



CAMPUS PRINCIPAL DE SHERBROOKE



CAMPUS DE LA SANTÉ DE SHERBROOKE



CAMPUS DE LONGUEUIL

COMPARAISON DE TECHNIQUES DE MESURE ET DES CRITÈRES DE RÉPONSE LORS DU SUIVI IRM DES LYMPHOMES PRIMAIRES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ADULTE

Présentation par K. Massicotte-Tisluck, R5
Sous la supervision du Dr G. Gahide

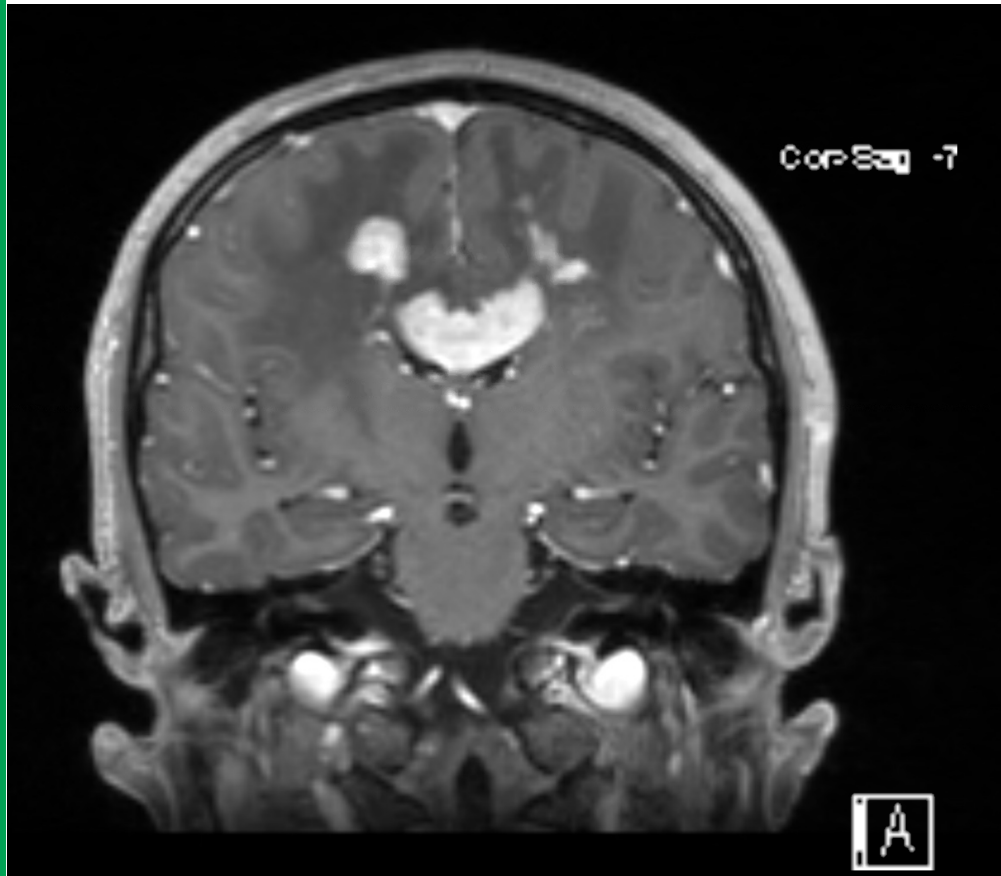
Coauteurs: - D. Vanderweyer, R2
-Dr J-F. Vendrell
- Dr D. Fortin

PLAN DE PRÉSENTATION

- Mise en contexte
- Matériel et méthode
- Résultats
- Discussion
- Conclusion
- Références



MISE EN CONTEXTE



MISE EN CONTEXTE

- Problématique en lien avec la technique de mesure à utiliser lors de préparation du projet pour évaluer de réponse des lésions de PCNSL traité par CIA
- Forte tendance pour critères unidimensionnels
 - RECIST (néoplasies hors SNC)
- Critères de suivi neuro-oncologique privilégiant mesures bidimensionnelles
 - Critères de McDonald (tumeurs primaires du SNC)
 - RANO (GBM et métastases)

MISE EN CONTEXTE

- Dernières recommandations PCNSL par Abrey *et al* en 2005
 - Mesures uni ou bidimensionnelle au choix
 - Gardent les mêmes pourcentages seuils pour la catégorisation de la réponse alors que ces pourcentages sont différents dans les autres guidelines...
- Aucune étude clinique depuis pour évaluer la concordance des catégorisations de réponse

MATÉRIEL ET MÉTHODE



MATÉRIEL ET MÉTHODE

PATIENTS

- Analyse rétrospective
- Patients immunocompétents entre 2000 et 2019 au CHUS
 - Critères d'inclusion:
 - Biopsie prouvant un PCNSL
 - Absence de traitement préalable
 - Immunocompétence
 - ≥ 18 ans
 - Critères d'exclusion:
 - Atteinte systémique
 - Récidive d'un PCNSL
 - Images non disponible
 - Chirurgie cytoréductive

