



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse de l'impact de la fonction d'entrée artérielle sur la capacité
diagnostique du paramètre K^{trans} dans le cancer de la prostate en
zone périphérique : étude de 3 logiciels**

Présentée et soutenue publiquement le 2 juin 2014 à 16h00
au Pôle Recherche
Par Marc HABERLAY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur LEMAITRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur ERNST

Monsieur le Professeur LECLERC

Monsieur le Docteur PUECH

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur AZAHAF

Tables des matières

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	15
RESUME.....	16
INTRODUCTION	
I. Généralités sur le cancer de la prostate	18
II. Principes de l'imagerie de perfusion T1 après injection en IRM.	20
1. Généralités.....	20
2. Analyse des images : qualitative, semi-quantitative.....	21
3. Principe de l'analyse quantitative	22
4. Différents types de fonction entrée artérielle (AIF)	26
a. AIF individuelle	27
b. AIF « standard » ou dérivée d'un groupe de patients	28
c. AIF par région de référence (RR) avec ou sans identification à l'aveugle	29
MATERIEL et METHODE	
I. Population	32
II. Technique IRM et séquences.....	33
1. Protocole d'acquisition.....	34
2. Etudes histologiques.....	36
3. Analyse des images.....	37
a. LOGICIEL 1	37
b. LOGICIEL 2	42
c. LOGICIEL 3	43
RESULTATS.....	45
DISCUSSION.....	57
CONCLUSION.....	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70

Liste des abréviations

AIF : fonction d'entrée artérielle (de « arterial input function »)

AUC : aire sous la courbe (de « area under the curve »)

B0 : champ magnétique statique

B1 : champ magnétique induit par l'aimant

DCE-MRI : IRM dynamique (de « dynamic contrast enhancement »)

HIFU : High Intensity Focused Ultrasound

K^{trans} : coefficient de transfert transmembranaire

Kep : constante de vitesse des échanges entre l'espace extracellulaire et le plasma

ICC : coefficient de corrélation interclasse

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMmp : imagerie par résonance magnétique multiparamétrique

PdC : produit de contraste

PSA : Prostat Specific Antigen

T1 : temps de relaxation longitudinale

T2 : temps de relaxation transversale

TE : temps d'écho

TR : temps de répétition

ROC : Receiver Operating Characteristic

ROI : région d'intérêt (de « region of interest »)

Ve : volume d'extraction du secteur extracellulaire

Vp : volume plasmatique

Résumé

Contexte

L'IRM multiparamétrique (IRMmp) est une technique de choix dans la détection du cancer de la prostate. Les séquences dynamiques pondérées T1 après injection de chélates de gadolinium permettent par le biais de l'analyse quantitative, de calculer des paramètres pharmacocinétiques tel que K^{trans} (coefficient de transfert volumique). La détermination de la fonction d'entrée artérielle (AIF) est une étape clef dans le processus de quantification. Notre objectif est d'étudier l'impact de différentes AIF (manuelle [M], standard de Weinmann [W] ou de Fritz-Hansen [FH]) à travers 3 logiciels de post-traitement, sur les capacités diagnostiques du paramètre K^{trans} dans le cancer prostatique.

Matériel et méthode

38 patients avec un cancer de prostate ont été inclus rétrospectivement. Chaque patient a bénéficié d'une IRMmp avec une séquence dynamique en écho de gradient T1 après injection et d'une prostatectomie radicale avec une carte histomorphométrique.

38 cancers et 38 zones saines de la zone périphérique ont été sélectionnés par un urologue expérimenté. L'analyse quantitative a été réalisée avec 3 AIF différentes (M, W et FH) et deux modèles (Tofts et Tofts modifié). Pour chaque couple AIF-modèle, les valeurs en zone tumorale du paramètre K^{trans} ont été comparées à celles en zone saine permettant de reconstruire des courbes ROC. Les données ont été post-traitées dans 3 logiciels (L1, L2 et L3).

Résultats et conclusion

Le paramètre K^{trans} est significativement plus élevé dans le cancer par rapport au tissu sain. L'AIF de Weinmann est celle qui permet au paramètre K^{trans} de mieux discriminer le cancer prostatique en zone périphérique et ceci, quelque soit le modèle pharmacocinétique et le logiciel utilisés avec une sensibilité $> 0,80$ selon les courbes ROC. Il existe une importante variabilité inter-logicielle des valeurs du paramètre K^{trans} .

Introduction

I. Généralités sur le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le 2^e cancer diagnostiqué et la 6^e cause de décès chez les hommes dans le monde (1, 2). Le dépistage du cancer de la prostate reste problématique et débattu ; il repose actuellement sur le couple toucher rectal et dosage du PSA. Il est réalisé chez une population cible après information des avantages et inconvénients du dépistage. En effet, les patients doivent être prévenus de l'objectif principal du dépistage qui est de diagnostiquer des cancers agressifs nécessitant un traitement, mais qu'il existe une probabilité non négligeable que des lésions pré néoplasiques ou suspectes peuvent être découvertes amenant à l'abstention thérapeutique et à une surveillance active.

