblastique d'un ostéosarcome résistant au traitement avec un jeune tissu de granulation colonisant une zone de nécrose tumorale. Par conséquent, l'interprétation de l'examen sanctionnant le premier cycle de chimiothérapie (c'est à dire au bout de 4 à 6 semaines) doit être prudente afin de ne pas classer à tort un bon répondeur comme un mauvais répondeur.

Le classement définitif bon/mauvais répondeur est donc possible lors du dernier examen préopératoire, environ 3 mois après le début de la chimiothérapie [68]. A cette date, le tissu de granulation aura régressé alors que la tumeur résiduelle sera toujours hautement vascularisée et perfusée[7]. L'étape suivante est d'essayer de valider des paramètres quantitatifs et de fixer des valeurs seuils qui auraient une valeur pronostique.

Etude	Tumeurs	Résolution temporelle/ Type de séquence	Méthode d'analyse/ Cartographie paramétrique: oui ou non	Performance pour différencier bon et mauvais répondeur (par rapport à la réponse histologique)	Facteur pronostic de survie sans événement
<b>Reddick 2001</b>	29 ostéosarcomes	15 sec EG	Quantitative/ non	Bonne à la fin de chimio Kep (p=0. précision=0.83 Se=0.81, Sp=0.85	Kep à la fin de chimiothérapie avec p=0.035
<b>Dyke 2003</b>	19 ostéosarcomes 10 ewing	4-9sec 3D EG	Semi quantitative/ oui	Bonne à la fin de chimio aire sous courbe ROC=0.86 Se=0.71, Sp=0.86 VPP=0.71, VPN=0.83	
			Quantitative (Kep)/ Non	Bonne à la fin de chimio aire sous courbe ROC=0.91 Se=0.83, Sp=0.80 VPP=0.80, VPN=0.86	
<b>Uhl 2006</b>	8 osteosarcomes	3sec 3DEG	Semi quantitative / oui	Bonne, Corrélation significative (p<0.05)	
<b>Toms 2009</b>	12 (ostéosarcomes et sarcome d'Ewing)	EG	Semi quantitative et quantitative/ non	Pas de corrélation significative	
<b>Bajpai 2011</b>	31 ostéosarcomes	8sec EG	Semi quantitative/ non	Pas de corrélation significative	
<b>Guo 2011</b>	69 ostéosarcomes . Etude multicentrique	12 sec EG	Quantitative/ oui	Bonne, y compris en cours de chimio 3 paramètres significatifs à 9 semaines de chimiothérapie: - K trans (p=0.046) - Vp (p=0.021) - ΔKep (p=0.008)	ΔVe lié à la survie sans événement et à la survie générale, notamment à l'examen initial avant chimiothérapie (p=0.003), avec une aire sous la courbe ROC=0.70 Pour le seuil optimal : Se=0.68 et Sp=0.70

$\Delta$ Kep = Kep de la moitié périphérique de la tumeur- Kep de la partie centrale de la tumeur. Un  $\Delta$ Kep élevé traduit une faible perfusion de la partie centrale de la tumeur (idem pour  $\Delta$ Ve).

Tableau 4. : résultats des études de monitoring de la chimiothérapie néoadjuvante et des facteurs pronostics des sarcomes osseux (population pédiatrique et adultes jeunes).[76-78, 79, 80-82]



### 1.2.3. Analyse quantitative par modélisation compartimentale

#### a. *Corrélation à la réponse histologique*

L'analyse quantitative à l'issue de la chimiothérapie apparaît bien corrélée à la réponse histologique des ostéosarcomes. Les bons répondeurs sont détectés avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 85% [79]. Les variations individuelles des indices de perfusion d'un examen à l'autre avant et après chimiothérapie sont également bien corrélées à la réponse histologique avec une précision de 91% [83]. Cependant cette corrélation n'a été observée qu'à la fin de la chimiothérapie.

Selon une étude multicentrique sur une série de 69 ostéosarcomes non métastatiques [80], certains paramètres sont corrélés à la réponse histologique *en cours* de chimiothérapie (après 9 semaines) : le  $K_{trans}$  ( $p=0.046$ ), le  $V_p$  ( $p=0.021$ ) et le  $K_{ep}$  en zone centrale de la tumeur ( $p=0.008$ ) qui étaient tous significativement plus bas chez les non répondeurs.

En conséquence, les paramètres de la DCE pourraient être utilisés d'une part pour modifier plus précocement le protocole thérapeutique, même si l'arsenal thérapeutique des drogues utilisées dans l'ostéosarcome est relativement restreint et que la modification du traitement des non répondeurs reste à être précisée.

D'autre part, ces informations pourraient servir de référence pour l'évaluation des tumeurs inopérables pour lesquelles l'évaluation histologique sur pièce d'exérèse n'est pas réalisée.

#### b. *Limites*

Une étude n'a pas retrouvé de corrélation entre les paramètres de la microcirculation en DCE-IRM et la réponse histologique[81]. Cette étude a été réalisée en acquisition « monocoupe » (2D EG) et montre les limites de l'analyse d'une tranche de tumeur hétérogène.

La généralisation des acquisitions 3D à haute résolution temporelle devrait désormais permettre d'éviter cet écueil des tumeurs hétérogènes [46].

La standardisation et l'utilisation en routine de l'IRM de perfusion sont pour l'instant limitées par les performances du post processing qui reste long.

Pour le moment, les protocoles thérapeutiques sont encore basés sur la réponse histologique, le critère pronostic le plus robuste. Dans le futur, la DCE-MRI, qui est donc en cours

d'évaluation, pourrait constituer une méthode de référence pour la réponse à la chimiothérapie des tumeurs inopérables, avec constitution d'un index de viabilité.

## 2. Sarcomes des tissus mous

Le traitement des formes non métastatiques repose avant tout sur la chirurgie. Pour les lésions de plus de 5 cm et les formes de haut grade, une radiothérapie complète le traitement, avant ou après chirurgie. Dans les formes non opérables et à risque de chirurgie mutilante, le traitement repose sur la radiothérapie, en association avec une chimiothérapie adjuvante ou une perfusion isolée de membre en cas de forme de haut grade [84].

Ainsi la chimiothérapie est moins utilisée dans cette indication et l'IRM dynamique a été moins étudiée que dans les sarcomes osseux.

### **2.1 Limites de l'IRM conventionnelle**

Au contraire de la mesure histologique dans l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, il n'y a pas de critère de réponse thérapeutique validé. La réponse thérapeutique est évaluée par le radiologue et l'anatomo pathologiste (taux de nécrose selon échelle de Salzer-Kuntschik) en cas d'exérèse chirurgicale [85].

Le critère le plus utilisé en imagerie est le diamètre maximal dans le plan axial selon les critères RECIST 1.1 mais ceux-ci ne prennent pas en compte les modifications de volume, de densité ou d'intensité de signal, de métabolisme et de perfusion. Les critères de Choi insérés récemment permettent de prendre en compte les changements de densité (en TDM) ou d'intensité (en IRM) [86].

### **2.2 Intérêt de l'IRM dynamique**

A l'instar de l'ostéosarcome, l'IRM dynamique apporte des informations fiables sur la viabilité tumorale grâce aux zones de rehaussement précoce et rapide qui correspondent aux zones de tumeur résiduelle viable à l'examen histologique [58, 87]. A l'opposé, les images dynamiques sans rehaussement précoce sont en faveur d'une bonne réponse. Les zones de rehaussement tardif et lentement progressif correspondent à du tissu de granulation ou de l'œdème réactionnel.

L'évolution des mesures quantitatives du paramètre « débit de perfusion tissulaire » (sur un très petit nombre de tumeurs) semble également pouvoir séparer les bons des mauvais répondeurs en corrélation avec la réponse histologique [28].

Dans une étude spécifique avec dix sarcomes des tissus mous traités par perfusion isolée de membre [88], les résultats de l'IRM dynamique étaient corrélés dans 7 cas sur 10 à la réponse histologique alors que les modifications du volume tumoral ne l'étaient pas..

## **D. L'IRM de perfusion comme facteur pronostic des sarcomes**

L'étude de la perfusion en IRM à la fin du traitement n'a en pratique que peu d'effets sur les choix thérapeutiques car l'arsenal de drogues est limité, et les traitements sont le plus souvent donnés dans le cadre de protocoles. Il serait avantageux de pouvoir proposer un facteur pronostic avant traitement pour stratifier le risque individuel.

### **1. Sarcomes osseux**

#### **1.1 Facteurs pronostics établis**

Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence de métastases, une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante (taux de nécrose histologique < 90%), la localisation au squelette axial ou appendiculaire proximal et un grand volume tumoral.

Pour le sarcome d'Ewing, la mauvaise réponse thérapeutique n'est pas aussi bien documentée et il n'y a pas de chiffres validés.

Selon la grande cohorte européenne multicentrique d'ostéosarcomes regroupant 1087 patients [89], la précocité de la récurrence altère la survie et une bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie après récurrence.

La mise en évidence d'un facteur pronostic de survie avant le début de la chimiothérapie pourrait permettre de stratifier le risque individuel et d'adapter le protocole.

## 1.2. Evaluation de la DCE IRM comme facteur pronostic

### 1.2.1. Ostéosarcomes

Les séries d'évaluation longitudinales sont encore peu nombreuses mais l'étude de Guo [80] qui incluait 69 ostéosarcomes a mis en évidence des paramètres statistiquement liés à la survie sans événement et à la survie générale : le Ve au centre de la tumeur *avant* la chimiothérapie ( $p=0.002$  pour la survie sans événement et  $p=0.003$  pour la survie générale), ainsi que le Ktrans au centre de la tumeur et le Ve au centre de la tumeur au cours et à l'issue de la chimiothérapie.

Les tumeurs avec une mauvaise perfusion dans leur partie centrale seraient de mauvais pronostic, ce qui pourrait s'expliquer par une moindre distribution des drogues dans ces régions peu perfusées.

Pour valider ces données d'évaluation non invasive de la réponse au traitement et de mise en évidence de facteurs pronostics de survie, d'autres larges séries sont nécessaires. [80]

### 1.2.1. Sarcomes d'Ewing

Une petite série [69] n'a pas mis en évidence de facteur pronostique. Les cellules hypoxiques ont un caractère plus agressif [85]. La nécrose est la conséquence d'une hypoxie sévère et prolongée. Sur une série de 79 patients, la présence de zones nécrotiques sur une IRM conventionnelle avec injection était associée à un plus haut risque de métastases ( $p=0.06$ ) et les tumeurs non nécrotiques au diagnostic avaient une survie prolongée [90].

## 2. Sarcomes des tissus mous

### 2.1 Facteurs pronostics établis

Le principal facteur pronostic d'apparition de métastases et de survie est le grade de malignité tumoral, évalué selon le score histologique de la FNCLCC qui prend en compte la différenciation histologique, le taux de mitose et la part de nécrose. Les autres facteurs pronostiques sont la taille, la profondeur, l'envahissement de plusieurs compartiments et l'envahissement vasculo nerveux et osseux [84].

La fixation en TEP FDG, notamment la réduction de la SUV max après deux cycles de traitement a également été considérée comme facteur pronostic [84].

## **2.2 Evaluation de la DCE-MRI comme facteur pronostic**

L'hypoxie, qui est liée à une mauvaise perfusion tumorale et qui favorise la nécrose est un phénomène considéré comme de mauvais pronostic, et serait à l'origine d'une résistance des cellules tumorales à la radiothérapie [91].

Cette question a été peu étudiée dans les sarcomes des tissus mous.

L'IRM dynamique a été testée comme facteur prédictif de survie dans un modèle animal [92] (des chiens avec un sarcome des tissus mous traités par radiothérapie) et le paramètre « AUC tmax » est apparu comme un facteur prédictif de récurrence locale. La survie et la survie sans récurrence sont plus longues avec des tumeurs hyperperfusées sans nécrose avant traitement. L'IRM de perfusion était prédictive de survie améliorée avec une valeur prédictive de 0.67.

## **E. Suivi post thérapeutique**

Après exérèse chirurgicale, le but de l'imagerie est de détecter un résidu ou une récurrence tumorale. L'IRM conventionnelle permet d'affirmer l'absence de récurrence avec une bonne confiance, notamment l'absence d'hypersignal T2 intra ou extra osseux permet d'éliminer une récurrence avec une VPN proche de 100% [93, 94]. Il est cependant plus difficile de différencier une récurrence d'un remaniement post thérapeutique bénin [95].

La DCE-IRM présente un intérêt dans ce cas car elle permet de différencier la tumeur, qui se rehausse précocement, d'une inflammation ou d'une fibrose, qui se rehausse de façon retardée et lentement progressive. Le muscle sain adjacent peut servir de référence pour comparer les courbes de rehaussement cinétique.

### **1. Tumeurs des tissus mous**

Il y a peu d'études spécifiques dans la littérature. Sur un suivi de 196 sarcomes des tissus mous [58], l'IRM dynamique a permis d'éliminer une récurrence pour 6 patients qui présentaient une pseudo tumeur. Les récurrences présentent dans la plupart des cas une hyperperfusion supérieure à la tumeur initiale, probablement du fait d'une dédifférenciation au cours de son évolution. Les faux négatifs sont donc extrêmement rares. Dans cette série, seul un neurofibrosarcome pauvrement vascularisé ne présentait pas les caractéristiques de

malignité et était diagnostiqué sur une IRM réalisée deux mois après, avec cette fois là développement d'une hyperperfusion.

Cette application s'applique également avec succès pour le diagnostic de récurrence des tumeurs à cellules géantes [56].

## 2. Tumeurs osseuses

Au niveau osseux, l'IRM dynamique permet également de différencier une ostéonécrose post thérapeutique, notamment post chimiothérapie intra artérielle d'une récurrence tumorale [95].

Plusieurs auteurs utilisent l'IRM de perfusion dans cette indication en pratique courante [40, 46].

## 3. Cas particulier des remaniements post radiques

Ils posent une difficulté supplémentaire car les rayons induisent la formation d'un tissu de granulation actif dans la zone irradiée, associé à une néovascularisation initiale [7]. L'IRM dynamique montrera les mêmes caractéristiques d'hyperperfusion que pour du tissu malin.

Par conséquent lors des trois à six mois après l'irradiation d'un sarcome, le diagnostic est particulièrement difficile. La perfusion du tissu réactionnel va décroître au cours du temps au contraire du résidu ou de la récurrence tumorale [40]. L'œdème sous cutané ou musculaire post radique en hypersignal T2 peut persister plusieurs années.