MATÉRIEL ET MÉTHODE

TECHNIQUE D'IMAGERIE

- IRM préalable à chaque traitement de CIA, soit au 4-6 semaines
 - 1.5T Magnetom Symphony de Siemens vs 3T Ingenia de Philips
 - Séquences: axial T1-weighted spin echo, T2-weighted spin echo, T2 Flair, diffusion weighted imaging (multisection spin-echo single shot echoplanar) with generated ADC maps and T1-weighted gradient echo acquisition after gadolinium injection (magnetization-prepared rapid gradient-echo)
 - Si IRM CI ou non disponible → CT avec contraste
- Mesures réalisées sur les images post-gadolinium par 2 observateurs
 - KMT: tous les examens + répétition de mesure de 20 IRM (55 lésions) à 1 an d'intervalle.
 - DV: 9 patients (19 lésions) suivi pour un total de 51 IRM

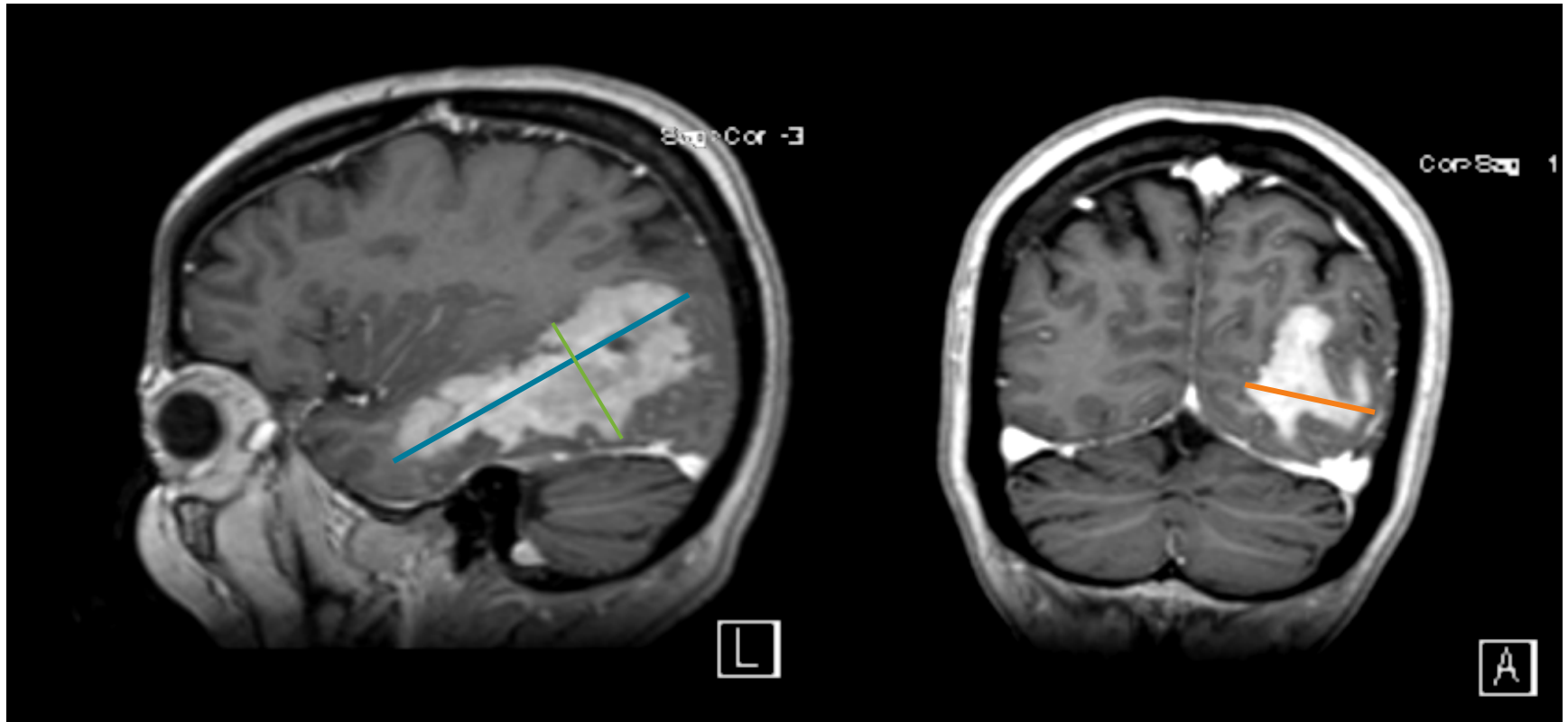
MATÉRIEL ET MÉTHODE

MESURES DÉFINITIONS

- Axial 1D (mm): longueur maximale en axial
- RECIST (mm): longueur axiale maximale des 2 principales lésions déterminées à l'examen de base
- Longest 1D (mm): longueur maximale mesurable sur n'importe quelle acquisition
- 2D (mm²): Longest 1D x 2^e plus long diamètre perpendiculaire au Longest 1D
- 3D (mm³): calculé avec mesures 2D et le 3^e diamètre le plus long perpendiculaire aux 2 axes déjà faits
 - Formule d'ellipsoïde $V = (4 \cdot \pi \cdot A \cdot B \cdot C) / 3$
 - "gold-standard"