Le toucher rectal a une faible sensibilité, une spécificité moyenne et souffre d'une grande variabilité inter observateur (3). Il existe un nombre important de biopsies négatives chez des patients ayant un taux augmenté de PSA (4). Néanmoins, plusieurs études ont montré le gain de survie chez les patients dépistés par rapport aux patients non dépistés (5).

Le diagnostic de certitude est histologique après analyse des biopsies qui sont classiquement réalisées sous échographie par voie transrectale (6). Douze carottes sont prélevées systématiquement en ciblant la partie médiane et latérale, de la base, la partie moyenne et l'apex de la zone périphérique et ce, de façon bilatérale. Des biopsies dirigées peuvent être réalisées en ciblant une zone suspecte au toucher rectal ou en imagerie. Il est recommandé de réaliser des biopsies chez les hommes de 50 à 70 ans qui ont un toucher rectal suspect ou un taux de PSA supérieur à 3

ng/ml (4). D'autres variables doivent être prises en compte dans le choix de réaliser ou non des biopsies : histoire familiale de cancer de la prostate au premier degré, ethnicité, âge, cinétique du PSA, état de santé et désir du patient. La sensibilité diagnostique des biopsies prostatiques est estimée entre 39 et 52 % lorsqu'elles sont réalisées de façon systématique avec une valeur prédictive positive oscillant entre 83 et 100 %. (7) Cette sensibilité diagnostique varie de 35 à 96 % lorsque les biopsies sont dirigées par une anomalie échographique (7).

Même si actuellement, elle n'est pas réalisée de façon systématique, l'IRM prostatique multiparamétrique a pris un rôle de plus en plus important ces dernières années dans le diagnostic de cancer de prostate (entre 38% et 59% de détection tumorale) (8) ainsi que dans l'aide à la biopsie (6, 9, 10) notamment grâce à l'émergence de nouvelles séquences et à la combinaison des informations que chacune d'entre elles apporte. C'est une technique validée, supérieure au couple toucher rectal et dosage du PSA pour la détection tumorale et pour guider les biopsies lorsque les prélèvements écho guidés reviennent négatifs (9, 11).

Elle est basée sur la réalisation de séquences anatomiques pondérées en T2, de séquences fonctionnelles de diffusion, de séquences de perfusion pondérées en T1 et éventuellement de spectroscopie (11).

Les séquences spin écho T2 dites « anatomiques » sont indispensables pour détecter, dénombrer et caractériser les lésions suspectes où elles apparaissent en hyposignal par rapport au tissu sain qui lui apparaît en hypersignal (12). Elles permettent également d'évaluer l'atteinte extra-prostatique et des vésicules séminales (10, 11, 13, 14). Il a été démontré que la sensibilité et la spécificité des séquences en pondération T2 et T1 combinées s'élèvent à environ 77% dans le staging du cancer de la prostate. Mais le principal problème de cette séquence reste sa faible spécificité notamment à la discrimination des lésions bénignes de la

prostate (prostatite)(15).

Les séquences en pondération diffusion (DWI) ont considérablement augmenté la capacité de détection du cancer dans la zone périphérique (15), surtout en utilisant différentes valeurs de b, notamment à 3T avec une valeur de b à 1500 s/mm² procurant un meilleur rapport signal/bruit (16). Les séquences dynamiques pondérées en T1 après injection de produit de contraste (PdC) ont également amélioré la détection et la caractérisation des lésions suspectes de la zone périphérique notamment lorsqu'elles sont associées à la diffusion et à l'imagerie T2.

DeLongchamps (17) a montré que la détection du cancer en zone périphérique est supérieure en combinant les séquences en pondération T2, diffusion et les dynamiques par rapport à T2 + diffusion uniquement ou T2 seule.

Il a été également démontré que l'IRM prostatique, à 3T, utilisant le paramètre pharmacocinétique K^{trans} a une spécificité supérieure à la séquence en pondération T2 seule pour la caractérisation du cancer de la zone périphérique (18).

Au finale, l'IRMmp est un outil intéressant permettant la détection, la caractérisation, le dénombrement des lésions suspectes de la zone périphérique (15, 19), puis l'évaluation du grade et la classification TNM (6) et enfin le suivi pendant et après traitement notamment conservateur basé sur les thérapies focales et mini invasives (HIFU)(13, 15).

II. Principes de l'imagerie de perfusion T1 après injection en IRM

1. Généralités

L'imagerie de perfusion en pondération T1, en IRM, appelée dans la littérature anglo-saxonne DCE-MRI pour Dynamic Contrast Enhanced-MRI, permet par l'étude de la cinétique du rehaussement tissulaire de caractériser la microcirculation tissulaire ou angiogenèse dont les modifications précéderaient les changements morphologiques dans certaines pathologies telles que le cancer, l'ischémie ou l'inflammation (20). En effet, l'angiogenèse est une étape clef dans de nombreux processus tumoraux et leur dissémination. C'est un processus physiologique qui est impliqué dans la croissance embryonnaire ou la cicatrisation tissulaire. Il est régulé par une balance entre facteurs pro et anti-angiogéniques, mais dans certaines conditions il devient incontrôlable et est responsable d'une prolifération anarchique des néo-vaisseaux de moindre qualité (perméabilité augmentée, perfusion hétérogène et inefficace). Dans le cancer, l'hypoxie et l'acidose favorisent la libération de facteurs pro-angiogéniques permettant aux néo-vaisseaux d'apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à la croissance tumorale.