## **F. Conclusion**

L'étude de la perfusion d'une tumeur musculo-squelettique par DCE-MRI est fiable. Elle ne nécessite pas de temps d'examen supplémentaire mais une voie veineuse de bon calibre est requise. L'étude visuelle des images séquentielles de la prise de contraste et l'analyse qualitative de la courbe de rehaussement sont simples et adaptées à la pratique courante. L'apparition de méthodes d'analyse automatisées comme les cartographies paramétriques et les paramètres quantitatifs réclame un post traitement plus long mais améliore la reproductibilité de la technique.

Lors du bilan diagnostique d'une tumeur musculo-squelettique, l'IRM de perfusion aide à la différenciation bénin/malin: elle améliore à la fois le diagnostic de malignité, par exemple pour ne pas banaliser un synoviosarcome, et surtout le diagnostic de bénignité grâce à sa bonne VPN. Par ailleurs, elle peut aider à la caractérisation de certaines tumeurs osseuses, comme un ostéome ostéoïde de diagnostic difficile. Ainsi lors du bilan diagnostique, elle a sa place dans l'arsenal de séquences à la disposition du radiologue pour caractériser une tumeur de présentation atypique ou difficile.

Lors du bilan d'extension d'une tumeur maligne, elle apporte des informations supplémentaires au chirurgien sur les limites lésionnelles en permettant de différencier un œdème péri tumoral d'une infiltration maligne. Elle aide à la planification de la biopsie en ciblant les zones de tumeur les plus viables.

En cours d'évaluation dans les sarcomes pour apprécier la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, ses résultats sont prometteurs pour apprécier la viabilité tumorale, mais elle ne remplace pas à ce jour la réponse histologique. La prise en compte des paramètres de perfusion comme éventuels facteurs pronostiques précoces mériterait d'être considérée dans de futures études.

Enfin dans la surveillance à distance du traitement, elle est très utile dans certains cas pour différencier une récurrence d'un remaniement inflammatoire ou fibreux.

**PARTIE 2**

**APPORT DE LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE  
MAGNETIQUE DANS LES TUMEURS MUSCULO  
SQUELETTIQUES**



# I PRINCIPES GENERAUX ET TECHNIQUE

## A. Principe

### 1. Généralités

La spectroscopie par résonance magnétique est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant d'identifier les métabolites d'un volume d'échantillonnage donné et d'en déterminer la concentration. Initialement et principalement développée en neuroradiologie, elle est en cours de développement en imagerie musculo-squelettique, et son application apparaît prometteuse pour la caractérisation tissulaire des tumeurs et leur évaluation sous traitement.

La spectroscopie est fondée sur la mesure des signaux de résonance magnétique générés par certains noyaux en réponse à des impulsions de radiofréquence. Elle permet une exploration non invasive et in vivo de la composition moléculaire des tissus en identifiant et en quantifiant les métabolites présents dans un volume d'échantillonnage donné grâce à leur déplacement chimique, c'est à dire grâce à la variation de leur fréquence de résonance.

Il existe plusieurs types de spectroscopie selon le noyau étudié. Il peut s'agir du noyau d'hydrogène ( $H_1$ ), du phosphore 31 ( $P_{31}$ ) et du carbone 13 ( $C_{13}$ ). En pratique courante, c'est la **spectroscopie du proton ( $H_1$ )** qui est utilisée, en raison de l'abondance du noyau d'hydrogène dans l'organisme. La  $P_{31}$ SRM et  $C_{13}$  SRM restent pour l'instant restreintes au domaine de la recherche clinique en raison d'équipements spéciaux nécessaires pour acquérir des signaux recueillis de très faible amplitude [96].

### 2. Le déplacement chimique

Le déplacement chimique correspond à la modification de la fréquence de résonance du noyau excité (en pratique le proton) au sein d'une molécule donnée, en fonction de son micro environnement magnétique. Cette variation de fréquence de résonance est minime mais suffisante pour être détectable et permet d'identifier les différents groupements chimiques contenant le noyau excité.

Chaque molécule possède ainsi un déplacement chimique propre, invariable et qui constitue donc sa « signature » en spectroscopie [97].

Pour une molécule donnée, le déplacement chimique (en ppm) par rapport à la molécule de référence est défini par la relation [97]:

$$dm = \frac{\omega_m - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \times 10^6$$

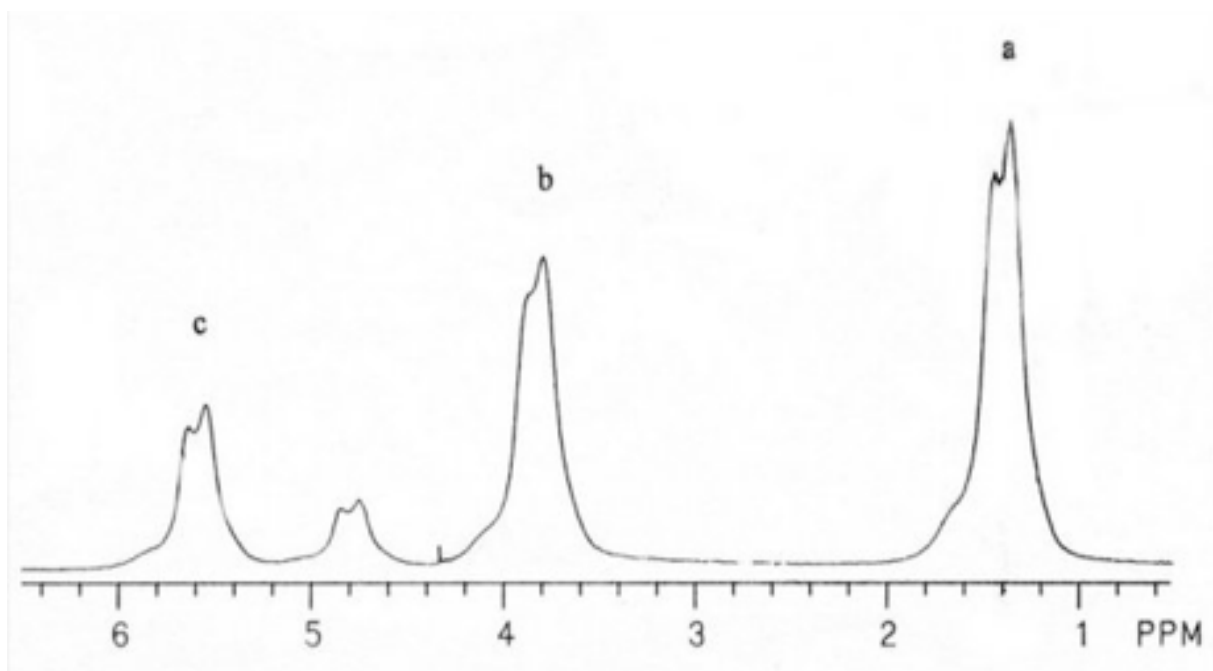
$\omega_m$  : fréquence de résonance de la molécule étudiée

$\omega_{ref}$  : fréquence de résonance de la molécule de référence

dm : valeur du déplacement chimique en ppm

### 3. Représentation spectrale du déplacement chimique

On représente le déplacement chimique sur un graphe qui donne un spectre discontinu. Il s'agit d'un spectre de raies où chaque groupement chimique forme un pic.



*Figure 12 Spectre d'une solution d'éthanol diluée dans de l'eau à 95%. Les pics de résonance a, b et c sont respectivement ceux des groupements méthyl, méthylène et hydroxyl (le pic non annoté est celui de l'eau) [98].*

On le lit comme suit [99] :

- en abscisse, le graphe montre la répartition des pics sur une échelle de fréquence caractérisant le déplacement chimique des molécules identifiées par rapport à la molécule de référence. Il est proportionnel à l'amplitude du champ magnétique  $B_0$ . Cependant, il est plus commode de l'exprimer en partie par million (ppm), pour que sa valeur soit indépendante de  $B_0$  (les valeurs sont ainsi identiques à 1.5T et à 3T). La molécule de référence est le tétraméthylsilane, molécule utilisée en spectroscopie in vitro, qui a par convention un ppm à 0. Cet axe se lit par convention de droite à gauche.

- en ordonnée, l'amplitude du pic représente l'intensité du signal. Elle est proportionnelle à la concentration du métabolite dans un échantillon donné.

La forme de la raie peut varier, certaines raies sont constituées de deux pics (doublet) ou trois (triplet), ce phénomène est lié au couplage spin-spin, issu de l'interaction entre noyaux de molécules voisines. L'espacement entre ces pics a une valeur en fréquence fixe, appelée constante de couplage J, indépendante de l'amplitude du champ magnétique [97].

## **B. Généralités techniques : séquences, signal et spectre**

Il existe actuellement deux types d'acquisition en spectroscopie: la spectroscopie monovoxel et la spectroscopie multivoxel, aussi appelée imagerie spectroscopique car elle permet de créer des images paramétriques «fonctionnelles et métaboliques ».

### **1. Spectroscopie monovoxel**

#### **1.1 Principe**

Son objectif est d'acquérir un spectre unique provenant d'un petit volume bien défini et positionné à un endroit précis de l'échantillon étudié. Le volume choisi (voxel) peut varier de 1 à 8 cm<sup>3</sup>, la plupart des voxels mesurant de 1.5 à 3 cm<sup>3</sup>. Cette technique s'applique surtout aux lésions focales et homogènes.

## 1.2 Technique de localisation du voxel

Elle repose sur la réalisation de trois impulsions de radiofréquence sélectives dans les trois plans de l'espace, ce qui permet de sélectionner le voxel correspondant à l'intersection de ces trois plans de coupe. On distingue deux types de séquences pour réaliser cette localisation :

- STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) [100] :

Cette séquence est surtout utilisée lorsque l'on veut obtenir des TE très courts. Elle est plus fiable dans la qualité de la localisation, mais présente un moins bon rapport signal sur bruit.

- PRESS (Point Resolved Spectroscopy Select) [101] :

Cette séquence est maintenant préférée par la plupart des auteurs (sauf à TE très court) car elle présente un meilleur rapport signal sur bruit [102].

## 1.3 Avantages et inconvénients

*Les avantages* de la spectroscopie monovoxel sont la rapidité d'acquisition (séquence durant de 2 à 4 minutes), la facilité de traitement des données étant donné qu'il n'y a qu'un seul spectre à traiter ainsi que la bonne reproductibilité de cette technique, notamment à TE court.

*Ses inconvénients* sont l'impossibilité d'étudier les différentes composantes d'une lésion hétérogène, de ne pas pouvoir délimiter les limites d'une lésion et le risque d'obtenir un spectre normal dans l'étude des petites lésions du fait des phénomènes de volume partiel. Il faut dans ce cas essayer de réduire au maximum la taille du voxel pour que celui-ci ne contienne que la lésion, à condition d'augmenter le nombre d'acquisitions pour compenser la baisse du rapport signal sur bruit.

## 2. Spectroscopie multivoxel (imagerie spectroscopique)

### 2.1 Principe

Cette technique permet de collecter les spectres venant de tout un plan de coupe. Elle se fonde sur une répétition de séquences de type STEAM ou PRESS [103]. Elle nécessite une suppression du signal de la graisse [104].

De multiples représentations différentes des données sont possibles. Elles peuvent être affichées selon une carte de distribution métabolique montrant l'intensité d'un métabolite particulier ; spectre par spectre ; par ratios de métabolites ou encore selon une combinaison de ces possibilités, en surimpression sur les images obtenues par IRM pour corréler les variations métaboliques et anatomiques [98].

### 2.2 Avantages et inconvénients

*Ses avantages* sont d'obtenir une multitude de spectre, de pouvoir étudier les différentes composantes d'une lésion hétérogène et de pouvoir délimiter la zone saine de la zone pathologique [103].

*Ses inconvénients* sont la durée d'acquisition, plus longue (8 min) et la difficulté dans le traitement des données.

En pratique, sa fiabilité est inférieure à celle de la spectroscopie monovoxel et il y a beaucoup de difficultés techniques, dont particulièrement la très grande sensibilité aux mouvements des patients, la nécessité d'avoir un champ magnétique parfaitement homogène et la difficulté d'avoir un traitement automatique fiable des données.

Des techniques récentes ont cependant permis d'améliorer la durée d'acquisition, notamment les techniques d'imagerie parallèle [98].

## 3. Influence du temps d'écho (TE)

Le TE est un paramètre primordial en spectroscopie car en plus d'intervenir dans les phénomènes de couplage de spin, il détermine le nombre de métabolites détectables[103] :

Un TE court (15 à 20ms) permet de visualiser de nombreux métabolites mais l'interprétation spectrale et la quantification des métabolites sont délicates en raison d'une superposition des différents pics.

Un temps d'écho intermédiaire ou long (135 ou 270ms) montre moins de métabolites car on élimine les métabolites à temps de relaxation transversal T2 court dont le signal a disparu, mais il facilite la quantification.

#### 4. Amélioration du signal

En spectroscopie protonique, la détection des métabolites d'intérêt est rendue très difficile par la présence d'un immense pic provenant de l'eau et, selon la région étudiée, d'un plus petit pic provenant des lipides.

Par conséquent, il convient de supprimer ou d'atténuer correctement ces signaux.

##### **4.1 Suppression du signal de l'eau libre**

Le signal de l'eau, en raison de sa très grande amplitude, gêne la détection des atomes d'hydrogène des autres molécules en solution moins concentrées [97]. Des techniques permettent d'exciter sélectivement les noyaux d'hydrogène des molécules d'eau dans des conditions qui en annulent le signal.

Si l'on ne supprime pas ce signal, le convertisseur analogique-numérique qui lit le signal se réfère à la plus grande intensité de signal reçue, ce qui a pour conséquence de faire totalement disparaître les signaux des métabolites à observer [98]. Deux méthodes sont principalement utilisées : la séquence CHESS, qui est la plus répandue, et la séquence WEFT.

##### **4.2 Diminution du signal des lipides**

Pour éviter la contamination par un trop grand pic de lipides, on utilise des TE assez long (>120ms) car les lipides ont un temps de relaxation T2 court et perdent donc du signal à TE long.

## 5. Qualité du spectre

### 5.1 Homogénéité du champ magnétique

L'analyse des différences de fréquence de résonance des métabolites ne peut se concevoir qu'en présence d'un champ magnétique extrêmement homogène. Un champ magnétique hétérogène conduit à une dispersion des fréquences de résonance, d'où un étalement des pics voire leur disparition dans le bruit de fond.

Il faut que les variations de  $B_0$  soient négligeables devant les variations dues à l'environnement structural des noyaux. Pour cela on utilise des petites bobines correctrices disposées autour de l'échantillon en complément du solénoïde supraconducteur. Elles permettent d'ajuster finement le champ magnétique en lui ajoutant des contributions très localisées dans l'espace: c'est le « shimming ».

Un shimming global complètement automatisé est toujours réalisé avant l'acquisition de spectroscopie.