MATÉRIEL ET MÉTHODE

MESURES



MATÉRIEL ET MÉTHODE

DÉFINITION DE LA CATÉGORISATION DE RÉPONSE

Table 1. Response Categories according to Therasse et al (ref)

Method	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
Axial 1D / RECIST	100 ↓	30 ↓	30 ↓ to 20 ↑	20 ↑
Longest 1D	100 ↓	30 ↓	30 ↓ to 20 ↑	20 ↑
2D	100 ↓	50 ↓	50 ↓ to 25 ↑	25 ↑
3D	100 ↓	65 ↓	65 ↓ to 40 ↑	40 ↑

Table 2. Response Categories according to Abrey et al (ref)

Method	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
Axial 1D / RECIST	100 ↓	50 ↓	50 ↓ to 25 ↑	25 ↑
Longest 1D	100 ↓	50 ↓	50 ↓ to 25 ↑	25 ↑
2D	100 ↓	50 ↓	50 ↓ to 25 ↑	25 ↑
3D	100 ↓	65 ↓	65 ↓ to 40 ↑	40 ↑

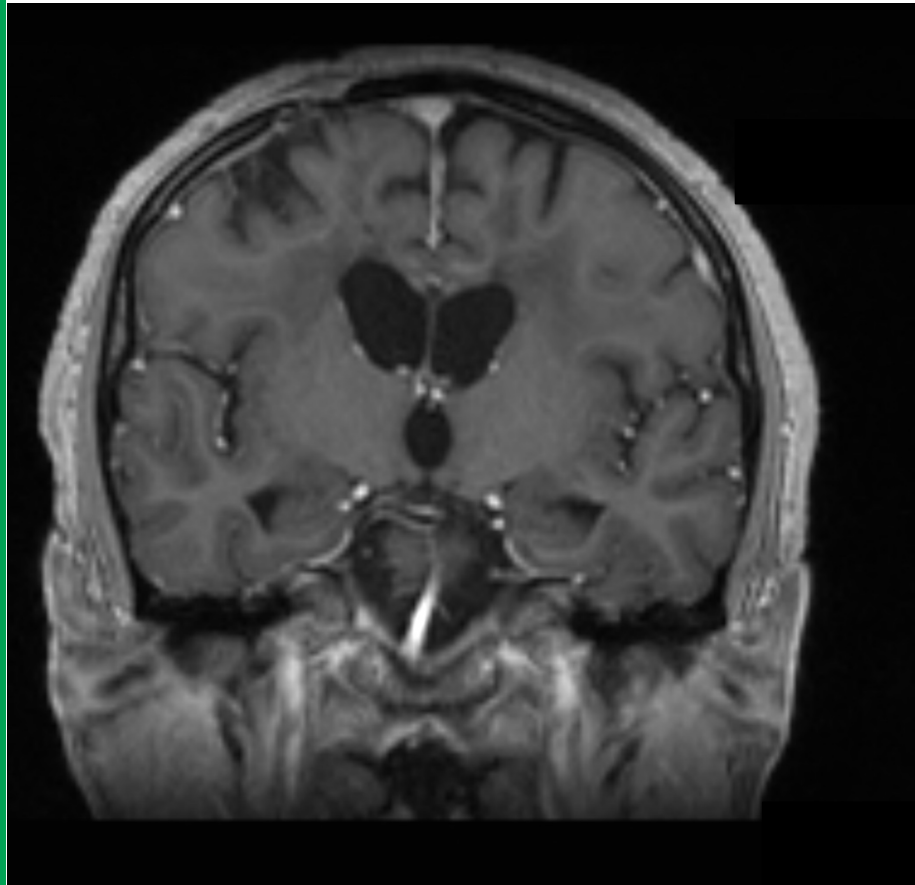
Abbreviations: RECIST, Axial 1D and Longest 1D based on RECIST 1.1 criteria; 2D based on McDonald modified; 3D based on volume; ↑, increase in size; ↓, decrease in size. (Shah GD, 2006) (Chappell R, 1998)