Le principe de toute imagerie dynamique est d'acquérir de façon répétée et le plus rapidement possible, le volume d'un organe cible, avant, pendant et après injection intraveineuse d'un produit de contraste (PdC). La cinétique du PdC dans le tissu peut ainsi être représentée par une courbe temporelle du signal, en récupérant l'intensité du signal pour un même voxel ou une même région d'intérêt, (ROI - Region Of Interest) dans les différents volumes acquis dans le temps.

L'hypothèse qui motive la réalisation de ce type d'imagerie dite de « perfusion » et qu'il existe une différence entre la vascularisation d'un tissu normal et celle d'un tissu tumoral induite par la néo angiogenèse qui accompagne de nombreux processus de cancérogénèse.

2. Analyse des images : qualitative, semi-quantitative, quantitative

L'analyse des images acquises peut s'envisager de différentes façons : soit en analysant visuellement les images soit en étudiant les courbes de rehaussement. Dans le premier cas, la méthode visuelle, recherche une asymétrie de prise de contraste, plus intense et plus précoce dans la tumeur que dans la glande adjacente. C'est une méthode répandue et rapide, elle ne nécessite aucun post traitement. Elle est subjective et peu reproductible chez un opérateur peu expérimenté et est la méthode la moins sensible pour la détection et la caractérisation des lésions de la zone périphérique même chez un lecteur expérimenté (21). Malgré cela elle reste la méthode recommandée selon un groupe d'experts (11).

Dans le second cas, il existe trois manières distinctes d'interpréter les courbes de rehaussement.

La première est qualitative et se base sur la forme de la courbe. Trois types de courbes sont habituellement décrits : la courbe de type 1 avec un rehaussement progressif et constant évocatrice de bénignité ; celle de type 3 avec un rehaussement rapide et un lavage évoquant la malignité ; celle de type 2 avec un rehaussement en plateau de risque intermédiaire(22).

La méthode « semi quantitative », étudie les paramètres des courbes de rehaussement, tels que la pente du rehaussement (wash-in), le temps au pic, la

hauteur du rehaussement ou intensité de signal, l'aire sous la courbe des x premières secondes ou encore le lavage tardif (wash-out). L'analyse semi-quantitative des courbes peut être aidée par un logiciel de post-traitement qui permet une meilleure objectivité et une quantification de ces paramètres (23). Cette technique est reproductible, mais dépendante du paramètre étudié (24). Son utilisation en routine clinique reste incertaine selon les recommandations (11), mais de nombreuses études ont montré son utilité pour la caractérisation des lésions suspectes avec une meilleure sensibilité et spécificité que l'analyse visuelle (21).

La troisième méthode d'analyse des courbes est l'analyse dite « quantitative ». Elle est la plus complexe et permet de calculer des paramètres chiffrés reflétant la « physiologie » tissulaire. Leur utilisation en routine clinique n'est pas recommandée à l'heure actuelle (11). Comparativement à l'analyse semi-quantitative, elle n'a pas montré sa supériorité en termes de sensibilité et spécificité de détection des lésions tumorales (21). Ces paramètres calculés ont néanmoins un grand potentiel en oncologie, où ils peuvent servir de marqueur pronostique, de suivi, de réponse thérapeutique ou même d'élément permettant de caractériser les lésions et leur agressivité (25, 26).

3. Principe de l'analyse quantitative

Le principe général de l'analyse quantitative est d'appliquer aux courbes de concentration du PdC un modèle pharmacocinétique modélisant la distribution du PdC dans les différents espaces d'un tissu. Les PdC paramagnétiques de petit poids moléculaire sont capables de traverser la paroi capillaire et sont dits diffusibles. L'étude de leur cinétique permet de calculer des paramètres pharmacocinétiques reflétant la perfusion tissulaire et la perméabilité capillaire. Les PdC dit

macromoléculaires ne passant pas la paroi capillaire restent dans le secteur vasculaire et l'étude de leur cinétique ne permet de calculer que des paramètres de perfusion tissulaire. Après injection intra veineuse d'un produit de contraste paramagnétique de bas poids moléculaire, celui-ci se dirige vers la pompe cardiaque, se mêle au plasma, puis est envoyé à l'ensemble des organes par le réseau vasculaire. Il arrive aux organes par le réseau capillaire artériel, une partie diffuse dans le tissu grâce au gradient de concentration transmembranaire, l'autre partie s'évacue par drainage veineux.