Plus la région d'intérêt est grande, plus il sera difficile de rendre le champ magnétique homogène sur son ensemble. A proximité de l'os, de calcifications ou de zones hémorragiques, la qualité de la spectroscopie sera moindre à cause des perturbations de champ engendrées par les différences de susceptibilité magnétique avec les tissus mous. On comprend alors qu'un corps étranger ferro-magnétique situé à proximité du volume étudié n'est pas compatible avec un examen correct.

### 5.2 Le rapport signal sur bruit

L'autre difficulté de la spectroscopie concerne le faible rapport signal sur bruit (SNR) en raison de la faible quantité des métabolites autres que l'eau et les lipides dans le corps humain. Ceci impose de multiplier le nombre de mesures avec en corollaire une augmentation du temps d'acquisition et une limitation de la résolution spatiale car on ne peut utiliser de VOI trop petit. En cas de VOI trop petit, trop peu de signal sera récupéré et le spectre sera ininterprétable. En pratique les VOI ont un volume minimal d'environ  $1 \text{ cm}^3$  [105].

### 5.3 Evaluation de la qualité du spectre

On évalue la qualité d'un spectre sur les critères suivants:

- le SNR: on mesure la hauteur des pics de métabolites par rapport au bruit de fond. Le bruit peut être mesuré entre 0 et 0.5 ppm ou entre 8 et 10ppm [106], valeurs pour lesquelles il n'existe pas de métabolites.

- la résolution spectrale : elle détermine la possibilité de bien séparer les différents métabolites : la largeur des pics ne doit pas être trop importante. Elle dépend de l'homogénéité du champ B0 et de la résolution digitale c'est-à-dire la précision avec laquelle le signal est échantillonné, qui est déterminée en fonction du temps d'échantillonnage et du nombre total de mesure (donc de la durée d'acquisition).

- la qualité de la suppression du signal de l'eau. Un problème à ce niveau sera à l'origine d'une déformation du spectre vers la gauche (pic de résonance de l'eau à 4.7ppm)

Pour illustrer la qualité des spectres, voici quelques exemples de spectres cérébraux issus de [98] :



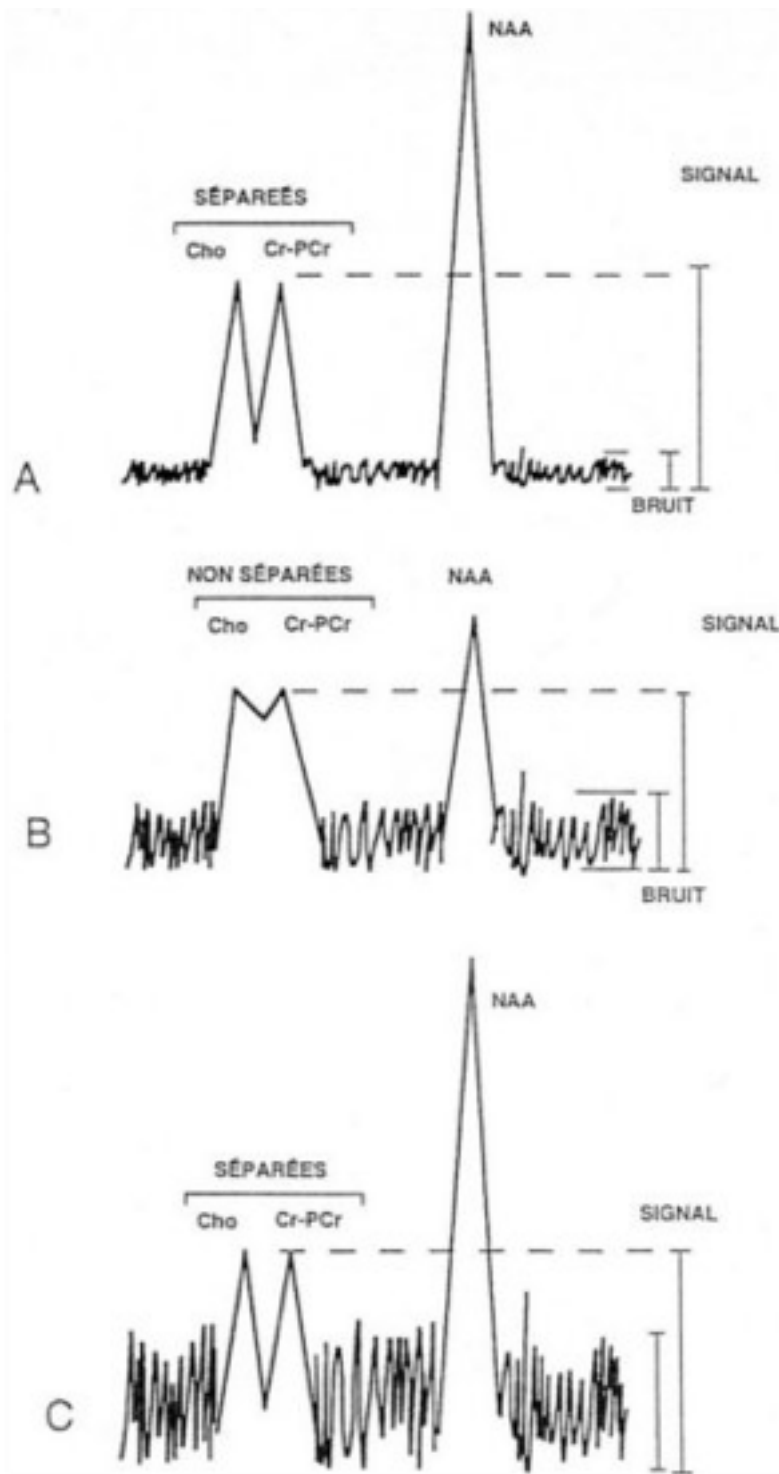


Figure 13: Exemples de qualité des spectres.

A : Spectre théorique de qualité acceptable : les résonances de la choline et de la créatine-phosphocréatine sont parfaitement séparées. Le signal est très grand par rapport au bruit (SNR élevé).

B : Mauvais réglage de l'homogénéité du champ magnétique local (ou présence de mouvements du patient pendant l'acquisition) : élargissement des résonances, coalescence des pics et baisse significative du SNR.

C : Insuffisance de signal (nombre d'accumulations insuffisant, structure trop petite...) ou excès de bruit (bruit électronique surajouté, parasites extérieurs...). Les pics sont séparés, mais le SNR est très mauvais.

## **C. Particularités techniques de la spectroscopie en imagerie musculo squelettique**

### **1. Choix des Antennes**

Les variations de taille et de forme quand on étudie des lésions des membres obligent à une flexibilité dans le choix des antennes. Une antenne de surface a une sensibilité de 3 à 5 fois supérieure à celle d'une antenne corps pour la spectroscopie car elle est plus proche de la région étudiée. Ce type d'antenne est actuellement privilégié pour l'étude des tumeurs musculo squelettiques [107].

Cependant une antenne corps serait plus facile d'utilisation pour la préparation des coupes (séquences de repérage ou « scout ») et permettrait une couverture anatomique plus large. L'amélioration intrinsèque du rapport signal sur bruit à 3T par rapport à 1.5T ouvre la possibilité d'essayer une antenne corps. Les quelques acquisitions réalisées avec ce type d'antenne montrent des résultats moyens, interprétables pour 4 patients sur 6 [108].

L'utilisation d'antennes différentes engendre une différence de gain du signal en valeur absolue, rendant difficile la comparaison de données quantitatives entre les études de la littérature.

Au total, à l'heure actuelle, les résultats suggèrent que les antennes de surface donnent des résultats plus robustes à 3T [108], comme cela avait été démontré à 1.5 T dans le cerveau [109].

## 2. Difficultés quant à l'homogénéité du champ magnétique

### 2.1 Problématique

L'homogénéité du champ magnétique est plus difficile à obtenir en imagerie musculo squelettique qu'en imagerie cérébrale car le cerveau n'est composé quasiment que d'eau en quantité constante. En imagerie musculo squelettique, le contenu tissulaire est hétérogène [110] avec de l'eau, du muscle, de la graisse extra et intra myocellulaire en quantité variable[96], des vaisseaux, de l'os cortical et trabéculaire . Cet environnement peut être à l'origine d'inhomogénéités du champ magnétique et d'artéfacts de susceptibilité magnétique et peut gêner l'identification des différents pics. Il faut aussi tenir compte des variations géométriques des extrémités.

### 2.2 Importance du shimming

Le shimming est l'étape la plus importante pour obtenir un spectre de haute résolution. Il s'agit du réglage fin du champ magnétique dans une région d'intérêt pour qu'il soit le plus homogène possible. Il est réalisé de manière automatique avant toute séquence de spectroscopie. Dans certaines études [107, 111-113], un shimming manuel du champ magnétique local est effectué en plus pour chaque patient mais même s'il améliore la qualité du spectre, il paraît trop contraignant pour la pratique courante (nécessite l'intervention d'un ingénieur d'application pendant 5 à 10 min). Un shimming semi automatique est également possible [106](avec pour but de maintenir la largeur à mi-hauteur du pic d'eau <30% sur une séquence sans suppression du signal de l'eau).

## 3. Critères de qualité

Pour évaluer la qualité du profil spectral, il faut s'assurer de la symétrie du pic d'eau (qui n'est jamais complètement supprimé) après shimming, cet aspect rendant compte de l'homogénéité du champ magnétique [107].

La largeur à mi hauteur de pic est un bon critère de qualité de la résolution spectrale : en théorie, il ne doit pas excéder 20-30Hz pour les muscles de la cuisse; 30-40Hz pour les muscles du tronc ; 40-50Hz pour les muscles pelviens [107].

## 4. Choix du type d'acquisition

### 4.1 Technique monovoxel

Elle est plus simple à mettre en oeuvre, le temps d'acquisition est plus court et l'homogénéité de champ magnétique plus facile à obtenir dans le volume d'intérêt. La plupart des études de la littérature ont été réalisées en spectroscopie monovoxel [105, 108, 111, 113-118].

### 4.2 Technique multivoxel

Elle permet une acquisition simultanée de multiples signaux dans un large FOV, donne des informations sur le tissu environnant, offre la possibilité d'étudier plusieurs lésions en même temps, améliore l'échantillonnage des tumeurs hétérogènes. Elle est théoriquement idéale pour les tumeurs à composante mixte tissulaire, graisseuse, et les tumeurs nécrotiques [108].

Une étude sur des tumeurs opérées ex vivo [119] et une étude in vivo [108] ont montré sa faisabilité, mais elle reste peu utilisée en imagerie musculo squelettique en raison des difficultés citées par ailleurs (voir chapitre précédent) et notamment de l'inhomogénéité du champ magnétique.

## 5. Sélection du VOI (voxel ou volume d'intérêt)

### 5.1 Placement du VOI

La sélection du volume d'intérêt est capitale. Trop de graisse sous cutanée au sein du VOI peut masquer les pics subtils de métabolites en faible concentration. Les vaisseaux et l'os cortical sont responsables d'une chute du signal et contaminent le spectre[120].

Pour obtenir un spectre optimal en qualité et porteur des informations recherchées, il faut placer le VOI dans une zone viable (charnue) de tumeur comme il a été montré dans les tumeurs cérébrales [121]. Il faut également effectuer une suppression du signal hors du VOI [96] par la mise en place de bandes de saturation lors de l'acquisition.

## 5.2 Taille du VOI

Un VOI trop grand peut être un problème s'il contient de la graisse sous cutanée ou de la moelle osseuse rendant délicate la détection des métabolites « noyés » dans le signal de la graisse. Il peut aussi contenir du muscle sain, or le muscle sain contient le métabolite choline en situation physiologique dont le signal s'additionne à la choline « pathologique » d'une tumeur située dans le même VOI [118] (voir chapitre suivant).

Un VOI trop petit au contraire risque de rendre le spectre ininterprétable par la baisse du SNR. On ne peut pas à l'heure actuelle utiliser de  $\text{VOI} < 1\text{cm}^3$  en spectroscopie musculosquelettique [109] car le spectre est ininterprétable. Les lésions de taille inférieure à 1.5 cm sont en général exclues des études [109, 110, 121].

Un spectre de bonne qualité et interprétable est tout de même possible à obtenir au vu des résultats satisfaisants publiés ces dernières années [107].

## 6. Influence du champ magnétique B0. Intérêt de la 3T.

Au vu des résultats de la littérature, la spectroscopie est réalisable à 1.5 et à 3 Tesla.

### 6.1 Avantages de la 3T

D'un point de vue théorique, le SNR et la résolution spectrale augmentent avec B0 de façon linéaire [122]. On peut donc s'attendre à une résolution double à 3T. Cependant, l'augmentation de B0 est responsable d'une diminution des temps de relaxation en T2 (donc une baisse de signal à TE long), d'inhomogénéités de champ magnétique [123] et augmente le risque d'artéfacts. Des auteurs rapportent pour le cerveau une amélioration modérée (de 20 à 30%) du SNR et de la résolution spectrale à 3T [123, 124].

La 3T permet aussi de diminuer le temps de la séquence et donc la durée globale de l'examen [124], appréciable pour conserver une bonne compliance et immobilité du patient dans la machine.

La faisabilité de la spectroscopie à 3T dans l'étude des tumeurs musculosquelettiques a été démontrée avec de bons résultats [108, 114, 117] et ouvre la porte à une analyse quantitative

de la concentration des métabolites [112]. Grâce à l'augmentation du SNR, elle permet l'utilisation de petits VOI de moins de  $3\text{cm}^3$  [117], plus faciles à placer uniquement dans une lésion et dont le spectre ne sera pas contaminé par du muscle sain et de la graisse adjacents à la lésion.

## 6.2 Limites

Les effets de susceptibilité magnétique en présence d'os cortical et de calcifications restent cependant un problème et des études à 3T sur une large population seraient nécessaires [106].

## 7. Choix d'un TE intermédiaire

Les pertes d'amplitude du signal issues de la relaxation T2 sont exacerbées par l'allongement du TE : un TE trop long fait baisser le SNR.

Un TE court augmente le SNR [125] mais donne des pics d'eau et de lipide trop importants qui « noient » l'information rendant le spectre ininterprétable[107]. La reproductibilité, qui est un élément capital en pratique clinique, est également moins bonne[109].

Pour la détection de la choline, le compromis est d'utiliser des TE intermédiaire de l'ordre 130-150ms. Les TE utilisés dans les différentes publications sont indiqués dans le tableau (Tableau)

## 8. Influence de l'injection préalable de produit de contraste au gadolinium

La question de savoir s'il est possible de réaliser une séquence de spectroscopie après injection de produit de contraste sans altérer l'examen reste débattue. Il a été rapporté que l'injection de produit de contraste gadoliné préalable à une séquence de spectroscopie était responsable d'une chute de 15% du signal de la choline dans le cerveau [126]. Certains disent que seuls les produits de contraste comportant des chélates de gadolinium chargés négativement (Magnevist<sup>®</sup>, Multihance<sup>®</sup>, Dotarem<sup>®</sup>...) entraîneraient une chute de signal de la choline de l'ordre de 30-40%, les chélate de gadolinium neutres (Omniscan, Optimark, Prohance...) n'entraînant pas de modification[127].