MATÉRIEL ET MÉTHODE

ANALYSE STATISTIQUE

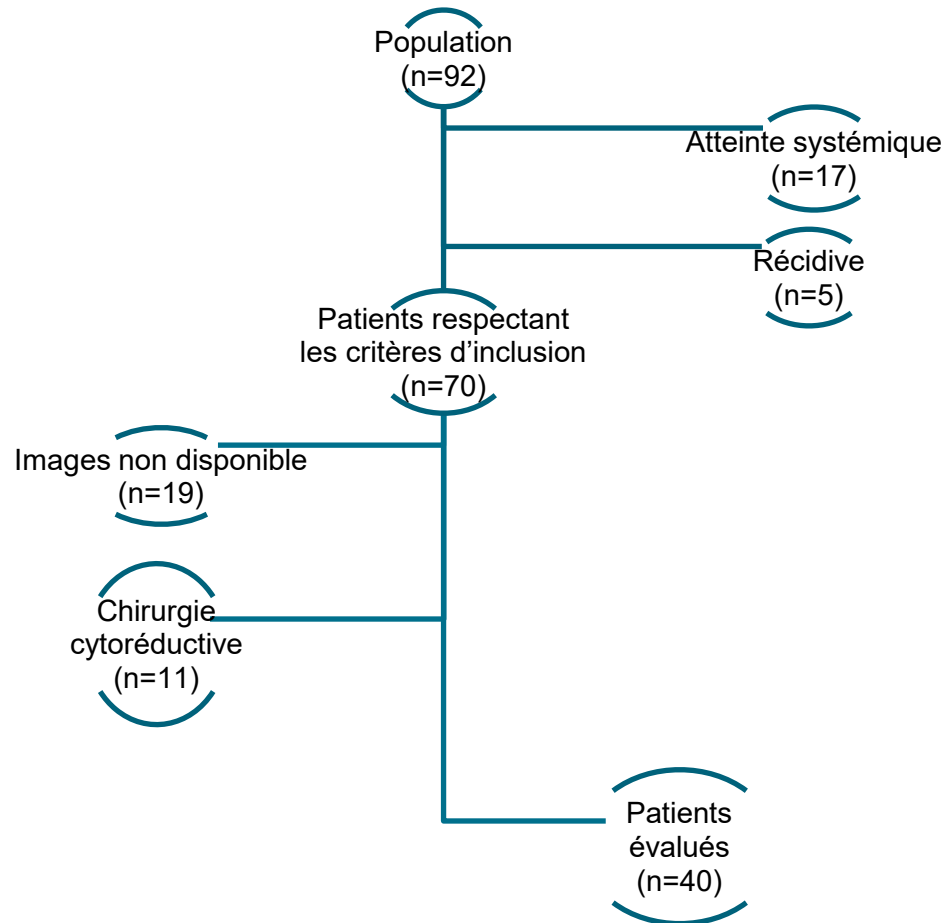
- Collaboration avec biostatistique du CRCHUS
- Corrélations inter- et intra-observateurs: Coefficients de Corrélation Intraclasse (ICC avec IC 95%)
 - Exclusion des lésions résolues
- Corrélation des mesures brutes: corrélation de Spearman suite à l'application des $\sqrt{\quad}$ (2D) et $\sqrt[3]{\quad}$ (3D)
 - Exclusion des lésions résolues
- Corrélation de variation au suivi vs IRM de base: corrélation de Spearman après l'application des des $\sqrt{\quad}$ (2D) et $\sqrt[3]{\quad}$ (3D)

RÉSULTATS



RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION



RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Table 3. Include Patients' Characteristics (40)	
Patient Characteristics	Value (SD)
Mean age (years)	61.5 (11.1)
Age range (years)	29 to 81
Male; female	23; 17
Pathology	
- Primary CNS large B-cell lymphoma	40
Prior WBRT	5
Median Follow-up (years)*	3.01
Total baseline MRI	33
Total baseline CT	7
Total follow-up MRI	253
Total follow-up CT	10
Mean number of MR scans per patient	7.4 (3.49)
Mean number of lesions on baseline MR scan	2.33 (1.14)
Disease location	
- Superficial	16
- Deep	15
- Mixed	9
Particular disease distribution	
- Midline crossing lesion	10
- Multifocal, bilateral lesions	16
Induction response*	22
Relapse after induction*	12

RÉSULTATS

CORRÉLATIONS INTER ET INTRA-OBSERVATEURS

Table 4. Intraobserver and interobserver correlations calculated with ICC for each measurement method in raw units (95% CI)

Measurement method	Intraobserver correlations (95% CI)	Interobserver correlation (95% CI)
Longest 1D	0.993 (0.985-0.997)	0.967 (0.947-0.979)
2D	0.997 (0.994-0.998)	0.982 (0.969-0.989)
3D	0.993 (0.985-0.997)	0.992 (0.986-0.995)