Ces échanges transmembranaires peuvent être modélisés par des systèmes d'équations de flux, définissant un modèle pharmacocinétique. Ainsi, en appliquant un de ces modèles (Modèle de Tofts (27), Hoffman (28), Brix, St Lawrence & Lee (29)) aux courbes de concentration, il est possible de mesurer certains paramètres caractérisant les échanges. Le paramètre le plus utilisé dans la littérature et recommandé en oncologie, notamment dans les études d'évaluation de nouvelles thérapies anti-angiogéniques, est le paramètre K^{trans} , qui est une constante de transfert du PdC du plasma vers l'espace extravasculaire extracellulaire (EES). Il reflète à la fois la perméabilité capillaire P , la surface d'échange S et le flux plasmatique F_p .

Le processus de quantification en IRM de perfusion T1 nécessite plusieurs étapes, et pour chacune d'elles de nombreuses méthodes existent (Figure 1):

- la première est de calculer la valeur initiale du T1 (T_{10}) de chaque voxel de l'image ;
- la seconde est de transformer les courbes de rehaussement de signal en courbes de concentration de PdC, car, à l'opposée de la perfusion en scanner (relation de proportionnalité entre densité et concentration du produit de

contraste iodé), la relation entre l'intensité de signal et la concentration n'est pas linéaire ;

- la troisième est de mesurer la concentration du PdC dans un vaisseau alimentant le tissu, ce qui correspond à déterminer la fonction d'entrée artérielle ou AIF (arterial input function) ;
- et enfin d'appliquer un modèle pharmacocinétique capable de décrire les échanges tissulaires.

Les résultats ne peuvent être interprétés à ce jour que de façon relative, compte tenu de la grande variabilité des mesures obtenues dont la cause principale est le manque de standardisation dans l'acquisition des données et dans leur post traitement (30). Pour harmoniser les pratiques et tenter de diminuer la variabilité des paramètres (entre les centres dans le suivi du patient et entre les logiciels) des recommandations ont été émises par un groupe d'experts tant sur la réalisation des séquences dynamiques que sur le post-traitement des données (31, 32).

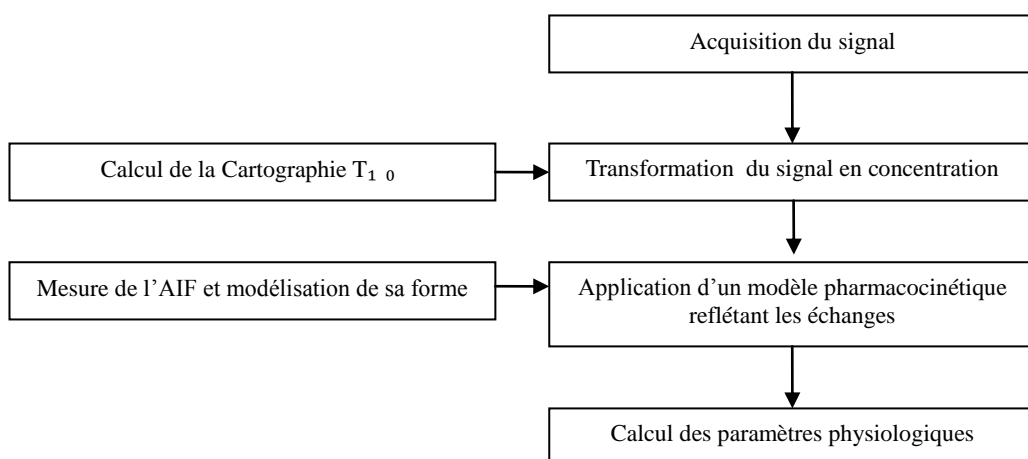


Figure 1 : différentes étapes du processus de quantification en DCE-IRM.

Pour l'acquisition, ces recommandations préconisent d'utiliser des séquences 3D en écho de gradient T1 avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle (SGRE – Spoiled Gradient Recalled Echo) ou un équivalent avec une résolution temporelle inférieure à 10 secondes. L'imagerie parallèle et les schémas de préparation d'impulsion sont à éviter car elles font souvent appel à une technologie propre aux constructeurs qui nécessitent une évaluation avant utilisation. Ces séquences 3D SGRE ont l'avantage d'être rapides, de couvrir un champ large et de donner de bonnes informations morphologiques. Il est conseillé d'inclure dans le champ de vue un vaisseau de bon calibre permettant de mesurer l'AIF.

La méthode de cartographie T_1 qui donne le meilleur compromis entre le temps d'acquisition et l'exactitude de calcul du T_{10} est la méthode basée sur les angles de bascule variables. Néanmoins, cette méthode est sensible aux inhomogénéités du champ B_1 , qui induisent de petites variations de l'angle de bascule, qui se traduisent par des erreurs de calcul du T_{10} et de la concentration du produit de contraste et par de larges erreurs dans le calcul final des paramètres pharmacocinétiques (33). Le calcul du champ B_0 permet de corriger les cartographies T_{10} et de diminuer l'erreur de calcul des paramètres pharmacocinétiques (34).

Deux méthodes permettent de calculer rapidement les courbes de concentration :

- la première est d'utiliser l'équation exprimant l'intensité du signal en fonction du T_{10} (calculé au préalable), de la concentration du PdC et de nombreux autres paramètres (angle de bascule, temps d'écho, temps de relaxation, relaxivité du PdC) ;
- la seconde est de convertir le signal avec un tableau de correspondance construit à partir d'un fantôme contenant des échantillons de liquide de concentration croissante en PdC.