En pathologie mammaire, des séquences de spectroscopie pour la détection de choline sont réalisées après positionnement du VOI dans une zone cible qui est le plus souvent une zone focale de prise de contraste[128]. Plusieurs études sur les tumeurs musculosquelettiques ont été réalisées en plaçant la séquence de spectroscopie dans les suites d'un examen IRM complet avec injection[109, 110, 117, 120, 121], sans différence de résultats avec les autres études de la littérature.

Au final, on peut (et on a intérêt à) placer le VOI dans la zone rehaussée charnue d'une tumeur et encore mieux dans la zone de perfusion maximale sur la séquence DCE [115].

Si on réalise l'examen sans injection, l'avantage est de réaliser un examen entièrement non invasif.

## 9. Marge d'erreurs et problèmes de reproductibilité

Bien que la spectroscopie protonique soit une technique prometteuse qui a été testée avec succès dans le système musculo-squelettique comme nous le verrons par la suite, elle est sujette à une marge d'erreur liées à l'inhomogénéité du champ magnétique dans ce système de composition hétérogène, pouvant altérer le spectre. La plus grande incertitude issue de ce problème concerne la reproductibilité des données quantitatives [107].

En pathologie cérébrale, le coefficient de variation (ou écart type à la moyenne) avait été estimée de 3 à 8% lors de la quantification d'un métabolite. [129]. Une estimation plus pessimiste donnait des chiffres plus élevés de 8 à 20% [135]

Pour la cuisse, une étude préliminaire a montré des coefficients de variation d'environ 5 à 17% pour la mesure des taux de choline [112].

Ces problèmes de reproductibilité mériteraient d'être précisés par des études spécifiques [107].

## 10. Analyse des données

L'analyse du spectre peut se faire de manière qualitative, en quantification relative ou en quantification absolue.

### **10.1 La méthode qualitative**

Elle repose sur l'analyse visuelle du spectre et sur la détection du pic d'intérêt avec un réponse binaire : présence ou absence.

### **10.2 La quantification relative**

Elle consiste à effectuer des rapports entre les hauteurs des différents pics. Les résultats sont exprimés en rapport de concentration. On peut aussi effectuer un rapport entre la hauteur du pic d'intérêt et le bruit. La valeur est sans unité.

### **10.3 La quantification absolue**

Elle consiste à donner une mesure de la concentration réelle des métabolites (valeur en unité internationale, en mmol/kg). Elle repose sur le calcul de l'aire sous la courbe du pic soumis à une calibration par des modèles algorithmiques [130, 131] à travers une comparaison avec une référence soit interne soit externe. Les logiciels les plus utilisés sont le Linear combination of model spectra (LC Model) [132] et le Java Magnetic Resonance User Interface [133] qui intègrent une correction des propriétés de relaxation (T1 et T2 des métabolites).

Les logiciels informatiques permettent de mesurer l'aire sous la courbe des pics et de la convertir en concentration après calibration.

Il est difficile d'obtenir des mesures précises dans le système musculo-squelettique en raison de la variation physiologique ou pathologique de la teneur en eau dans le volume étudié. Une des solutions consiste à appliquer les modèles sur des séquences sans et avec suppression du signal de l'eau [112].

La quantification absolue nécessite obligatoirement un haut champ magnétique (3T) [112] pour avoir un SNR suffisant pour la précision des mesures.



## 11. Spectres normaux dans le système musculo-squelettique

### 11.1 Spectre musculaire normal

Voici quelques exemples de la littérature pour montrer les métabolites présents et détectables à l'état normal en spectroscopie protonique dans un muscle strié.

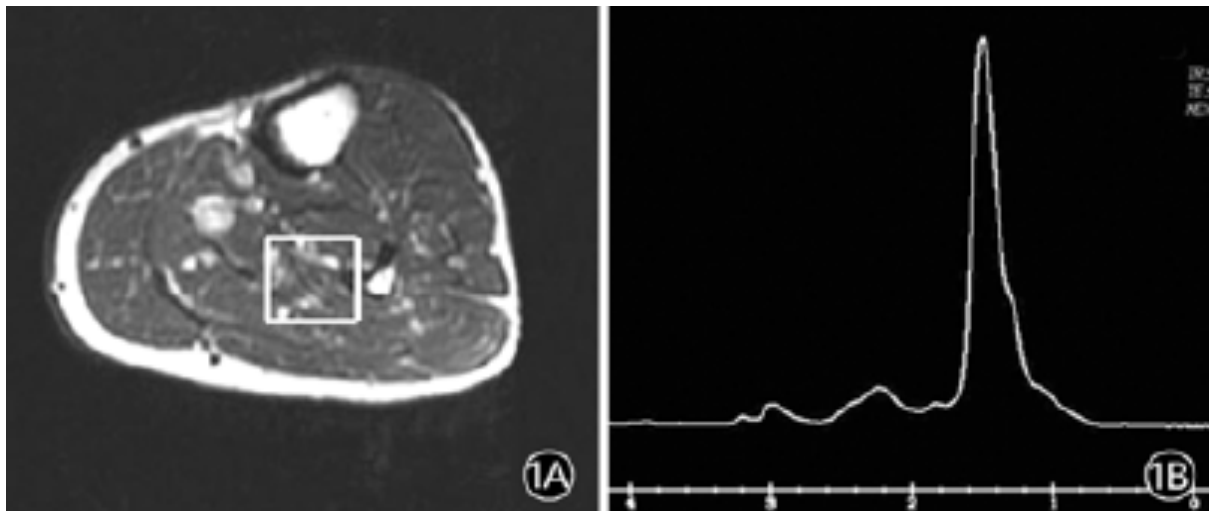


Figure 14 Image de Qi et al[117]

La lecture se fait en abscisse de droite à gauche.

- Autour de 1.5ppm, le pic principal correspond aux lipides.
- A 2.13ppm, un pic correspondant à l'acétylcarnitine (participant également au métabolisme lipidique) surtout présent après effort musculaire, pouvant être absent au repos[96]
- A 3.03ppm, un petit pic de créatine (issu de son groupement CH3)
- A 3.22-3.25ppm, un petit pic de choline
- A 3.93ppm, un minime pic de créatine, à peine visible (issu de son groupement CH2)

### 11.2 Spectre de la moelle osseuse et de la graisse sous cutanée

La spectre de la moelle osseuse d'un adulte et celui de la graisse sous cutanée est le même, formé d'un pic unique autour de 1.2-1.5 ppm correspondant aux lipides [117].

## **D. La choline**

### **1. Généralités**

Les néoplasies sont caractérisées par une prolifération de cellules anormales qui fait intervenir des modifications du métabolisme cellulaire. L'intérêt de l'étude de la choline en spectroscopie a été découvert empiriquement au fil des études menées sur des tumeurs de différents organes, cérébrales [104], mammaires[134], prostatiques [135] et hépatiques [136]. Les études dans ces organes démontrent une élévation du taux choline dans les tumeurs malignes. L'idée de considérer la choline comme un marqueur de malignité a été testée avec succès en pathologie tumorale cérébrale, prostatique et mammaire [137].

### **2. Métabolisme phospholipide des membranes cellulaires**

Pour comprendre ces données issues de l'expérimentation, des études moléculaires ont montré que les états de prolifération cancéreuse sont accompagnés de modifications du métabolisme phospholipide des membranes cellulaires[138].

Les composants intervenant dans ce métabolisme sont détectables en spectroscopie sous la forme d'un pic total de choline à 3.2ppm [139]. Ce pic contient en fait non seulement de la choline libre, mais aussi de la phosphocholine et de la glycérophosphocholine[140]. Ces composés sont impliqués dans la synthèse ou la dégradation de la membrane cellulaire. Leur concentration est donc modifiée par les processus pathologiques touchant le renouvellement (ou turnover) membranaire.

Plus précisément dans les cellules cancéreuses, il y a surtout une augmentation du taux de phosphocholine en raison de la surexpression de la choline-kinase (voie anabolique : choline -->phosphocholine) et de la phospholipase (voie catabolique: phosphatidylcholine -->choline)[140]. Une nouvelle cible thérapeutique des cancers est issue de ces constatations : les anti choline-kinase, actuellement en phase 1 des tests cliniques[141].

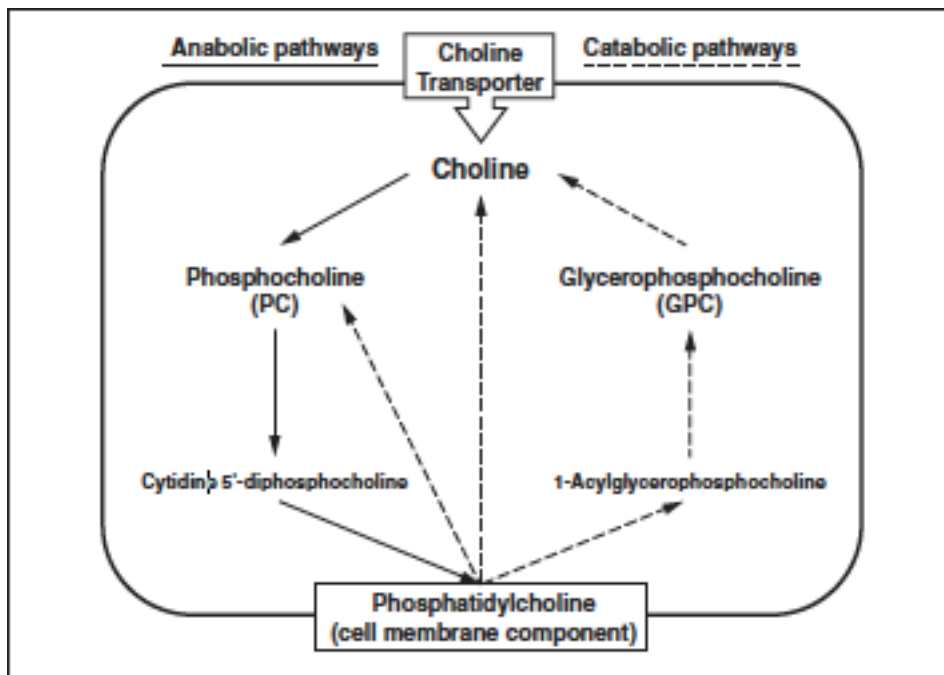


Figure 15, issue de Subhawong[107]: cycle métabolique de la choline. Le composant de la membrane cellulaire est le phosphatidylcholine. Lors des processus des proliférations cellulaires, il y a surtout une suractivité anabolique avec production de phosphocholine à partir de la choline grâce à la choline-kinase, mais aussi une suractivité catabolique avec dégradation de la phosphatidylcholine de la membrane en choline. Le pic de choline visible en spectroscopie contient la somme de choline+phosphocholine+glycérophosphocholine

L'augmentation du pic de choline reflète probablement une augmentation de la biosynthèse membranaire et/ou une augmentation du nombre de cellules [108], et on peut définir ce pic comme un **marqueur actif de la prolifération cellulaire** [142]. De plus, le taux de choline augmente avec l'importance de la prolifération et le degré de malignité d'une tumeur[139, 143].

Le taux de choline détectable à 3.2 ppm est voisin du pic de créatine à 3 ppm et requiert d'être vigilant dans le placement du voxel d'intérêt pour éviter la contamination par des métabolites issu de tissu voisin (exemple : créatine dans le muscle sain).

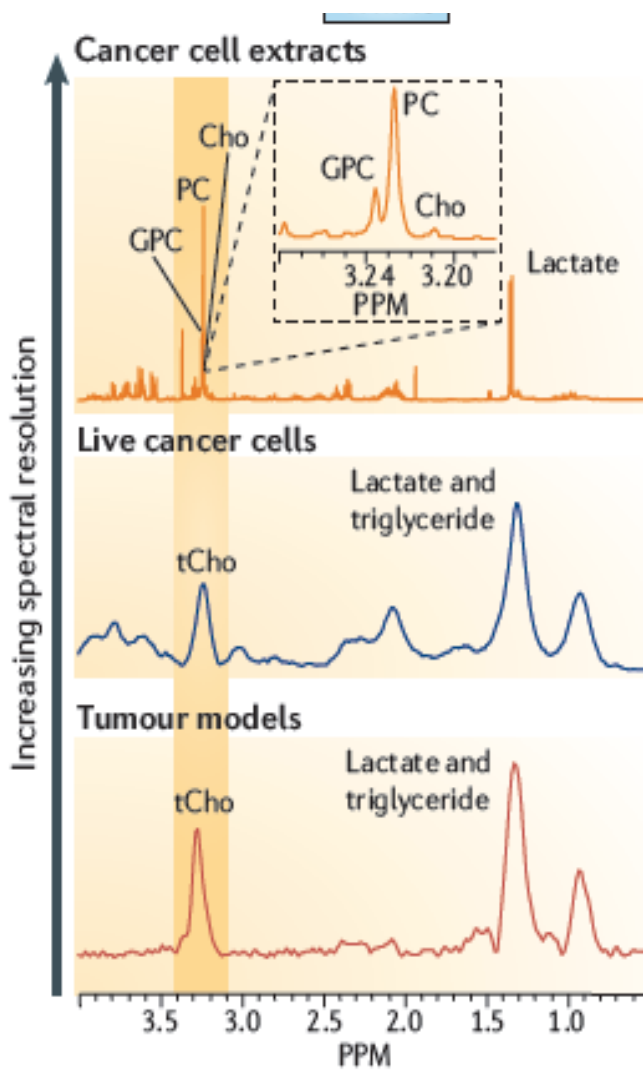


Figure 16, issue de Glunde et al[141]. Spectre d'un modèle tumoral montrant que le « pic total de choline » entre 3.2 et 3.3ppm contient trois molécules : la choline, la phosphocholine et la glycerophospholocholine, qu'on peut uniquement différencier en spectroscopie haute définition ex vivo sur pièces anatomiques et extractions cellulaires.

