

IRM mammaire et évaluation précoce de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante

MRI and early tumoral response monitoring of neoadjuvant chemotherapy

P. Taourel, E. Pages Bouic et C. Allili

Mots clés : IRM mammaire, réponse précoce, chimiothérapie néoadjuvante

Keywords: MRI, early response, neoadjuvant chemotherapy

Pourquoi évaluer la réponse tumorale précoce ?

La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) (c'est-à-dire précédant la chirurgie) représente une option thérapeutique validée et recommandée dans les cancers du sein inopérables localement, ou bien inflammatoires, ou bien volumineux, avec l'objectif d'obtenir une fonte tumorale permettant une chirurgie optimale la plus conservatrice possible [1]. Elle est réalisée dans 8 à 10 % des cancers du sein, cancer qui constitue la première cause de cancer chez la femme avec 53 000 nouveaux cas en 2011 (donnée INVS).

L'obtention d'une réponse tumorale complète représente un paramètre pronostique majeur [2, 3].

Alors que l'évaluation de la réponse tumorale tardive avant la chirurgie repose sur l'IRM qui permet de guider le geste chirurgical et qui est recommandée dans les référentiels [1], la valeur et la place de l'IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale précoce restent discutées. Ces mêmes référentiels préconisent la réalisation d'études pour répondre à cette question. L'évaluation par imagerie de la

réponse tumorale précoce à la chimiothérapie est en effet un enjeu majeur en oncologie en général, et dans le cas particulier de la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein [4]. Définir des paramètres prédictifs précocement d'une non-réponse tumorale aurait un impact majeur sur le plan clinique (limitation de la toxicité médicamenteuse et poursuite de la croissance tumorale chez les non répondeuses) comme sur le plan médico-économique (coût élevé d'une chimiothérapie inefficace).

Comment l'évaluer ?

L'IRM permet d'obtenir un certain nombre de critères quantitatifs morphologiques ou fonctionnels qui pourrait être prédictifs de la réponse tumorale. Les critères morphologiques sont unidimensionnels, surfaciques ou volumiques. Les critères fonctionnels sont la cellularité tumorale évaluée par l'IRM de diffusion, la perméabilité vasculaire évaluée par l'IRM de perfusion, et la quantification des métabolites tumoraux et en particulier du pic de choline par la spectroscopie. Les résultats obtenus dans les études publiées sont discordants et ne permettent pas d'établir des recommandations sur les critères à utiliser, ni sur l'utilisation de l'IRM pour évaluer la réponse tumorale précoce [5].

L'utilisation de critères morphologiques avec l'évaluation des diamètres (critères RECIST) ou des surfaces tumorales (critère WHO) montrent des résultats controversés lorsque comparée à certains critères fonctionnels [6-9], mais auraient, pour certains, l'inconvénient de n'être fiables que plus tardivement [10]. Ces critères morphologiques, dont l'utilisation est recommandée dans les référentiels pour l'évaluation de la réponse tumorale tardive ont l'avantage de la robustesse et de la fiabilité si la régression tumorale est concentrique mais ils ne prennent pas en compte la fragmentation tumorale.

La mesure du volume tumoral rehaussé, en utilisant un seuil de rehaussement et après segmentation tumorale, est un paramètre prometteur, récemment étudié et qui a l'avantage de prendre en compte la fragmentation tumorale, avec des performances supérieures à celle de la taille [11, 12]. Cependant ces études, y compris la plus récente incluant un grand nombre de patientes, ont l'inconvénient de ne pas combiner les paramètres donnés par l'IRM fonctionnelle.

La mesure du coefficient apparent de diffusion (ADC) avec des séquences d'IRM de diffusion représente un bon reflet de la cellularité tumorale avec des résultats

encourageants publiés sur la réponse tumorale dans d'autres organes, elle semble permettre de prédire la chimiosensibilité de la tumeur : les tumeurs avec un ADC bas seraient chimiosensibles vraisemblablement du fait d'une cellularité élevée, et elle pourrait permettre une évaluation précoce de la réponse tumorale, au même titre que la taille tumorale [13] ou plus précocement que celle-ci [10] en montrant une augmentation de l'ADC, témoin de la diminution de la cellularité.

L'évaluation de la perméabilité capillaire par le K trans a l'avantage théorique de permettre une évaluation quantitative de l'angiogenèse, paramètre majeur de la croissance tumorale. Elle se heurte à un certain nombre de limites inhérentes à la technique : nécessité de séquences à résolution temporelle élevée au prix d'une mauvaise résolution spatiale, difficulté à s'affranchir de la fonction d'entrée artérielle, limites des modèles compartimentaux utilisés. Les résultats de la perfusion seraient inférieurs aux résultats de la morphologie pour l'appréciation de la réponse tumorale [6, 8, 9].

L'évaluation par spectroscopie de l'évolution du pic de choline, reflet du métabolisme cellulaire, a donné des résultats très prometteurs avec une diminution du pic dès le premier jour suivant la CTNA, mais ces données ont été obtenues avec des IRM à champ très élevé (4,5 Tesla) non disponibles en pratique clinique [14]. À 1,5 Tesla qui constitue la majorité des machines utilisés en IRM mammaire, les données disponibles sont rares et contradictoires [15].

Références

1. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T *et al.* (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46: 1296-1316
2. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B *et al.* (2011) Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 47: 2084-90
3. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC *et al.* (1999) Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 460-9
4. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ (2010) Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol* 11: 92-102
5. Prevos R, Smidt ML, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M *et al.* (2012) Pre-treatment differences and early response monitoring of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients using magnetic resonance imaging: a systematic review. *Eur Radiol.*22(12):2607-2616.

6. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V *et al.* (2004) Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 83: 67-76
7. McLaughlin R, Hylton N (2010) MRI in breast cancer therapy monitoring. *NMR Biomed* 24: 712-20
8. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T *et al.* (2006) Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 239: 361-74
9. Yu HJ, Chen JH, Mehta RS, Nalcioglu O *et al.* (2007) MRI measurements of tumor size and pharmacokinetic parameters as early predictors of response in breast cancer patients undergoing neoadjuvant anthracycline chemotherapy. *J Magn Reson Imaging* 26: 615-23
10. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW (2006) Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 24: 843-7
11. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ *et al.* (2005) MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 184: 1774-81
12. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED *et al.* (2012) Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* 263: 663-72
13. Jensen LR, Garzon B, Heldahl MG, Bathen TF *et al.* (2011) Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in evaluation of early treatment effects during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Magn Reson Imaging* 34: 1099-1109
14. Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, Bliss RL *et al.* (2004) Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy--a pilot study at 4 T. *Radiology* 233: 424-31
15. Tozaki M, Isobe S, Fukuma E (2011) Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *Eur J Radiol* 80: e182-7