Les modèles recommandés actuellement sont ceux de Tofts et Tofts modifié. Ces modèles simples s'ajustent aux données à faible résolution temporelle. De plus, ils ont été largement étudiés permettant de déterminer à quoi correspond physiologiquement le paramètre K^{trans} .

La détermination de la fonction d'entrée artérielle est une étape importante dans le processus de quantification. Elle est définie par la concentration artérielle totale du PdC (C_{a-tot}) dans le vaisseau alimentant le tissu ou l'organe cible (20, 35). L'AIF est une représentation de l'hémodynamique du patient dépendant de la fonction cardiaque, de la fonction rénale et de l'état du réseau circulatoire (1). Elle permet de calculer la concentration plasmatique du PdC (C_p) dans les capillaires tissulaires, qui est indispensable au calcul des paramètres pharmacocinétiques. Comme, C_p ne peut être mesurée sur une image, celle-ci est souvent considérée comme égale à la concentration artérielle plasmatique dans un gros vaisseau (C_{a-p}), qui elle-même est égale à l'AIF (C_{a-tot}) divisée par $1 - Hct$, où Hct est l'hématocrite du patient.

4. Différents types de fonction d'entrée artérielle (AIF)

On peut déterminer l'AIF de plusieurs façons. L'approche pragmatique consiste à dire que si un vaisseau est visible sur l'image (artère iliaque externe - AIE), il est recommandé de mesurer l'AIF individuelle du patient directement à partir de ce vaisseau. Si aucun vaisseau n'est visible, l'approche par région de référence (muscle obturateur par exemple) est une technique acceptable et permet de déterminer une AIF individuelle « indirecte ». Sinon, une AIF « standard » issue de la littérature, mesurée dans un groupe de patient peut également être utilisée.

a. AIF individuelle

La mesure individuelle « directe » de l'AIF, consiste le plus souvent à échantillonner manuellement, automatiquement ou semi automatiquement le signal dans l'artère iliaque externe (car c'est souvent le seul vaisseau de bon calibre visible) et à le transformer en une courbe de concentration. La mesure peut donc se faire manuellement, en dessinant une ROI dans l'artère iliaque externe. C'est une méthode simple qui permet de diminuer la variabilité inter et intra patient (36, 37) par rapport à une AIF issue de la littérature mais qui introduit une variabilité inter observateur (forme, taille et positionnement de la ROI) (1). La mesure peut aussi être aidée par des logiciels de détection automatisés ou semi automatisés de l'AIF permettant de sélectionner l'ensemble des voxels vasculaires utiles dans le volume. Ce type de technique permet de diminuer la variabilité inter observateur comparativement à la mesure manuelle. L'idéal pour les mesures individuelles « directes » est que le vaisseau soit de calibre suffisant et au plus proche de la cible à étudier. En pratique, seule l'artère iliaque externe est visible en IRMmp prostatique. L'artère obturatrice est parfois visible surtout à 3T, mais sa petite taille rend une mesure manuelle difficile.

Pour améliorer la mesure individuelle directe de l'AIF dans une artère, le protocole d'injection et la séquence d'acquisition doivent être optimisés. Une injection en bolus est le plus souvent nécessaire. Une étude a montré que pour avoir une erreur de moins de 10% sur les paramètres pharmacocinétiques, l'AIF doit être échantillonnée toutes les secondes (38). Néanmoins, il est possible de réduire la vitesse d'injection du bolus afin de l'adapter à la résolution temporelle de la séquence. En effet, une vitesse d'injection moins rapide permet d'avoir un pic plus étalé, qui sera mieux échantillonné à basse résolution temporelle.

La mesure directe du signal dans un vaisseau en DCE-MRI reste un vrai challenge à cause des nombreux artéfacts dégradant les courbes de rehaussement et le calcul de la concentration : mauvais rapport signal sur bruit et inhomogénéité du champ B_1 en périphérie du champ de vue (l'AIF est située dans les quadrants supéro-externes), effet de flux, effet $T2^*$, volume partiel, saturation du signal.(39, 40)

Pour surmonter ces artéfacts, certains auteurs ont mis en place des séquences « dédiées AIF » dites de pré-bolus, en 2D à haute résolution temporelle, avec une faible injection de PdC (1/10 de la dose habituelle), permettant de mesurer plus précisément l'AIF et d'améliorer la quantification des paramètres (41). Le problème de ces méthodes est l'injection biphasique de PdC (1/10 de la dose pour le pré-bolus et 9/10 pour le bolus), qui fausse l'estimation des paramètres puisque le tissu est déjà imprégné de chélates de gadolinium.

b. AIF « standard » ou dérivée d'un groupe de patients

Lorsque les premiers modèles cinétiques ont été appliqués en imagerie dynamique cérébrale, l'AIF n'était pas mesurable directement de façon fiable. L'AIF la plus utilisée était celle de Weinmann et al. (42) de forme bi exponentielle décroissante, calculée à partir de 20 sujets sains à l'aide de prélèvements au niveau de l'artère radiale. Cette moyenne des AIF individuelles d'un groupe de patients sains, peut ensuite être utilisable chez tous les patients. L'avantage est sa simplicité, l'absence de mesure d'une AIF et une diminution de la variabilité inter observateur. Néanmoins, celle-ci n'est pas le reflet de l'état hémodynamique du patient et introduit de larges erreurs dans le calcul des paramètres pharmacocinétiques.