## II. APPLICATIONS DE LA SPECTROSCOPIE PROTONIQUE EN PATHOLOGIE Tumorale MUSCULO-SQUELETTIQUE

### A. Caractérisation tumorale: différenciation bénin/malin

Reference	Nb de lésions	Valeur champ magnétique	Mono/multi voxel	TE	Méthode d'analyse	Résultats
<b>Wang 2004</b>	36	1.5	mono	40, 135, 270	Qualitatif	Se=0.95 VPP=0.86 Sp=0.82 VPN=0.93
<b>Fayad 2006</b>	15 ex vivo (pièces op)	1.5	multi	280	Semi quantitatif Ratio pic choline/bruit	Différence significative p<0.002
<b>Sah 2008</b>	12 TCG	1.5	mono	30, 135, 270	Qualitatif	Que des TCG : 4 faux positifs/12
<b>Fayad 2007</b>	10	3	mono et multi	144	Semi quantitatif Ratio pic choline/bruit	Différence significative p=0.04
<b>Fayad 2010</b>	15	3	mono	135	Quantitatif absolu	Différence significative p=0.01
<b>Lee 2010</b>	27	3	mono	144	Quantitatif absolu	Se= 0.68 VPP=0.92 Sp=0.87 VPN=0.54
<b>Zhang 2011</b>	83	1.5	mono	110	Semi quantitatif Ratio pic Choline/lipide	Se=76%, Sp=88%
<b>Doganay 2010</b>	30	1.5	mono	31, 136, 272	Qualitatif	Se=0.72 VPP=0.86 Sp=0.83 VPN=0.66
<b>Qi 2009</b>	54	3	mono	35, 144, 288	Semi quantitatif Ratio Choline/créat	Se=0.94 VPP=0.92 Sp=0.83 VPN=0.88
<b>Wang 2012</b>	210	1.5	mono	135	Semi quantitatif Ratio pic choline/bruit	Se=0.66 VPP=0.74 Sp=0.79 VPN=0.73

Se=sensibilité, Sp=sécificité

Tableau 5. Ensemble des articles de la littérature étudiant la choline pour discriminer une tumeur maligne d'une lésion bénigne musculo-squelettique[106, 108, 113-117]

Caractéristiques	Présence ou absence d'un pic de choline	Seuil de choline		
		Ratio signal sur bruit SNR : 5	Concentration 0.3mmol/kg	Concentration 0.8mmol/kg
Nombre de cas	122	25	24	24
Association pic de choline avec malignité	P<0.0001			
Sensibilité	0.88	0.81	1.00	0.88
Spécificité	0.68	0.78	0.81	0.88
Valeur prédictive positive	0.73	0.87	0.73	0.78
Valeur prédictive négative	0.86	0.70	1.00	0.93

Tableau 6. Résultats de la métaanalyse de Subhawong [107] (étude des 7 premières études du tableau précédent)

NB: dans ces études, les seuils pour analyse semi quantitative et quantitative absolue ont été fixés à posteriori à partir de la courbe ROC, probablement à l'origine de biais statistique.

## 1. Evaluation de l'analyse qualitative

Cette méthode repose sur la détection d'un pic de choline à 3.2ppm. Si ce pic est présent, la lésion est considérée comme maligne.

### 1.1 Résultats

Une métaanalyse a été réalisée en 2012 par Subhawong [107] prenant en compte 7 études [105, 107, 108, 111, 113, 119] pour un total de 122 lésions tumorales analysées de façon qualitative. Elle donne une sensibilité de 88%, une spécificité de 68%, une valeur prédictive positive de 73% et une valeur prédictive négative de 86%.

Une autre étude récente avec analyse qualitative retrouve une sensibilité de 72%, une spécificité de 83%, une valeur prédictive positive de 86% et une valeur prédictive négative de 66%[116].

## 1.2 Faux positifs et faux négatifs

### 1.2.1 Les faux positifs

Les résultats sont donc bons, mais cette méthode révèle des faux positifs, ce qui fait baisser la spécificité et la VPP.

Dans les cas compilés par la littérature, on retrouve surtout des tumeurs à cellules géantes [105, 113, 114], au nombre de onze), des tumeurs de type nerveuse (un pèrineurome [105], deux neurofibromes [108, 111], un schwannome [111], et un paragangliome [116]), un abcès [105] et une fracture de stress [108].

L'histologie de ces faux positifs retrouve une hypercellularité et une hypervascularisation tumorale [105, 116, 117] ainsi qu'une abondance de cellules inflammatoires dans la paroi de l'abcès.

Comme il a été montré dans d'autres organes, la présence de choline doit être considérée comme un marqueur de prolifération cellulaire et non pas de malignité stricto sensu.

Ainsi, des pics de choline sont retrouvés dans des lésions métaboliquement actives, hypercellulaires mais bénignes en particulier la TCG [105, 113, 116]. Cette situation n'est pas à négliger en pratique courante car la TCG est relativement fréquente, représentant 20% des tumeurs osseuses bénignes de l'adulte [144]. Les TCG sont des tumeurs pouvant être localement agressives [145], ce qui peut expliquer la présence de choline.

### 1.2.2 Les faux négatifs

Les faux négatifs de la métaanalyse sont peu nombreux : un ostéosarcome parostéal [105], un ostéosarcome ostéoblastique [114] et un chondrosarcome de grade 1 [114].

On peut donner une explication par la chute du signal dans le VOI liée au plus faible nombre de proton dans l'os et à l'effet de susceptibilité magnétique. Une autre explication est le faible grade de malignité de ces lésions à l'examen histologique.

Cependant, l'étude récente de Doganay [116] donne un taux de détection moins important (moins bonne sensibilité et VPN). Les faux négatifs s'expliquent par la petite taille des tumeurs incluses dans cette étude avec des difficultés à limiter le voxel à la tumeur, la proximité immédiate de graisse et de corticale. Il faut noter qu'un liposarcome de bas grade ne présentait pas de pic de choline.

**Au total**, la spécificité de l'examen n'est pas assez élevée pour affirmer avec confiance la malignité sur une analyse qualitative seule[107].

## 2. Evaluation de la quantification relative

Vu que la présence de choline est possible dans les lésions bénignes il semble important de définir un seuil au dessus duquel on pourrait affirmer la malignité avec plus de certitude.

Dans les méthodes de quantification relative, on effectue un rapport entre la hauteur du pic de choline et la hauteur le bruit de fond (SNR) ou le pic d'un autre métabolite (lipide ou cératine),

### 2.1 Utilisation du SNR de la choline

#### 2.1.1 Résultats

Les études utilisant le SNR montrent une bonne discrimination bénin/malin. Il y avait toujours une différence significative ( $p < 0.05$ ) entre le SNR de la choline des lésions bénignes et celui des tumeurs malignes. (voir tableau)

Les performances sont bonnes avec des chiffres proches de sensibilité et de spécificité, respectivement de 81% et 78% pour la méta-analyse de Subhawong [107] (avec seuil SNR choline  $>5$ ) et 66% et 79% pour la série de 210 patients de Wang [106] (avec seuil SNR choline  $>3$ ).

Les VPP et VPN étaient respectivement de 87% et 70% pour la méta-analyse et de 74 et 73% pour Wang.

#### 2.1.2 Faux positifs et faux négatifs

Les faux positifs sont une nouvelle fois expliqués par la nature métaboliquement active des lésions (lésions inflammatoires telles que abcès, sarcoïdose, maladie de Kimura). La présence de muscle normal au sein du VOI est également responsable d'une contamination de choline.

Les faux négatifs sont surtout des tumeurs mixtes hétérogènes sans composante tissulaire charnue prédominante.



## **2.2 Utilisation du rapport choline/lipide ou choline/créatine**

Pour le rapport pic choline/lipide, la sensibilité était de 76%, la spécificité de 88%, pour le meilleur seuil d'une aire sous la courbe ROC de 0.819 [115].

Une étude retrouve d'excellents chiffres en utilisant le rapport pic de choline / créatine mais sans donner de seuil [117].

## **2.3 Limites**

L'intensité du signal de la choline dépend de nombreux facteurs [107]: le TE et le TR, la force du champ magnétique, le type d'antennes, la distance entre la région d'intérêt et l'antenne, et la taille de la lésion. Le SNR est donc peu reproductible.

Concernant le ratio entre métabolites, le problème est de ne pas savoir quel est le métabolite anormal (augmentation de l'un ou baisse de l'autre ?). Les ratios peuvent également être faussement normaux en cas de modifications des deux métabolites en même temps.

### **Au total,**

- par rapport à la méthode qualitative, la méthode par quantification relative améliore l'examen avec une augmentation de la VPP et de la spécificité.

- la mesure du SNR de la choline est plus simple à étudier et paraît plus fiable que la comparaison avec un autre métabolite mais reste peu reproductible, d'où un besoin de quantification plus robuste.

## **3. Quantification absolue**

Les techniques de quantification absolue nécessitent un logiciel de post traitement permettant une calibration de l'aire sous la courbe du pic de choline par comparaison avec une référence externe ou interne de concentration connue[146]. (voir chapitre précédent).

### **3.1 Résultats**

La faisabilité de cette technique en pathologie tumorale musculosquelettique a été montré récemment en prenant l'eau comme référence interne en utilisant le LC Model[132].

Sur une petite série, Fayad [111] a trouvé une différence significative du taux de choline en valeur absolue entre les lésions bénignes et les lésions malignes (0.5mmol/kg vs 2.7mmol/kg,  $p=0.01$ ).

En ajoutant quelques cas supplémentaires, l'article de métaanalyse [107] a calculé que si on prend un seuil de concentration de choline de 0.3 mmol/kg pour définir la malignité, on obtient une sensibilité de 100%, une spécificité de 81%, une VPP de 73%, une VPN de 100% (aucun faux négatif). Si on monte le seuil de choline à 0.8 mmol/kg, on obtient une sensibilité de 88%, une spécificité de 88%, une VPP de 78% et une VPN de 93%. Si on monte le seuil à 1.4 mmol/kg, la spécificité devient maximale (pas de faux positif). L'aire sous la courbe ROC de la concentration absolue de choline pour déterminer la malignité est de 0.95.

### **3.2 Limite**

La limite de cette méthode est que l'algorithme de post traitement considère la teneur en eau comme constante dans le tissu musculosquelettique, alors qu'elle subit en réalité des variations dans les états pathologiques [108], ouvrant là encore des incertitudes quant à la reproductibilité de la méthode.

Une nouvelle technique prometteuse utilisant une référence électronique pour la quantification absolue sans correction nécessaire des temps de relaxation est en train d'être développée [147] et appliquée au cerveau [148] et devrait dans le futur améliorer la précision et la reproductibilité des valeurs.

### **3.3 Corrélation au grade tumoral**

D'après les données théoriques et d'expérimentation in vitro développées dans la partie précédente sur la signification de la présence de choline, il paraît intéressant d'essayer de montrer que plus le taux de choline est important, plus le degré de malignité est élevé. Cette impression a été confirmée en pathologie tumorale cérébrale (dans les tumeurs

neuroépithéliales [139] et les gliomes[149]) où la valeur du taux de choline permet de donner le grade tumoral en préopératoire[139].

Concernant les tumeurs musculo-squelettiques, l'étude sur pièces anatomiques [119] a relevé une corrélation entre le grade tumoral histologique et le SNR de la choline, mais Lee [114] au contraire a trouvé une mauvaise corrélation entre valeur de concentration absolue de choline et grade de malignité. Il faut cependant prendre ce dernier résultat avec prudence en raison du faible nombre de tumeurs et du type histologique varié des tumeurs.

Il y a trop peu d'études pour pouvoir affirmer une telle corrélation.

On peut noter ici que toutes les métastases incluses à travers les études, donc a priori des tumeurs de haut grade de malignité, ont présenté un pic de choline conséquent.

#### 4. Synthèse

Les données de la littérature montrent de bonnes performances et notamment une bonne VPN (85% en qualitatif, >90% en quantitatif absolu) pour discriminer les tumeurs malignes des lésions bénignes. En complément des données cliniques et d'imagerie classique, la détection et la quantification du taux de choline en spectroscopie photonique donne des arguments supplémentaires pour affirmer la bénignité de manière non invasive. Quand une lésion bénigne est suspectée, elle pourrait donc permettre de se passer de la biopsie chez certains patients[107]. On envisagera d'utiliser cette technique en cas diagnostique difficile.

### **B. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante**

#### 1. Problématique

Les critères d'imagerie conventionnelle sont insuffisants dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie et la référence histologique de l'évaluation de la nécrose sur la pièce chirurgicale est tardive. En mesurant les modifications précoces des taux de choline, la spectroscopie pourrait apporter des arguments supplémentaires permettant de déterminer les bons des mauvais répondeurs.

## 2. Résultats

L'expérience de la littérature est pour l'instant limitée mais Hsieh [118] a montré qu'une diminution de la concentration en choline en quantification absolue était corrélée à une diminution de la taille tumorale et du rehaussement dynamique après chimiothérapie chez deux patients avec des tumeurs malignes musculo-squelettiques (un lymphome et un sarcome alvéolaire des parties molles). Par ailleurs la diminution du taux de choline était plus rapide que la diminution du volume tumoral.

L'analyse des cas non publiés de Subhawong[107] semble aller dans le même sens : un pic de choline à 0.6mmol/kg était détecté chez un mauvais répondeur (ostéosarcome avec seulement 10% de nécrose après chimiothérapie). Au contraire, aucun pic de choline même discret n'était présent chez trois bons répondeurs (deux sarcomes d'Ewing et un histiocytome fibreux malin avec chacun 100% de nécrose histologique après chimiothérapie). Cependant le taux de choline des tumeurs au départ avant chimiothérapie n'était pas connu (pas de spectroscopie préthérapeutique) et les auteurs ne se prononcent pas sur une éventuelle diminution des concentrations de choline chez les bons répondeurs.

**Au total**, les premiers résultats sont prometteurs mais les données de la littérature encore insuffisantes pour permettre de valider cette indication.

## C. Suivi post-thérapeutique

### 1. Problématique

L'IRM conventionnelle joue un rôle clé dans la surveillance post thérapeutique pour déterminer la présence d'un résidu tumoral ou d'une récurrence [150]. Cependant il est parfois difficile de différencier une récurrence tumorale des modifications post opératoires bénignes du site opératoire[151].

### 2. Résultats

Une étude sur 6 patients opérés de sarcomes sans évidence de reliquat ou de récurrence du point de vue de la surveillance clinique et en IRM conventionnelle montre deux types de spectre :

1. lorsque qu'un lambeau de reconstruction est réalisé, le spectre est typiquement celui du muscle sain avec présence d'un petit pic de choline;

2. dans les cas où il n'y a pas de lambeau de reconstruction, seuls des pics d'eau et de lipides sont retrouvés, sans trace de choline[108].

Une autre étude avec analyse quantitative chez 15 patients indemnes de récurrence après chirurgie de tumeur maligne des tissus mous (sans lambeau de reconstruction) retrouve une absence ou un taux très bas ( $<0.4\text{mmol/kg}$ ) de choline [113].

**Au total**, cette application séduisante sur le papier est insuffisamment documentée dans la littérature et il reste à montrer sur de plus longues séries si la réapparition et/ou l'augmentation des taux de choline est corrélée à une récurrence.

