Evaluer la réponse thérapeutique tumorale : intérêt d'une approche bimodale en IRM CEST et imagerie nucléaire.

Roxane Autissier[1,2,3], Guilhem Pagés[2,3], Erwan Boutault[1], Jean-Marie Bonny[2,3], Sébastien Schmitt[1], Philippe Auzeloux[1], Emmanuel Moreau[1], Aurélie Dutour[4], Elisabeth Miot-Noirault[1], Leslie Mazuel[1,2,3].

[1] *Université Clermont Auvergne, Inserm, IMoST, F-63000 Clermont-Ferrand, France INRAe,*
[2] *UR QuaPA, F-63122 Saint-Genès-Champanelle, France*
[3]*AgroResonance, INRAe, 2018. Nuclear Magnetic Resonance Facility for agronomy, food and health, https://doi.org/10.15454/1.5572398324758228E123,4*
[4]*Team Cell Death and Pediatric Cancer, Cancer Initiation and Tumor Cell Identity Department, INSERM1052, CNRS5286, Cancer Research Center of Lyon, F-69008 Lyon, France*

Objectifs : Le chondrosarcome (CHS), tumeur maligne du cartilage, dispose d'un microenvironnement caractérisé par une matrice extracellulaire (MEC) riche en glycosaminoglycanes (GAGs) et par un cœur hypoxique. Ces deux caractéristiques sont identifiables par une stratégie d'acquisitions bimodales par IRM CEST et imagerie nucléaire [1]. Dans ce contexte, nous souhaitons évaluer la pertinence de cette stratégie pour déceler les modifications ayant lieu au sein de la tumeur en réponse à une thérapie ciblant la MEC (acide zolédronique) ou l'hypoxie (TH-302).

Matériels et Méthodes : Les rats SD OFA implantés en paratibial avec un fragment de CHS (SWARM) sont traités ensuite par 2 injections/semaine d'acide zolédronique (0,1mg/kg, sc, J5-J36) ou 5 injections/semaine de TH-302 (Evofosphamide) (50mg/kg, ip, J11-J22) ou de sérum physiologique. Les animaux sont imagés hebdomadairement jusqu'à J40 par IRM à 11,7T. Un repérage anatomique puis une séquence RARE comprenant un module de préparation CEST (B_1=1,5µT, tsat=4 s, $\Delta\omega$=50Hz sur ± 2500 Hz) est réalisée sur une coupe axiale passant par le centre de la tumeur. Une carte B_0 est enregistrée à l'aide d'une WASSR (B1=0,1µT, tsat=1s, $\Delta\omega$=20Hz sur ±1000Hz). Des imageries TEMP (^{99m}Tc-NTP15-5, 30MBq/animal, 30min pi) et TEP (^{18}F-FMISO, 20MBq/animal, 4h pi) sont réalisées sur les mêmes animaux pour caractériser les GAGs et l'hypoxie, respectivement. Les tumeurs prélevées sont étudiées par histologie, immunofluorescence et dosage des GAGs.

Résultats : L'approche bimodale a permis de mettre en évidence la réponse du CHS SWARM au traitement TH-302 avec une réduction significative de 75% du volume tumoral ($p<0,0001$). Les valeurs de pH (ratio APT/guanidyl CEST; $p<0,05$) et d'hypoxie (ratio T/M ^{18}F-FMISO) dans le groupe traité au TH-302 sont plus élevées que dans le groupe contrôle. Le TH-302 a un impact sur la MEC avec une augmentation des GAGs montrée par imagerie nucléaire au ^{99m}Tc-NTP 15-5 (ratio T/M ; $p<0,01$). L'absence de variations des paramètres observables par imagerie confirme la non-réponse au traitement à l'acide zolédronique dans ce modèle.

Conclusion : Ces résultats soulignent l'intérêt d'associer ces imageries pour le suivi de la réponse thérapeutique. Cette stratégie pourrait être déterminante dans l'adaptation thérapeutique des patients pour une médecine personnalisée.

Références : [1] Autissier R, Mazuel L, Maubert E, et al. Simultaneous proteoglycans and hypoxia mapping of chondrosarcoma environment by frequency selective CEST MRI. Magn Reson Med. 2021;86(2):1008-1018.

Remerciements : Ligue contre le cancer Auvergne-Rhône-Alpes. Ce travail a fait l'objet d'une thèse financé par le MESRI. Les acquisitions multimodales ont été réalisées sur la plateforme IVIA (https://doi.org/10.18145/ivia).