D'autres AIF dérivées d'un groupe de patients ont également été décrites, telle que celle de Fritz-Hansen et al. (43) calculée dans l'aorte abdominale de patients atteints de cancers abdominaux. Celle de Parker et al. (44) moyennée à partir des AIF mesurées dans l'aorte abdominale et les artères iliaques, prenant une forme gaussienne puis exponentielle.

c. AIF par région de référence (RR) avec ou sans identification à l'aveugle

Les méthodes de régions de référence ont été développées pour permettre de mesurer une AIF individuelle mais de façon indirecte. Il s'agit de déterminer l'AIF non pas à partir du signal vasculaire mais à partir d'un tissu de référence, un muscle adjacent au un tissu étudié par exemple, en supposant que les paramètres pharmacocinétiques de ce tissu soient connus (45). Lors du processus de quantification, le modèle pharmacocinétique est appliqué aux courbes de concentration du PdC de la RR avec des paramètres pharmacocinétiques connus permettant de déterminer la seule inconnue qu'est l'AIF de la région de référence. Cette AIF RR est ensuite intégrée dans le processus de quantification du tissu d'intérêt pour calculer les paramètres pharmacocinétiques. Des méthodes plus robustes avec deux ou trois régions de référence existent (46). C'est une méthode avec un bon rapport signal/bruit quand le tissu de référence est homogène. Mais les hypothèses de base restent erronées. En effet, il est considéré que le tissu d'intérêt et le tissu de référence répondent au même modèle et qu'ils ont la même AIF. De plus, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la RR sont issues de la littérature et peuvent ne correspondre en rien à celles du tissu référent du patient.

D'autres méthodes utilisant des algorithmes d'estimation à l'aveugle basés sur

l'approche des régions de référence existent et permettent à la fois de calculer les paramètres pharmacocinétiques du tissu d'intérêt et son AIF, sans les hypothèses sus citées.

En DCE-MRI prostatique, l'AIF a un impact capital sur le calcul des paramètres pharmacocinétiques. Nous avons pu voir précédemment qu'il existait de nombreuses méthodes de détermination de l'AIF et que pour chacune de ces méthodes des variantes existent modifiant l'exactitude de calcul des paramètres pharmacocinétiques. Par exemple, pour une mesure directe manuelle, la taille et la forme de la ROI peuvent changer, de la même façon le modèle choisi pour ajuster (« fitter ») l'AIF peut prendre différentes formes : bi exponentielle, gaussien-exponentielle... Un autre exemple illustré dans l'étude de Federov et al (1) montre que différentes méthodes de mesure automatisée de l'AIF amènent à des différences significatives entre les paramètres pharmacocinétiques.

Il semblerait qu'une AIF individuelle permettrait de diminuer la variabilité inter patient et la variation intra patient lors de mesures successives (36). Néanmoins, une mesure « directe » et fiable de l'AIF à partir d'un vaisseau reste problématique en raison des multiples artéfacts (47). Quant à l'AIF issue d'un groupe de patients, elle introduit des erreurs systématiques dans le calcul des paramètres pharmacocinétiques (48), avec une concordance moyenne à bonne des paramètres pharmacocinétiques entre une AIF individuelle manuelle et la moyenne des AIF individuelles dans le groupe(49). Par ailleurs, avec une résolution temporelle limitée (10 secondes) il a été montré qu'il n'y avait pas de différence significative sur l'impact diagnostique du paramètre K^{trans} dans le cancer de la prostate entre une AIF manuelle, l'AIF bi exponentielle de Weinmann et l'AIF gaussienne-exponentielle de Parker (37), témoignant par ailleurs d'une bonne concordance des paramètres obtenus avec ces différentes AIF.

Le choix de l'AIF reste donc problématique lorsque plusieurs méthodes sont disponibles. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'impact sur les capacités diagnostiques du paramètre K^{trans} dans le cancer de la prostate de la zone périphérique obtenu avec les différentes AIF disponibles sur la plupart des logiciels de post-traitement, à savoir une AIF manuelle individuelle mesurée avec une seule ROI dans un gros vaisseau, l'AIF bi exponentielle de Weinmann (42) et celle de Fritz-Hansen (43). Nous avons voulu également étudier l'impact du choix du modèle pharmacocinétique (entre celui de Tofts et celui de Tofts modifié) sur le paramètre K^{trans} et évaluer la reproductibilité des résultats entre différents logiciels de post-traitement.