## **D. Conclusion**

La spectroscopie protonique est une technique suffisamment simple pour être utilisée en pratique quotidienne en imagerie tumorale musculo-squelettique. Les séquences monovoxel avec un TE intermédiaire (135 ou 144ms) sont particulièrement performantes dans cette indication, notamment en IRM 3 Tesla.

Elle permet d'améliorer les performances diagnostiques de l'IRM conventionnelle dans la différenciation bénin/malin. Elle possède notamment une très bonne valeur prédictive négative qui permettrait dans certains cas de se passer de biopsie. Dans l'idéal, il faut utiliser une méthode d'analyse par quantification absolue.

D'autres applications très prometteuses émergent comme l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et la surveillance post-thérapeutique. Celles-ci mériteraient d'être étudiées sur de plus larges séries.

## CONCLUSION

### TABLEAU DE SYNTHESE

L'IRM de perfusion et la spectroscopie protonique sont fiables et apportent des informations supplémentaires par rapport à l'IRM conventionnelle dans le bilan diagnostique d'une tumeur musculo-squelettique bénigne ou maligne ainsi que dans le suivi pendant et après traitement d'une tumeur maligne.

L'IRM de perfusion est une valeur ajoutée à l'IRM conventionnelle surtout dans le bilan d'extension et le suivi thérapeutique. Elle permet d'optimiser le site de biopsie, de préciser les limites d'une tumeur, d'évaluer la réponse des tumeurs malignes à la chimiothérapie néoadjuvante, de déceler les récurrences et de banaliser les remaniements post thérapeutiques équivoques.

La principale application de la spectroscopie protonique est la discrimination bénin/malin. Elle est théoriquement très prometteuse dans le suivi de la chimiothérapie néoadjuvante d'un sarcome et la surveillance post thérapeutique mais n'a pas encore été suffisamment évaluée dans ces indications.

Ces deux techniques ont en commun d'avoir une forte valeur prédictive pour la bénignité. De surcroît, les faux négatifs sont assez bien identifiés (principalement des lésions cartilagineuses et ostéoformatrices de bas grade). Comme les tumeurs bénignes sont environ 100 fois plus fréquentes que les tumeurs malignes, il serait intéressant d'en faire le diagnostic sans recourir systématiquement à la biopsie.

Par ailleurs ces techniques sont en constante amélioration grâce à l'utilisation d'IRM de haut champ magnétique (3 Tesla), de séquences ultra-rapides couvrant de larges volumes et de logiciels de post traitement performants permettant d'accéder à des valeurs quantitatives plus robustes.

**Tableau de synthèse des applications potentielles de l'IRM de perfusion et de la spectroscopie par résonance magnétique dans l'étude des tumeurs musculo-squelettiques.**

	<b>IRM de perfusion</b>	<b>Spectroscopie</b>
<b>Différenciation bénin/malin</b>	++ Aide au diagnostic dans les cas difficiles.	+++ Aide au diagnostic dans les cas difficiles. Très bonne VPN.
<b>Caractérisation tumorale spécifique</b>	+ Pour certaines tumeurs osseuses en complément du bilan traditionnel: ostéome ostéoïde	-
<b>Bilan d'extension</b>	++ Pour préciser les limites tumorales et choisir le meilleur site de biopsie	- Spectroscopie monovoxel inutile, multivoxel pas assez fiable
<b>Evaluation de la chimiothérapie néoadjuvante</b>	+++ Bonne corrélation avec la réponse histologique, surtout en fin de traitement. En cours d'évaluation pour validation.	+? Manque d'études
<b>Suivi post-thérapeutique</b>	++ Pour différencier une récurrence d'un remaniement post opératoire ou post radique	+ Manque d'études

## BIBLIOGRAPHIE

1. van Rijswijk, C.S., et al., *Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors*. J Magn Reson Imaging, 2002. 15(3): p. 302-7.
2. Warmuth, C., M. Gunther, and C. Zimmer, *Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2003. 228(2): p. 523-32.
3. Luypaert, R., et al., *Diffusion and perfusion MRI: basic physics*. Eur J Radiol, 2001. 38(1): p. 19-27.
4. Yuh, W.T., et al., *Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant causes with MR imaging*. Radiology, 1989. 172(1): p. 215-8.
5. Barbier, *Imagerie de perfusion tissulaire par IRM*, in EMC. 2009
6. Beltran, J., et al., *Gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging of the musculoskeletal system*. AJR Am J Roentgenol, 1991. 156(3): p. 457-66.
7. Verstraete, K.L., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications*. J Magn Reson Imaging, 1996. 6(2): p. 311-21.
8. Padhani, A.R. and A.A. Khan, *Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy*. Target Oncol, 2010. 5(1): p. 39-52.
9. Tofts, P.S., et al., *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols*. J Magn Reson Imaging, 1999. 10(3): p. 223-32.
10. Sourbron, S., *Technical aspects of MR perfusion*. Eur J Radiol, 2010. 76(3): p. 304-13.
11. van Rijswijk, C.S., et al., *Soft-tissue tumors: value of static and dynamic gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging in prediction of malignancy*. Radiology, 2004. 233(2): p. 493-502.
12. Bajpai, J., et al., *Noninvasive imaging surrogate of angiogenesis in osteosarcoma*. Pediatr Blood Cancer, 2010. 54(4): p. 526-31.
13. Siauve, N. and O. Clement, *[Utility of MRI contrast agents for diagnosis and treatment follow-up in cancer]*. Bull Cancer, 2007. 94(2): p. 139-46.
14. Chen, W., et al., *Automatic identification and classification of characteristic kinetic curves of breast lesions on DCE-MRI*. Med Phys, 2006. 33(8): p. 2878-87.
15. de Bazelaire, C., et al., *Comprehensive model for simultaneous MRI determination of perfusion and permeability using a blood-pool agent in rats rhabdomyosarcoma*. Eur Radiol, 2005. 15(12): p. 2497-505.
16. Balvay, D., et al., *New criteria for assessing fit quality in dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI for perfusion and permeability imaging*. Magn Reson Med, 2005. 54(4): p. 868-77.
17. Leach, M.O., et al., *The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations*. Br J Cancer, 2005. 92(9): p. 1599-610.
18. Hahn, O.M., et al., *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma*. J Clin Oncol, 2008. 26(28): p. 4572-8.
19. Jain, R., et al., *In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histologic and molecular angiogenic markers in gliomas*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. 32(2): p. 388-94.



20. Carmeliet, P. and R.K. Jain, *Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis*. Nature, 2011. 473(7347): p. 298-307.
21. Li, S.P. and A.R. Padhani, *Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI*. J Magn Reson Imaging, 2012. 35(4): p. 745-63.
22. Kaya, M., et al., *Vascular endothelial growth factor expression in untreated osteosarcoma is predictive of pulmonary metastasis and poor prognosis*. Clin Cancer Res, 2000. 6(2): p. 572-7.
23. Buckley, D.L., et al., *Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI*. J Magn Reson Imaging, 1997. 7(3): p. 461-4.
24. Hoang, B.H., et al., *VEGF expression in osteosarcoma correlates with vascular permeability by dynamic MRI*. Clin Orthop Relat Res, 2004(426): p. 32-8.
25. Barile, A., et al., *Musculoskeletal tumours: preliminary experience with perfusion MRI*. Radiol Med, 2007. 112(4): p. 550-61.
26. Verstraete, K.L., et al., *Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging--parametric "first-pass" images depict tissue vascularization and perfusion*. Radiology, 1994. 192(3): p. 835-43.
27. van der Woude, H.J., et al., *Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization?* Radiology, 1998. 208(3): p. 821-8.
28. Kajihara, M., et al., *Evaluation of tumor blood flow in musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging and its possibility when monitoring the response to preoperative chemotherapy-work in progress*. Radiat Med, 2007. 25(3): p. 94-105.
29. D'Agostino, F., et al., *Differentiation of normal and neoplastic bone tissue in dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: validation of a semiautomated technique*. Radiol Med, 2010. 115(5): p. 804-14.
30. Erlemann, R., et al., *[Dynamic MR tomography in the diagnosis of inflammatory and tumorous space-occupying lesions of the musculoskeletal system]*. Rofo, 1992. 156(4): p. 353-9.
31. Mirowitz, S.A., W.G. Totty, and J.K. Lee, *Characterization of musculoskeletal masses using dynamic Gd-DTPA enhanced spin-echo MRI*. J Comput Assist Tomogr, 1992. 16(1): p. 120-5.
32. Erlemann, R., et al., *Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic Gd-DTPA--enhanced MR imaging*. Radiology, 1989. 171(3): p. 767-73.
33. Geirnaerd, M.J., et al., *Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2000. 214(2): p. 539-46.
34. Tuncbilek, N., H.M. Karakas, and O.O. Okten, *Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of soft tissue tumors*. Eur J Radiol, 2005. 53(3): p. 500-5.
35. Berquist, T.H., et al., *Value of MR imaging in differentiating benign from malignant soft-tissue masses: study of 95 lesions*. AJR Am J Roentgenol, 1990. 155(6): p. 1251-5.
36. Moulton, J.S., et al., *MR imaging of soft-tissue masses: diagnostic efficacy and value of distinguishing between benign and malignant lesions*. AJR Am J Roentgenol, 1995. 164(5): p. 1191-9.
37. Crim, J.R., et al., *Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones?* Radiology, 1992. 185(2): p. 581-6.
38. Gielen, J.L., et al., *Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients*. Eur Radiol, 2004. 14(12): p. 2320-30.

39. Daniel, A., Jr., et al., *Relevance of MRI in prediction of malignancy of musculoskeletal system--a prospective evaluation*. BMC Musculoskelet Disord, 2009. 10: p. 125.
40. Verstraete, K.L. and P. Lang, *Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging*. Eur J Radiol, 2000. 34(3): p. 229-46.
41. Fayad, L.M., et al., *Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques*. Radiology, 2012. 265(2): p. 340-56.
42. Hrungrung, J.M., et al., *Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis*. Acad Radiol, 1999. 6(7): p. 387-97.
43. van Rijswijk, C.S., et al., *Synovial sarcoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging features*. Skeletal Radiol, 2001. 30(1): p. 25-30.
44. Peterson, K.K., et al., *Magnetic resonance imaging of myxoid containing tumors*. Skeletal Radiol, 1991. 20(4): p. 245-50.
45. Lavini, C., et al., *Region of interest and pixel-by-pixel analysis of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging parameters and time-intensity curve shapes: a comparison in chondroid tumors*. Magn Reson Imaging, 2009. 27(1): p. 62-8.
46. Fayad, L.M., et al., *Technical innovation in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of musculoskeletal tumors: an MR angiographic sequence using a sparse k-space sampling strategy*. Skeletal Radiol, 2013.
47. Chen, W.T., et al., *Blood perfusion of vertebral lesions evaluated with gadolinium-enhanced dynamic MRI: in comparison with compression fracture and metastasis*. J Magn Reson Imaging, 2002. 15(3): p. 308-14.
48. Tokuda, O., et al., *Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging of diseased vertebrae: analysis of three parameters and the distribution of the time-intensity curve patterns*. Skeletal Radiol, 2005. 34(10): p. 632-8.
49. Baur-Melnyk, A., *Malignant versus benign vertebral collapse: are new imaging techniques useful?* Cancer Imaging, 2009. 9 Spec No A: p. S49-51.
50. Hawighorst, H., et al., *Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI*. J Magn Reson Imaging, 1999. 10(3): p. 286-94.
51. Liu, P.T., et al., *Imaging of osteoid osteoma with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging*. Radiology, 2003. 227(3): p. 691-700.
52. Klein, M.H. and S. Shankman, *Osteoid osteoma: radiologic and pathologic correlation*. Skeletal Radiol, 1992. 21(1): p. 23-31.
53. Lang, P., et al., *Musculoskeletal neoplasm: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MR images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates*. Radiology, 1995. 197(3): p. 831-9.
54. Yang, J., et al., *Analysis of nondiagnostic results after image-guided needle biopsies of musculoskeletal lesions*. Clin Orthop Relat Res, 2010. 468(11): p. 3103-11.
55. Welker, J.A., et al., *The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses*. Cancer, 2000. 89(12): p. 2677-86.
56. Verstraete, K.L., et al., *Static, dynamic and first-pass MR imaging of musculoskeletal lesions using gadodiamide injection*. Acta Radiol, 1995. 36(1): p. 27-36.
57. Verstraete, K.L., et al., *First-pass images of musculoskeletal lesions: a new and useful diagnostic application of dynamic contrast-enhanced MRI*. Magn Reson Imaging, 1994. 12(5): p. 687-702.
58. Shapeero, L.G., et al., *Fast magnetic resonance imaging with contrast for soft tissue sarcoma viability*. Clin Orthop Relat Res, 2002(397): p. 212-27.
59. Hogendoorn, P.C., et al., *Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v204-13.

60. Pan, G., et al., *Osteosarcoma: MR imaging after preoperative chemotherapy*. Radiology, 1990. 174(2): p. 517-26.
61. Reddick, W.E., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR imaging evaluation of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy*. J Magn Reson Imaging, 1995. 5(6): p. 689-94.
62. Onikul, E., et al., *Accuracy of MR imaging for estimating intraosseous extent of osteosarcoma*. AJR Am J Roentgenol, 1996. 167(5): p. 1211-5.
63. Lawrence, J.A., et al., *Extremity osteosarcoma in childhood: prognostic value of radiologic imaging*. Radiology, 1993. 189(1): p. 43-7.
64. van der Woude, H.J., et al., *Monitoring the effect of chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone with MR imaging*. Skeletal Radiol, 1994. 23(7): p. 493-500.
65. Kauffman, W.M., et al., *MR imaging findings in recurrent primary osseous Ewing sarcoma*. Magn Reson Imaging, 1994. 12(8): p. 1147-53.
66. Holscher, H.C., et al., *Can MRI predict the histopathological response in patients with osteosarcoma after the first cycle of chemotherapy?* Clin Radiol, 1995. 50(6): p. 384-90.
67. Holscher, H.C., et al., *The value of MR imaging in monitoring the effect of chemotherapy on bone sarcomas*. AJR Am J Roentgenol, 1990. 154(4): p. 763-9.
68. van der Woude, H.J., J.L. Bloem, and P.C. Hogendoorn, *Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities*. Skeletal Radiol, 1998. 27(2): p. 57-71.
69. Miller, S.L., et al., *Tumor volume or dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of clinical outcome of Ewing sarcoma family of tumors*. Pediatr Radiol, 2001. 31(7): p. 518-23.
70. Abudu, A., et al., *Tumour volume as a predictor of necrosis after chemotherapy in Ewing's sarcoma*. J Bone Joint Surg Br, 1999. 81(2): p. 317-22.
71. Brisse, H., et al., *Imaging of malignant tumours of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment*. Pediatr Radiol, 2004. 34(8): p. 595-605.
72. van der Woude, H.J., et al., *Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery*. AJR Am J Roentgenol, 1995. 165(3): p. 593-8.
73. Lang, P., et al., *Primary bone tumors: value of MR angiography for preoperative planning and monitoring response to chemotherapy*. AJR Am J Roentgenol, 1995. 165(1): p. 135-42.
74. Erlemann, R., et al., *Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy*. Radiology, 1990. 175(3): p. 791-6.
75. Fletcher, B.D., et al., *Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy*. Radiology, 1992. 184(1): p. 243-8.
76. Dyke, J.P., et al., *Osteogenic and Ewing sarcomas: estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2003. 228(1): p. 271-8.
77. Uhl, M., et al., *Osteosarcoma: preliminary results of in vivo assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging*. Invest Radiol, 2006. 41(8): p. 618-23.
78. Bajpai, J., et al., *Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis*. Pediatr Radiol, 2011. 41(4): p. 441-50.