RÉSULTATS

CORRÉLATION ENTRE LES TECHNIQUES DE MESURE DONNÉES BRUTES

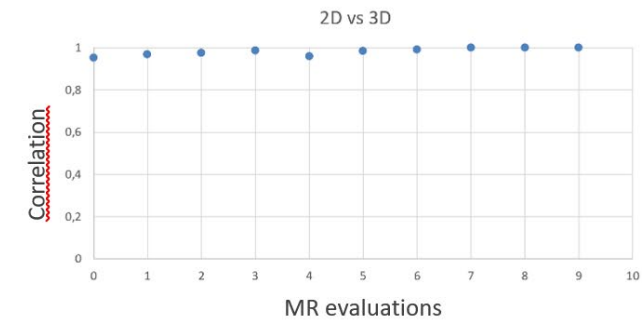
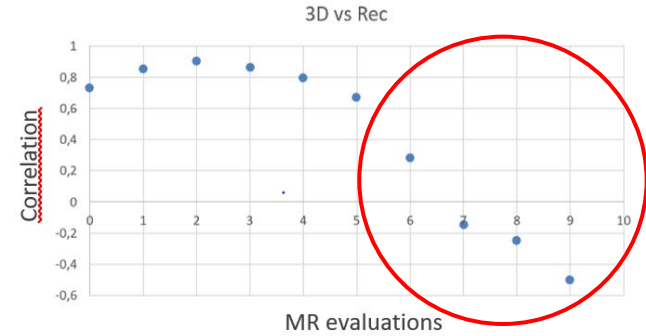
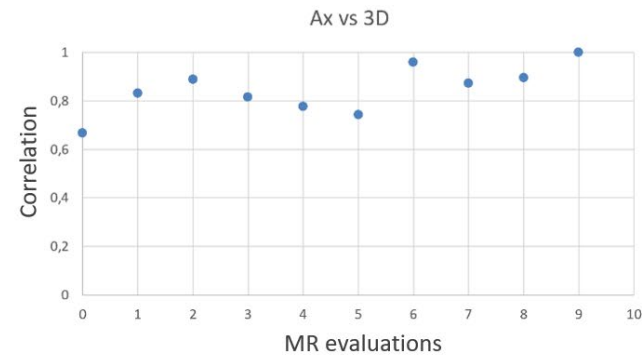
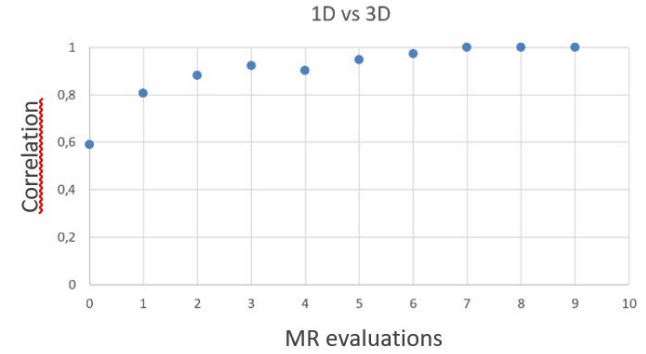
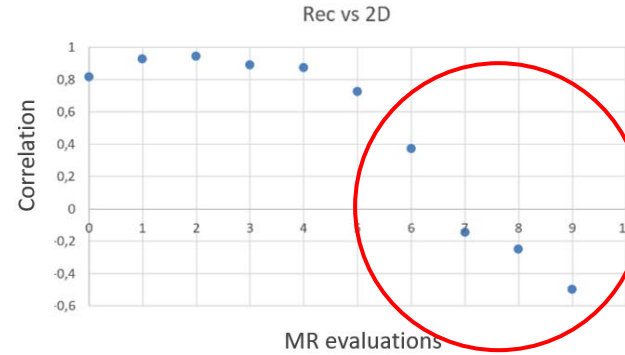
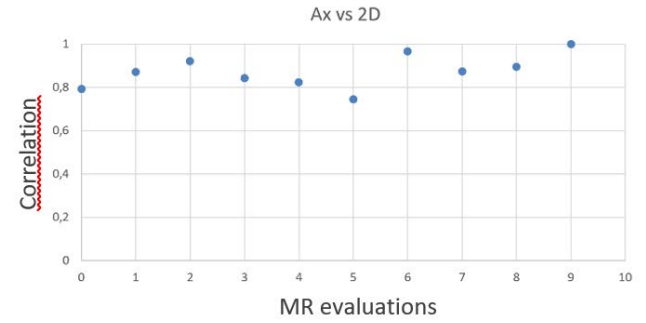
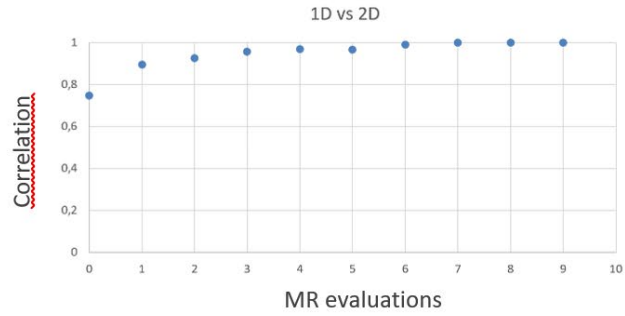
Table 5. Correlation between raw measurements with Spearman's rank correlation coefficient.