Matériel et méthode

I. Population

38 patients ayant un cancer de la prostate (âge médian 64 ans, min 50 ; max 74) ont été inclus dans cette étude rétrospective. Chaque patient a bénéficié d'une IRM multiparamétrique réalisée avec un protocole standardisé avant ponction-biopsie prostatique (pour éviter les remaniements hémorragiques) entre le 17/01/2008 et le 10/03/2010 et d'une prostatectomie radicale avec une carte de reconstruction histomorphométrique selon le protocole de Stanford.

Les biopsies prostatiques ont toujours été réalisées après analyse de l'IRMmp, pour pouvoir orienter des prélèvements dirigés. Dans le cas où les biopsies ont été réalisées par l'urologue, une information claire sur l'analyse de l'IRM lui était fournie avant les ponctions. Le protocole de ponction biopsie est standardisé, elles ont été réalisées par voie transrectale sous guidage échographique(ATL Philips), à l'aide d'une sonde de moyenne fréquence (7,5Mhz) et d'une aiguille 18 Gauges (Bard Urological, Covington, Georgia), après anesthésie locale à la Lidocaïne (entre 10 et 20mL de Lidocaïne 1%). 12 biopsies systématisées ont été réalisées, six de chaque côté, sur trois niveaux : en base, au milieu et à l'apex, ainsi que deux par niveau : une en médial et une en latéral. Des biopsies complémentaires ont été réalisées si une zone suspecte était repérée en IRM. Le matériel tissulaire était adressé rapidement au laboratoire d'anatomopathologie du CHRU de Lille (50).

Une cartographie lésionnelle morphométrique était réalisée chez tous les patients inclus à partir de la pièce de prostatectomie radicale.

38 lésions cancéreuses de la zone périphérique ont été sélectionnées par un uroradiologue expert. Seules les lésions de plus de 0,5 cc étaient retenues, volume correspondant au seuil de détectabilité en IRM prostatique morphologique classique. Après recalage visuel entre les cartes histomorphométriques et l'imagerie (T2, Diffusion et dynamique), le radiologue détermine pour chaque patient, deux ROI de même taille; l'une sur la zone tumorale (en respectant la forme et la taille de la lésion sur l'histologie) et l'autre en zone saine, soit sur la séquence T2 morphologique axiale ou sur la séquence dynamique en EGT1. Pour chaque patient, les ROI sont enregistrées dans le même fichier de type « xml » afin de permettre la stricte reproductibilité des mesures sur les cartes paramétriques entre les différentes méthodes de calcul et les différents logiciels. Le radiologue enregistre également dans ce même fichier une ROI vasculaire en 2D de forme ronde qui sert de ROI pour l'AIF manuelle pour les logiciels 1 et 2. Celles-ci sont dessinées dans l'artère iliaque externe droite ou gauche, en privilégiant les coupes centrales du volume pour éviter les effets de flux.

II. Technique IRM et séquences

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM avant les biopsies pour éviter les remaniements hémorragiques qui peuvent gêner l'interprétation. Les IRM ont été réalisées à 1,5 Tesla (Intera Philips, Philips, Best, Netherlands) chez des patients en décubitus dorsal, avec une antenne cardiaque à 5 canaux (Syn-cardia ccoil, Philips, Best, Pays Bas).

1. Protocole d'acquisition (50) :

Les premières séquences réalisées, à but morphologique, étaient des séquences T2 TSE (turbo spin écho), dans le plan axial perpendiculaire à l'axe postérieur de la prostate, et dans le plan coronal parallèle à cet axe.

Des séquences en pondération T2 BFFE (balanced fast field echo) ont été réalisées en coupe axiale couvrant tout l'abdomen et le pelvis à la recherche d'adénopathie.

Des séquences de diffusion (DW) ont été réalisées en coupe axiale, dans le même plan que celles en T2 TSE, à b0 et b1000, avec reconstruction de la cartographie ADC.

Afin de pouvoir calculer une cartographie T₁, trois séquences en écho de gradient T1 ont été réalisées avec 3 angles de bascule différents : 5°, 10° et 17°.

Puis des séquences dynamiques en écho de gradient T1, avant, pendant et après injection intra veineuse, d'un bolus de DTPA-Gd (Dotarem, Guerbet, Roissy, France) à 2mL/s, suivi d'un bolus de sérum salé à 2mL/s ont été réalisées.

Le produit est injecté dans une veine brachiale droite, à l'aide d'un injecteur automatique (Spectris SHS 200, Medrad, Indianola, IA).

Une ampoule de glucagon est injectée pour réduire la contractilité du rectum et diminuer les artéfacts de mouvements.