79. Reddick, W.E., et al., *Dynamic magnetic resonance imaging of regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma*. *Cancer*, 2001. 91(12): p. 2230-7.
80. Guo, J., et al., *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma*. *Cancer*, 2011.
81. Toms, A.P., et al., *Limitations of single slice dynamic contrast enhanced MR in pharmacokinetic modeling of bone sarcomas*. *Acta Radiol*, 2009. 50(5): p. 512-20.
83. Ongolo-Zogo, P., et al., *Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy*. *Eur Radiol*, 1999. 9(5): p. 907-14.
84. *Recommandations pour la pratique clinique. Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous. FNCLCC*
85. Wang, X., M.A. Jacobs, and L. Fayad, *Therapeutic response in musculoskeletal soft tissue sarcomas: evaluation by MRI*. *NMR Biomed*, 2011. 24(6): p. 750-63.
86. Stacchiotti, S., et al., *High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment--pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria*. *Radiology*, 2009. 251(2): p. 447-56.
87. Shapeero, L.G. and D. Vanel, *MR Imaging in the Follow-Up Evaluation of Aggressive Soft Tissue Tumors*. *Semin Musculoskelet Radiol*, 1999. 3(2): p. 197-206.
88. van Rijswijk, C.S., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR imaging in monitoring response to isolated limb perfusion in high-grade soft tissue sarcoma: initial results*. *Eur Radiol*, 2003. 13(8): p. 1849-58.
89. Gelderblom, H., et al., *Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials*. *Eur J Cancer*, 2011. 47(6): p. 895-902.
90. Dunst, J., et al., *Prognostic impact of tumor perfusion in MR-imaging studies in Ewing tumors*. *Strahlenther Onkol*, 2001. 177(3): p. 153-9.
91. Brizel, D.M., et al., *Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma*. *Cancer Res*, 1996. 56(5): p. 941-3.
92. Viglianti, B.L., et al., *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a predictor of clinical outcome in canine spontaneous soft tissue sarcomas treated with thermoradiotherapy*. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(15): p. 4993-5001.
93. Davies, A.M. and D. Vanel, *Follow-up of musculoskeletal tumors. I. Local recurrence*. *Eur Radiol*, 1998. 8(5): p. 791-9.
94. Vanel, D., et al., *MR imaging in the follow-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: results of 511 examinations*. *Radiology*, 1994. 190(1): p. 263-8.
95. Verstraete, K.L. and P. Lang, *Post-therapeutic magnetic resonance imaging of bone tumors*. *Top Magn Reson Imaging*, 1999. 10(4): p. 237-46.
96. Boesch, C., *Musculoskeletal spectroscopy*. *J Magn Reson Imaging*, 2007. 25(2): p. 321-38.
97. Kastler, *Comprendre l'IRM*. 6<sup>e</sup> Edition ed. 2006: Masson.
98. J.M. Didelot, L.S., *Etat de l'art de la spectrométrie in vivo du proton par RMN*, in *Projet DESS "TBH", UTC*.
99. Hoa, *L'IRM pas à pas*. 2007: Edition noir et blanc.
100. Frahm, J., et al., *Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites*. *Magn Reson Med*, 1989. 11(1): p. 47-63.

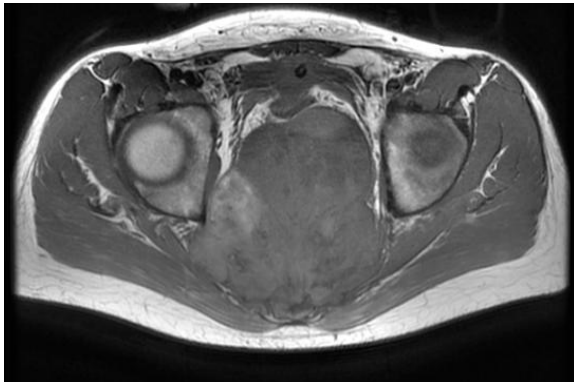
101. Bottomley, P.A., T.H. Foster, and W.M. Leue, *In vivo nuclear magnetic resonance chemical shift imaging by selective irradiation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. 81(21): p. 6856-60.
102. N. ElTannir, C.D., *La Spectrométrie du Proton par Résonance Magnétique Nucléaire in Vivo*, Projet DESS "TBH", UTC.
103. C. Laurent, S.C., M. Faivre-Pierret, G. Soto-Ares, X. Leclerc, J.P. Pruvo, *Apport de la spectroscopie en neuro-oncologie*. 2008. NR-WP-68 p. page 1583.
104. Zhu, H. and P.B. Barker, *MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain*. Methods Mol Biol, 2011. 711: p. 203-26.
105. Wang, C.K., et al., *Characterization of bone and soft-tissue tumors with in vivo 1H MR spectroscopy: initial results*. Radiology, 2004. 232(2): p. 599-605.
106. Wang, C.K., et al., *In vivo 1H MRS for musculoskeletal lesion characterization: which factors affect diagnostic accuracy?* NMR Biomed, 2012. 25(2): p. 359-68.
107. Subhawong, T.K., et al., *Proton MR spectroscopy in metabolic assessment of musculoskeletal lesions*. AJR Am J Roentgenol, 2012. 198(1): p. 162-72.
108. Fayad, L.M., et al., *Characterization of musculoskeletal lesions on 3-T proton MR spectroscopy*. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188(6): p. 1513-20.
109. Inglese, M., et al., *Field, coil, and echo-time influence on sensitivity and reproducibility of brain proton MR spectroscopy*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. 27(3): p. 684-8.
110. Machann, J., N. Stefan, and F. Schick, *(1)H MR spectroscopy of skeletal muscle, liver and bone marrow*. Eur J Radiol, 2008. 67(2): p. 275-84.
111. Fayad, L.M., et al., *A feasibility study of quantitative molecular characterization of musculoskeletal lesions by proton MR spectroscopy at 3 T*. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195(1): p. W69-75.
112. Fayad, L.M., et al., *Quantification of muscle choline concentrations by proton MR spectroscopy at 3 T: technical feasibility*. AJR Am J Roentgenol, 2010. 194(1): p. W73-9.
113. Sah, P.L., et al., *In vivo proton spectroscopy of giant cell tumor of the bone*. AJR Am J Roentgenol, 2008. 190(2): p. W133-9.
114. Lee, C.W., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy of musculoskeletal lesions at 3 T with metabolite quantification*. Clin Imaging, 2010. 34(1): p. 47-52.
115. Zhang, J., et al., *Study of single voxel (1)H MR spectroscopy of bone tumors: Differentiation of benign from malignant tumors*. Eur J Radiol, 2011.
116. Doganay, S., et al., *The role of MRS in the differentiation of benign and malignant soft tissue and bone tumors*. Eur J Radiol, 2011. 79(2): p. e33-7.
117. Qi, Z.H., et al., *Preliminary study of 3T 1H MR spectroscopy in bone and soft tissue tumors*. Chin Med J (Engl), 2009. 122(1): p. 39-43.
118. Hsieh, T.J., et al., *Longitudinally monitoring chemotherapy effect of malignant musculoskeletal tumors with in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: an initial experience*. J Comput Assist Tomogr, 2008. 32(6): p. 987-94.
119. Fayad, L.M., et al., *Musculoskeletal tumors: use of proton MR spectroscopic imaging for characterization*. J Magn Reson Imaging, 2006. 23(1): p. 23-8.
120. Fayad, L.M., P.B. Barker, and D.A. Bluemke, *Molecular characterization of musculoskeletal tumors by proton MR spectroscopy*. Semin Musculoskelet Radiol, 2007. 11(3): p. 240-5.
121. Ricci, P.E., et al., *Effect of voxel position on single-voxel MR spectroscopy findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. 21(2): p. 367-74.
122. Torriani, M., et al., *Intramyocellular lipid quantification: repeatability with 1H MR spectroscopy*. Radiology, 2005. 236(2): p. 609-14.

123. Barker, P.B., D.O. Hearshen, and M.D. Boska, *Single-voxel proton MRS of the human brain at 1.5T and 3.0T*. Magn Reson Med, 2001. 45(5): p. 765-9.
124. Gonen, O., et al., *Multivoxel 3D proton spectroscopy in the brain at 1.5 versus 3.0 T: signal-to-noise ratio and resolution comparison*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. 22(9): p. 1727-31.
125. Bredella, M.A., et al., *Comparison of 3.0 T proton magnetic resonance spectroscopy short and long echo-time measures of intramyocellular lipids in obese and normal-weight women*. J Magn Reson Imaging, 2010. 32(2): p. 388-93.
126. Sijens, P.E., et al., *<sup>1</sup>H chemical shift imaging reveals loss of brain tumor choline signal after administration of Gd-contrast*. Magn Reson Med, 1997. 37(2): p. 222-5.
127. Lenkinski, R.E., et al., *Interaction of gadolinium-based MR contrast agents with choline: implications for MR spectroscopy (MRS) of the breast*. Magn Reson Med, 2009. 61(6): p. 1286-92.
128. Yeung, D.K., H.S. Cheung, and G.M. Tse, *Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy--initial results*. Radiology, 2001. 220(1): p. 40-6.
129. Brooks, W.M., S.D. Friedman, and C.A. Stidley, *Reproducibility of <sup>1</sup>H-MRS in vivo*. Magn Reson Med, 1999. 41(1): p. 193-7.
130. Mierisova, S. and M. Ala-Korpela, *MR spectroscopy quantitation: a review of frequency domain methods*. NMR Biomed, 2001. 14(4): p. 247-59.
131. Vanhamme, L., et al., *MR spectroscopy quantitation: a review of time-domain methods*. NMR Biomed, 2001. 14(4): p. 233-46.
132. Provencher, S.W., *Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra*. Magn Reson Med, 1993. 30(6): p. 672-9.
133. Naressi, A., et al., *Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package*. MAGMA, 2001. 12(2-3): p. 141-52.
134. Jacobs, M.A., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of human breast cancer: a preliminary study*. J Magn Reson Imaging, 2004. 19(1): p. 68-75.
135. Klijn, S., et al., *Comparison of qualitative and quantitative approach to prostate MR spectroscopy in peripheral zone cancer detection*. Eur J Radiol, 2012. 81(3): p. 411-6.
136. Fischbach, F. and H. Bruhn, *Assessment of in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy in the liver: a review*. Liver Int, 2008. 28(3): p. 297-307.
137. Kwock, L., et al., *Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer*. Lancet Oncol, 2006. 7(10): p. 859-68.
138. Aboagye, E.O. and Z.M. Bhujwalla, *Malignant transformation alters membrane choline phospholipid metabolism of human mammary epithelial cells*. Cancer Res, 1999. 59(1): p. 80-4.
139. Herminghaus, S., et al., *Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors*. NMR Biomed, 2002. 15(6): p. 385-92.
140. Glunde, K., C. Jie, and Z.M. Bhujwalla, *Molecular causes of the aberrant choline phospholipid metabolism in breast cancer*. Cancer Res, 2004. 64(12): p. 4270-6.
141. Glunde, K., Z.M. Bhujwalla, and S.M. Ronen, *Choline metabolism in malignant transformation*. Nat Rev Cancer, 2011. 11(12): p. 835-48.
142. Miller, B.L., *A review of chemical issues in <sup>1</sup>H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline*. NMR Biomed, 1991. 4(2): p. 47-52.
143. Zakian, K.L., et al., *Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy*. Radiology, 2005. 234(3): p. 804-14.

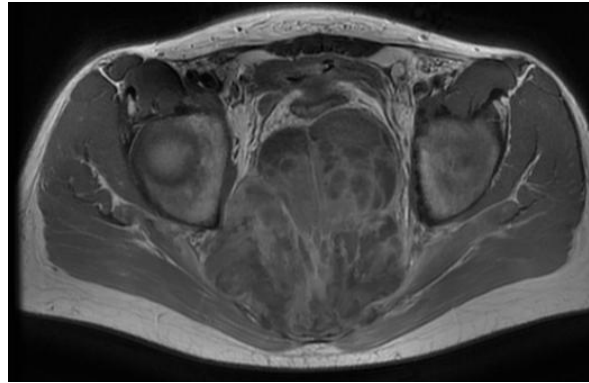
144. Turcotte, R.E., *Giant cell tumor of bone*. Orthop Clin North Am, 2006. 37(1): p. 35-51.
145. Campanacci, M., et al., *Giant-cell tumor of bone*. J Bone Joint Surg Am, 1987. 69(1): p. 106-14.
146. Jansen, J.F., et al., *1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites*. Radiology, 2006. 240(2): p. 318-32.
147. Heinzer-Schweizer, S., et al., *In-vivo assessment of tissue metabolite levels using 1H MRS and the Electric REference To access In vivo Concentrations (ERETIC) method*. NMR Biomed, 2010. 23(4): p. 406-13.
148. Desal, H., N. Pineda Alonso, and S. Akoka, *Electronic reference for absolute quantification of brain metabolites by 1H-MRS on clinical whole-body imaging*. J Neuroradiol, 2010. 37(5): p. 292-7.
149. Stadlbauer, A., et al., *Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging*. Radiology, 2006. 238(3): p. 958-69.
150. De Schepper, A.M., et al., *Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors*. Eur Radiol, 2000. 10(2): p. 213-23.
151. Vanel, D., et al., *Musculoskeletal tumors: follow-up with MR imaging after treatment with surgery and radiation therapy*. Radiology, 1987. 164(1): p. 243-5.