Measurement method	Spearman Coefficient (95% CI)
Longest 1D vs Axial 1D	0.977
Longest 1D vs RECIST	0.930
Longest 1D vs 2D	0.965
Longest 1D vs 3D	0.935
Axial 1D vs RECIST	0.915
Axial 1D vs 2D	0.963
Axial 1D vs 3D	0.942
RECIST vs 2D	0,924
RECIST vs 3D	0,898
2D vs 3D	0.990

RÉSULTATS

CORRÉLATION ENTRE LES TECHNIQUES DE MESURE

DONNÉES BRUTES



RÉSULTATS

CORRÉLATION DES RÉPONSES SELON LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE MESURE

Table 6. Spearman's rank correlation coefficients of the lesion variation in size compared to baseline MR scans. Cubic roots and square roots were applied for 3D and 2D measurements respectively.

Measurement method	Spearman Coefficient (95% CI)
Longest 1D vs Axial 1D	0.890
Longest 1D vs RECIST	0.898
Longest 1D vs 2D	0.962
Longest 1D vs 3D	0.918
Axial 1D vs RECIST	0.796
Axial 1D vs 2D	0.872
Axial 1D vs 3D	0.831
RECIST vs 2D	0.847
RECIST vs 3D	0.794
2D vs 3D	0.980

RÉSULTATS

CATÉGORISATION DES RÉPONSES

Table 7. Response categories for each measurement technique and agreement with each other using 20% and 30%, 25 and 50% and 40 and 65% cut-offs for 1D, 2D and 3D respectively.

Measurement Method	Response counts in absolute (%)				Frequency of Agreement in %				
	CR	PR	SD	PD	Axial 1D	Longest 1D	RECIST	2D	3D
Axial 1D	22 (55)	7 (17.5)	4 (10)	7 (17.5)	-	-	-	-	-
Longest 1D	22 (55)	6 (15)	4 (10)	8 (20)	95	-	-	-	-
RECIST	22 (55)	8 (20)	5 (12.5)	5 (12.5)	90	92.5	-	-	-
2D	22 (55)	6 (15)	3 (7.5)	9 (22.5)	92.5	97.5	90	-	-
3D	22 (55)	7 (17.5)	4 (10)	7 (17.5)	87.5	92.5	90	95	-

RÉSULTATS

CATÉGORISATION DES RÉPONSES

Table 8. Response categories for each measurement methods and agreement between each other using 25% and 50% for 1D and 2D and 40% and 65% for 3D

Measurement Method	Response counts in absolute (%)				Frequency of Agreement in %				
	CR	PR	SD	PD	Axial 1D	Longest 1D	RECIST	2D	3D
Axial 1D	22 (55)	7 (17.5)	5 (12.5)	6 (15)	-	-	-	-	-
Longest 1D	22 (55)	5 (12.5)	5 (12.5)	8 (20)	92.5	-	-	-	-
RECIST	22 (55)	6 (15)	7 (17.5)	5 (12.5)	90	90	-	-	-
2D	22 (55)	6 (15)	3 (7.5)	9 (22.5)	87.5	95	85	-	-
3D	22 (55)	7 (17.5)	4 (10)	7 (17.5)	82.5	90	85	95	-

-	-	-	-	-
95	-	-	-	-
90	92.5	-	-	-
92.5	97.5	90	-	-
87.5	92.5	90	95	-

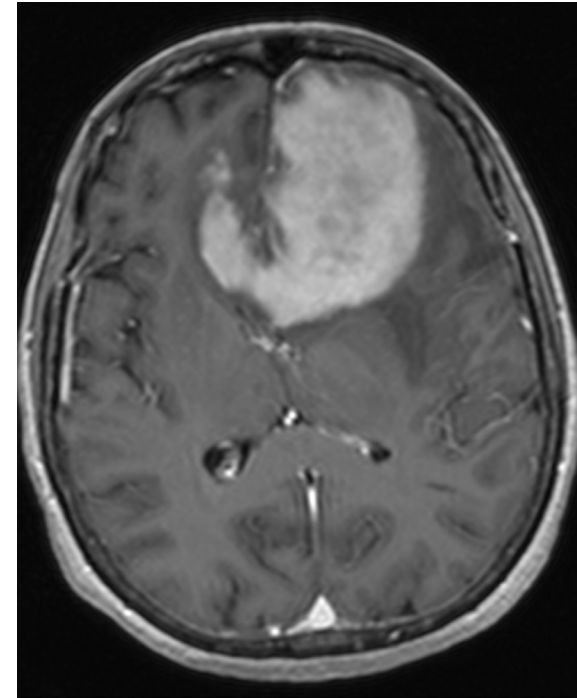
DISCUSSION



DISCUSSION

REPRODUCTIBILITÉ ET MESURES

- Particularité PCNSL:
 - Fort rehaussement homogène des lésions
 - Souvent asymétrique, non sphérique, traversant corps calleux (en « papillon »)
- Excellents coefficients de corrélation entre mesures brutes ainsi qu'entre réponses radiologiques
 - 2D et Longest 1D excellentes corrélation avec 3D
 - 2D > Longest 1D mais unidimensionnel plus simple à réaliser
 - Mesures unidimensionnelles applicables au PCNSL



DISCUSSION

REPRODUCTIBILITÉ ET MESURES

- Critères de réponse:
 - Seuils 25-50% (Abrey) pour les mesures unidimensionnelles → catégorisation moins homogène et plus dispersée
 - Différences amenuisées entre 20-30% et 25-50% vu réponses complètes favorisant une concordance parfaite
 - Fréquence de concordance 20-30% > 25-50%
- Unidimensionnelle:
 - Axial 1D et Longest 1D candidats comme standard de mesure
 - Facilité de réalisation
 - Grande concordance inter- et intra-observateur
 - Facilité du suivi documentées dans la littérature
 - Nos résultats Longest 1D > Axial 1D

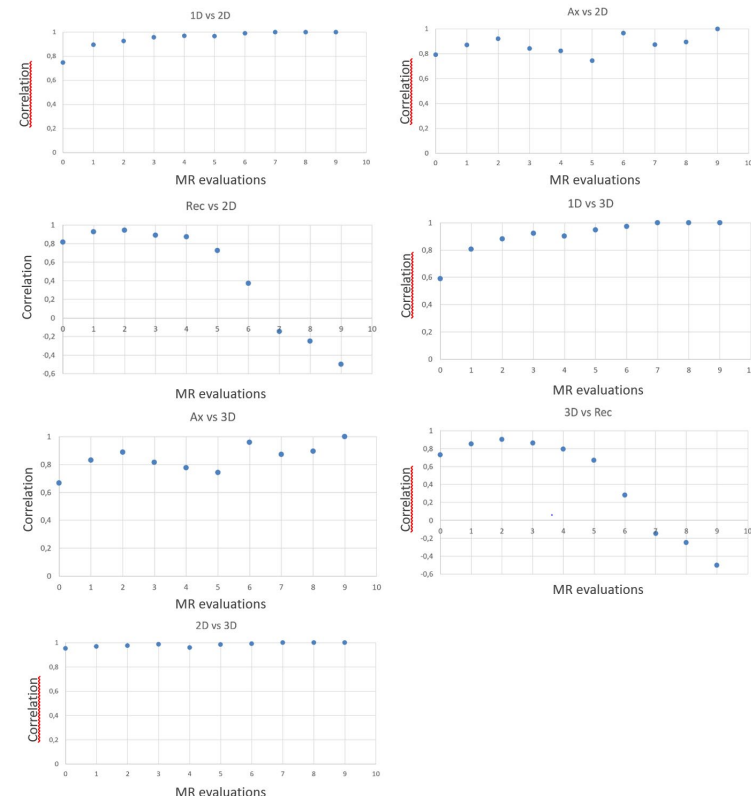
DISCUSSION

LIMITATIONS ET GÉNÉRALISABILITÉ

- Tableau 5: multiplicité des IRM de suivi d'un même patient avec Spearman, peut surestimer la corrélation
 - Présentation de la figure 3 qui correspond à ces mêmes résultats sans l'erreur potentielle de surestimation

Table 5. Correlation between raw measurements with Spearman's rank correlation coefficient.

Measurement method	Spearman Coefficient (95% CI)
Longest 1D vs Axial 1D	0.977
Longest 1D vs RECIST	0.930
Longest 1D vs 2D	0.965
Longest 1D vs 3D	0.935
Axial 1D vs RECIST	0.915
Axial 1D vs 2D	0.963
Axial 1D vs 3D	0.942
RECIST vs 2D	0,924
RECIST vs 3D	0,898
2D vs 3D	0.990