# ANNEXES : Essais de séquences sur des patients du centre Centre Oscar Lambret (IRM GE, 3Tesla)

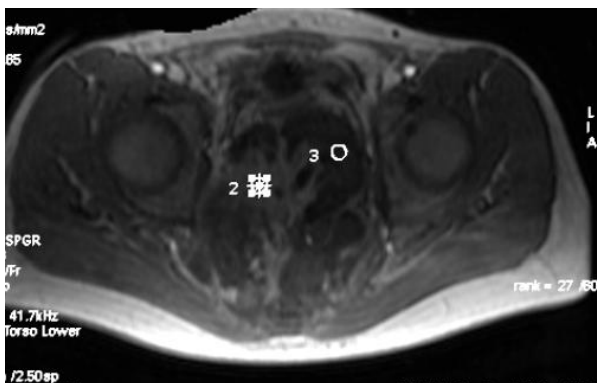
## Exemple 1



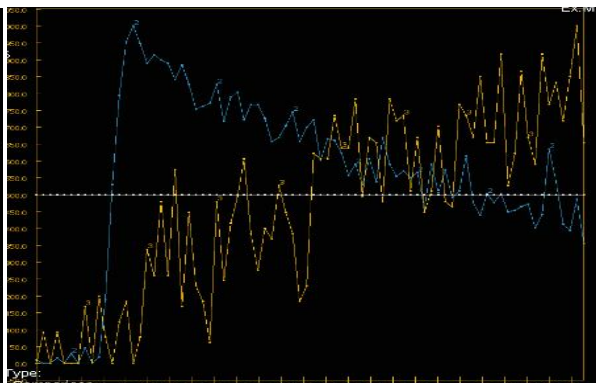
a. axial T1



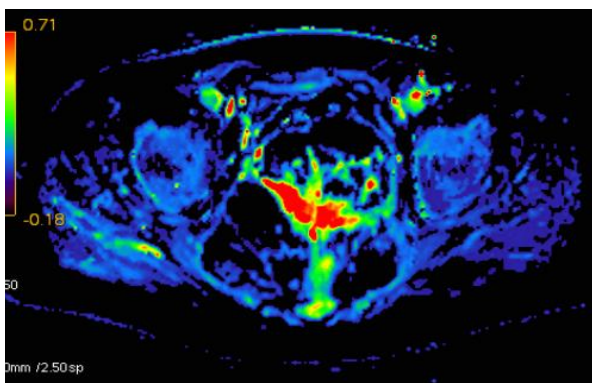
b. axial T1 après injection (acquise à 7min)



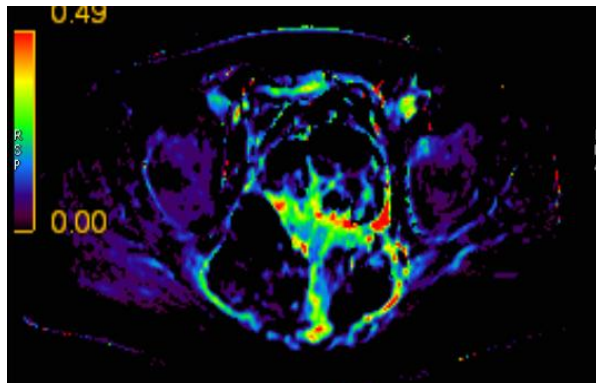
c. acquisition dynamique, image 30sec après injection  
positionnement des ROI (2 et 3)



d. courbes de rehaussement correspondantes  
en bleu: ROI 2; en jaune: ROI 3



e. cartographie du paramètre K-trans



f. cartographie du paramètre Ve

a. Tumeur hétérogène avec ostéolyse sacrée. Plages en hypersignal T1 spontané en faveur de remaniements hémorragiques.

b. Rehaussement hétérogène de la tumeur sur la séquence "statique" après injection

c.d. ROI "2": rehaussement précoce, rapide et intense, suivi d'un wash out précoce et prononcé (courbe de type IV), d'allure maligne

ROI "3": rehaussement lentement progressif (courbe de type II)

e.f. Cartographies paramétriques montrant l'hétérogénéité de la perfusion de cette tumeur.

Les zones les plus perfusées (couleurs vives sur les cartographies paramétriques) n'étaient pas décelables sur la séquence statique. La cinétique de rehaussement est en faveur de la malignité.

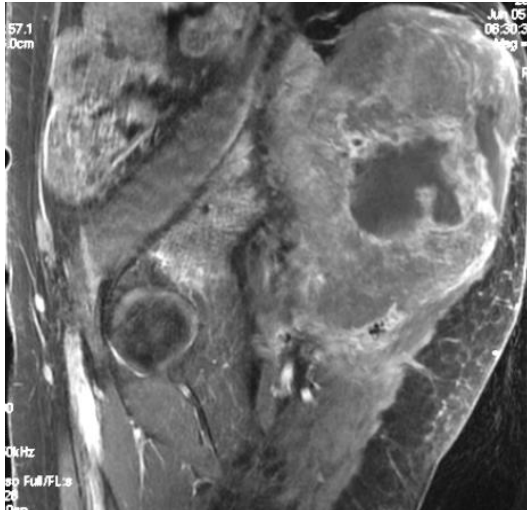
La biopsie percutanée sous guidage scanner a été réalisée en visant la zone hyperperfusée.

Anatomo-pathologie: Sarcome d'Ewing



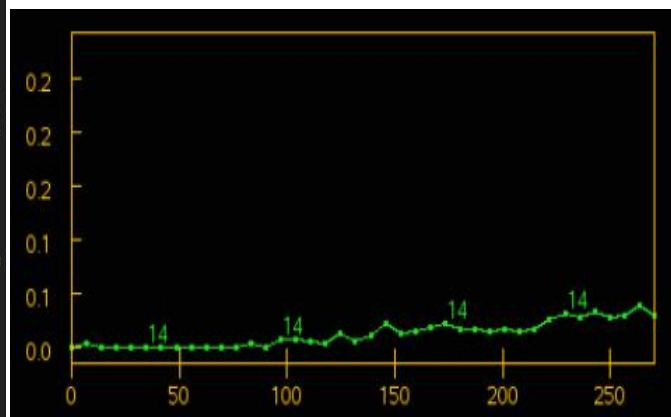
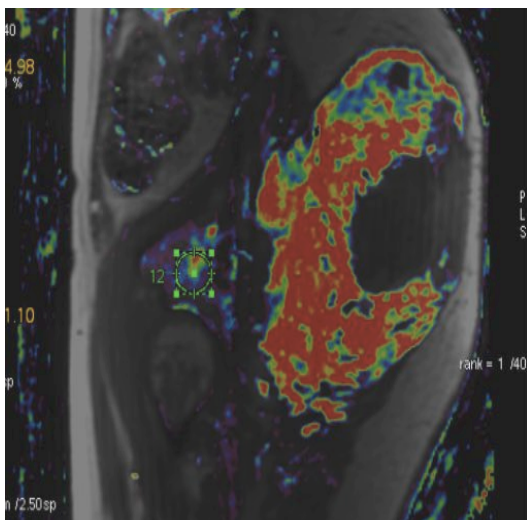
## Exemple 2 . Bilan d'un sarcome indifférencié de haut grade de la région glutéale

### 1) IRM de perfusion



a. Coupe sagittale T1 après injection: masse hétérogène de la région glutéale avec portion nécrotique non rehaussée associée à une ostéolyse iliaque.

Prise de contraste étendue vers l'avant au toit de l'acétabulum sans pouvoir discriminer une infiltration tumorale d'un phénomène inflammatoire péri tumoral



b. Cartographie paramétrique du K-trans (coupe sagittale). Hyperperfusion (en rouge) de la plus grande partie du volume tumoral en faveur de la malignité et absence de perfusion d'une portion postérieure, complètement nécrotique.

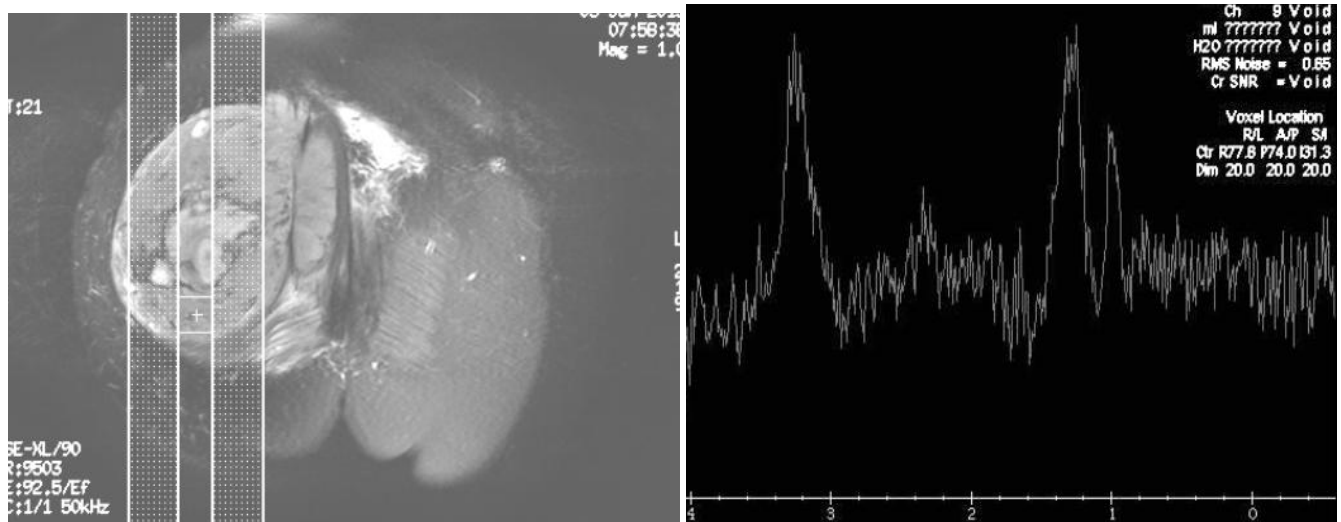
Placement d'une ROI au niveau du toit de l'acétabulum

c. courbe de rehaussement cinétique de la ROI: rehaussement très lent et progressif, en faveur de bénignité.

L'IRM de perfusion a donné une information sur les limites de la tumeur.

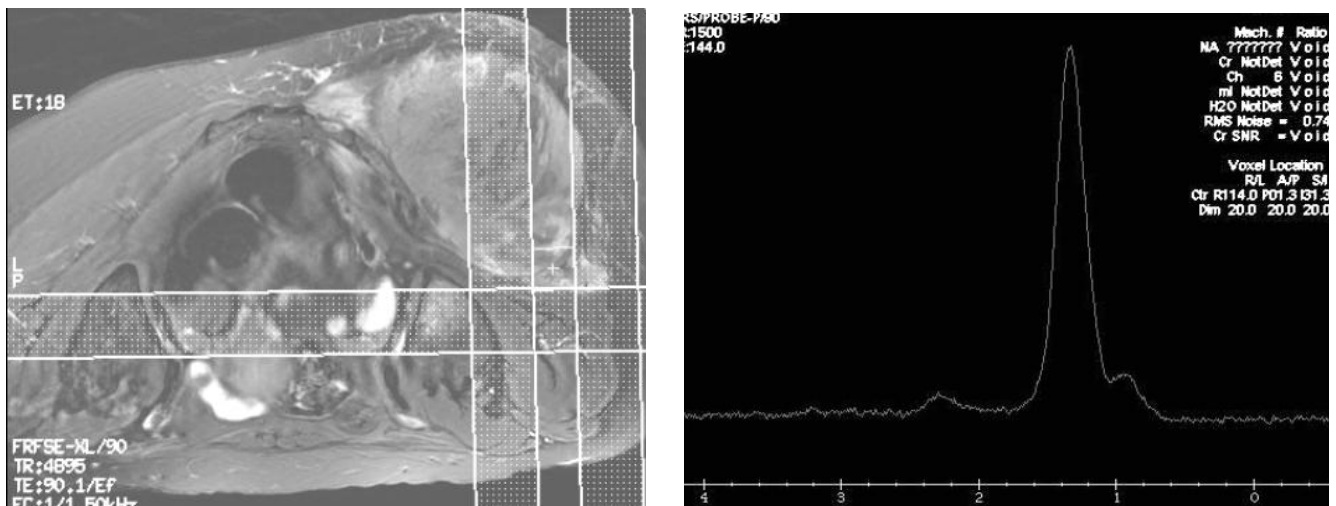
2) Séquences de spectroscopie monovoxel (TE=144ms) chez le même patient.

1° séquence: placement du volume d'intérêt (VOI) dans la portion tissulaire de la tumeur



Présence d'un volumineux pic de choline à 3.2ppm, en faveur de malignité

2° séquence: placement du VOI dans la prise de contraste en dehors de la tumeur



Absence de pic de choline en faveur de bénignité.

Il n'y avait pas de doute sur la malignité de cette tumeur mais ce test confirme la faisabilité de la technique sur notre IRM. Le résultat (pic de choline dans la tumeur maligne) est semblable aux données de la littérature.



**AUTEUR : Nom : COCKENPOT**

**Prénom : Eric**

**Date de Soutenance : 25 juin 2013**

**Titre de la Thèse : Apport de l'IRM de perfusion et de la spectroscopie par résonance magnétique dans les tumeurs musculo squelettiques : revue de la littérature.**

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement : DES de radiodiagnostic et imagerie médicale**

**Mots-clés : IRM dynamique ; spectroscopie par résonance magnétique ; tumeurs osseuses ; tumeurs du tissu conjonctif et des tissus mous**

**Contexte :**

L'IRM de perfusion et la spectroscopie par résonance magnétique sont deux techniques d'imagerie fonctionnelle qui ont fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années et permettraient d'améliorer les performances de l'IRM conventionnelle.

**Méthode :**

Ce travail constitue une revue de la littérature concernant l'IRM de perfusion et la spectroscopie protonique afin d'en comprendre les principes, particularités techniques et principales indications dans les tumeurs musculo squelettiques.

**Résultats :**

L'IRM de perfusion a pour objet d'évaluer les caractéristiques fonctionnelles du réseau microcirculatoire grâce à l'étude dynamique du rehaussement tissulaire après injection de contraste. Il est possible de réaliser une véritable cartographie de la perfusion d'une tumeur donnée. En complément des séquences d'IRM conventionnelle, elle améliore la caractérisation tumorale et permet de mieux cibler le site de biopsie. Elle contribue à évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et aide à détecter les récurrences locales dans certains cas.

La spectroscopie protonique permet d'identifier les métabolites présents dans une lésion, notamment la choline qui est un marqueur de renouvellement de la membrane cellulaire. L'identification d'un pic de choline traduit ainsi une forte prolifération cellulaire. Ses performances sont très bonnes pour différencier une lésion bénigne d'une tumeur maligne.

**Conclusion**

L'IRM de perfusion et la spectroscopie améliorent les performances de l'imagerie conventionnelle en pathologie tumorale musculo squelettique dans le bilan diagnostique et le suivi pendant et après traitement.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr A. Cotten**

**Assesseurs : Pr C. Maynou, Pr N. Boutry, Dr N. Penel, Dr A. Renaud**

**Adresse de l'auteur**