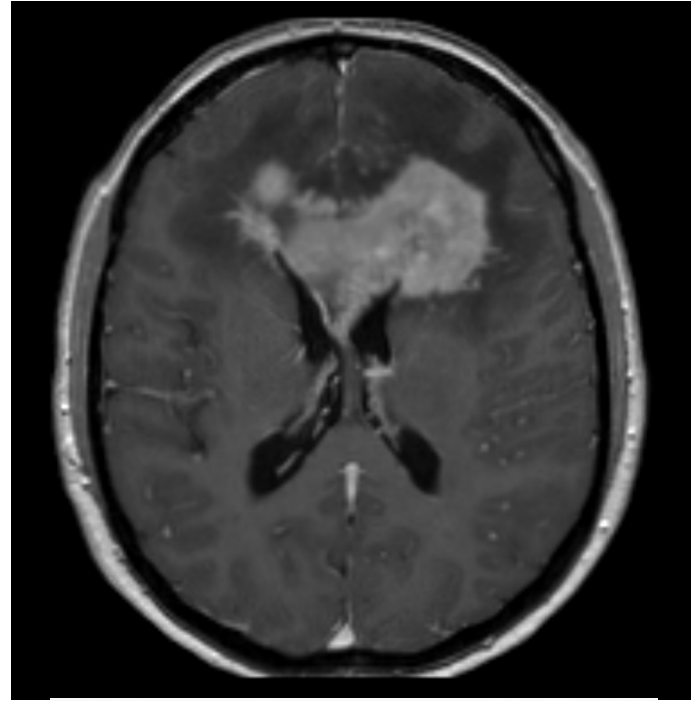
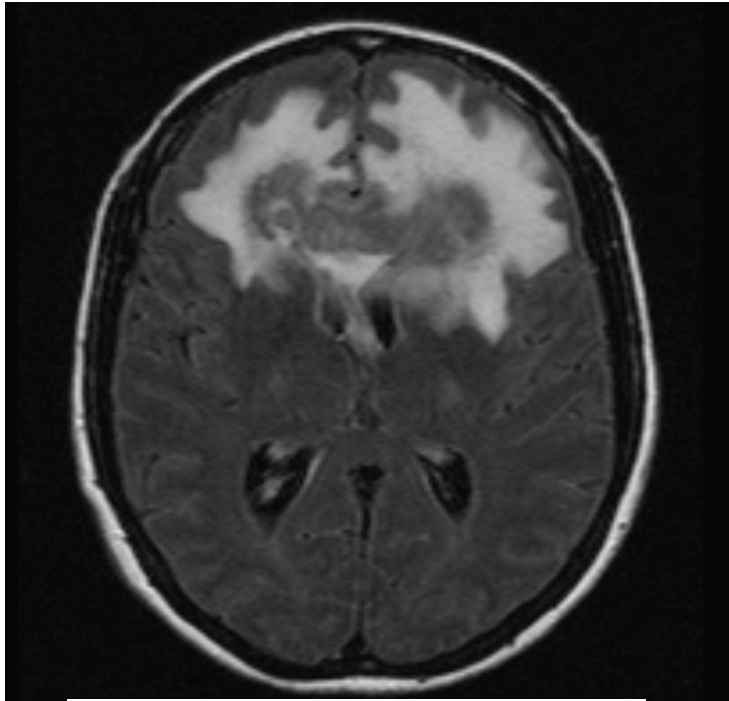
CONCLUSION



CONCLUSION

- Uni- et bidimensionnelles sont toutes deux fiables
 - 2D légèrement $>1D$ pour la corrélation des mesures et classification de la réponse
 - Mesures unidimensionnelles faciles à réalisées et excellente concordance de Longest 1D
 - Nous recommandons l'utilisation de cette méthode.
- Valeur seuil de 20-30% à utiliser pour catégorisation de la réponse

QUESTIONS?



BIBLIOGRAPHIE

- Abrey LE, B. T. (2005). Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.*, pp. 23(22); 5034-5043.
- Aoife McErlean, D. M. (2013). Intra- and Interobserver Variability in CT Measurements in Oncology. *Radiology*, pp. Vol. 269, No. 2.
- Chappell R, M. S. (1998). Dimension in defining tumor response. *J Clin Oncol.*, p. 16(3);1234.
- Chiavazza, C. P. (2018). Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring. *BioMed Research International*, pp. Article ID 3606970, June; 16 pages.
- Eisenhauer EA, T. P. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.*, pp. 45(2); 228-247.
- Galanis E, B. J. (2006). 27. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: measurement by RECIST, two-dimensional, computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumor volume methods. *Neuro Oncol.*, pp. 8(2); 156-165.
- Grommes, C. R. (2018). Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro-Oncology*, p. November 12.
- Hopper KD, K. C. (1996). Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. *AJR Am J Roentgenol*, pp. 167(4):851–854.
- Küker W, N. T. (2005). Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI response criteria revised. *Neuro Oncol.*, pp. 65(2);156-165.

BIBLIOGRAPHIE

- Lin NU, L. E. (2015). Response assessment criteria for brain metastases: Proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.*, pp. 16(6); 270-278.
- Macdonald, D. C. (1990). Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J. Clin. Oncol.*, pp. 8; 1277-1280.
- Miller AB, H. B. (1981). Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, pp. 47:207–14.
- O'Neill BP, D. P. (2013). The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.*, p. 88(12):99.
- Patrick Therasse, S. G. (2000). New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, pp. Volume 92, Issue 3, Pages 205–216.
- Shah GD, K. S. (2006). Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade gliomas. *Neuro Oncol.*, pp. 8(1); 38-46.
- Vendrell JF, F. J. (2018). Double Reading of Outsourced CT/MR Radiology Reports: Retrospective Analysis. *J Patient Saf.*, p. 10.1097.
- Vogelbaum MA, J. S. (2012). Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group. *Neurosurgery.*, pp. 70(1); 234-243.
- WHO. (1979). *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. Geneva: World Health Organization.