Les paramètres des séquences ont été résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres des séquences utilisées

Paramètres \ séquences	Dynamique T1	Base de la Cartographie T1	T2 axial	T2 coronal	Diffusion
type	Echo de gradient T1	Echo de gradient T1	Turbo spin écho	Turbo spin écho	b0 et b1000
Temps d'écho TE (ms)	4,2	4,2	110	110	68
Temps de répétition TR/TI (ms)	8,9	8,9	1832	1603	7091 /180
Epaisseur de coupe (mm)	8mm	8mm	4mm	4mm	4mm
Espace inter coupe (mm)	4mm	4mm	4mm	4mm	4mm
Champ de vue (mm)	160*160mm	160*160mm	160*160mm	160*160mm	425*425mm
Matrice d'acquisition	128 * 122	128 * 122	232 * 189	232 * 189	
Matrice de reconstruction	256 * 256	256 * 256	512 * 512	512 * 512	256 * 256
RS (mm)	0,6*0,6*8mm	0,6*0,6*8mm	0,3*0,3*4mm	0,3*0,3*4mm	1,6*1,6*4mm
RT (s)	15s				
Angle de bascule (°)	10° ou 17°	3°, 10° et 17°	90°	90°	90°

Le repérage des lésions sur l'IRM se faisait sur les séquences morphologiques pondérées en T2 et les séquences dynamiques. Parfois, lorsque la lésion était difficilement identifiée, nous nous aidions de la séquence pondérée en diffusion.

2. Etudes histologiques (50)

Une cartographie de reconstruction histologique était réalisée selon le protocole de Stanford (51). Les pièces de prostatectomie ont été ancrées en surface avec une couleur différente pour chaque côté, puis fixées dans le formol. Pour qu'il y ait un maximum de concordance avec les coupes d'IRM, les coupes histologiques ont été faites perpendiculairement à la face postérieure de la prostate (correspondant à l'axe postérieur de repérage pour la réalisation des coupes axiales en IRM). La pièce reposant sur la table sur sa face dorsale était sectionnée, perpendiculairement au plan de la table, tout les 3 mm puis incluse dans des méga cassettes. Des lames histologiques étaient ensuite préparées avec une coloration standard à l'HES. L'urètre, les canaux éjaculateurs, les limites de la glande et de l'anatomie zonale ainsi que les limites de chaque cancer étaient tracées sous microscope directement sur les lames. La carte était ensuite reportée sur un papier calque. L'analyse morphométrique consistait ensuite à déterminer les foyers tumoraux appartenant au même cancer (même localisation zonale sur des coupes successives ou séparés par moins de 3 mm sur une même coupe) et la localisation zonale de chaque cancer. Un cancer était considéré comme originaire d'une zone histologique si plus de 70% de sa surface était localisée dans cette zone. Une mesure des surfaces de chaque cancer était réalisée à l'aide du logiciel Image J 1.38e. Le volume de chaque cancer était ensuite calculé en multipliant la somme des aires mesurées par l'épaisseur de coupe entre chaque lame (3 mm) et un facteur de correction de 1,5 correspondant à

la rétraction des tissus après fixation.

3. Analyse des images :

Les images ont été analysées et post-traitées avec trois logiciels différents :

- le logiciel numéro 1, développé par le laboratoire de l'INSERM section 703 sous C++ Borland
- le logiciel numéro 2, développé par Osirix, utilisant le plugin DCE Tool (Osirix, v.5.8.5, 32 bits, Pixemo SARL, Suisse, utilisant le plugin DCE Tool version 2)
- le logiciel numéro 3, développé par Philips, utilisant l'interface Intellispace Portal à l'aide du module MR permeability (Philips, Best, Netherlands).

a. LOGICIEL 1

Les cartes T1, nécessaires à la transformation du signal en concentration, étaient calculées à l'aide de la méthode des 3 angles de bascule (5, 10 et 17°) issus de 3 séquences en écho de gradient T1, sans correction des erreurs de champ B1. Pour chaque patient, la carte T1 est enregistrée pour fin de pouvoir servir lors des autres processus de quantification.

L'AIF manuelle est mesurée en important la région d'intérêt de forme ronde (ROI) enregistrée par le radiologue expert dans un gros vaisseau du champ de vue (artère iliaque externe droite ou gauche). Le vaisseau était choisi le plus souvent sur l'une des coupes centrales, là où le vaisseau était le plus perpendiculaire au plan de coupe pour éviter les effets de flux. Cette ROI vasculaire était enregistrée au format

« xml » de façon à pouvoir les réutiliser pour les autres logiciels. Le point d'initialisation utilisé pour le l'ajustement bi-exponentiel (« fitting ») était le pic de la courbe. Il n'y avait pas de traitement particulier de l'image, pas de filtre du signal, pas de prise en compte de l'effet T2* ou du volume partiel.

Deux AIF de forme bi exponentielle issues de la littérature étaient également disponibles : l'AIF de Weinmann (42) et l'AIF de Fritz-Hansen (43). Leur application nécessitait de sélectionner par un clic le vaisseau dans la coupe afin de repérer le pic vasculaire qui servait de début pour l'application des AIF.

De ces différentes mesures et détermination d'AIF, nous récupérons des courbes d'intensité de signal en fonction du temps $S(t)$, qu'il fallait ensuite transformer en courbe de concentration $C(t)$. Le logiciel calculait par la méthode de dichotomie les courbes de concentration du PdC à partir des courbes de signal en utilisant la relation non linéaire dédiée aux séquences 3D SGRE qui exprime le signal en fonction du multiples paramètres dont le temps de relaxation longitudinale T1 (équation 1) et la relation considérée comme linéaire reliant le T1 et la concentration du produit de contraste (équation 2):

Equation 1
$$S = m * \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos(\alpha) * e^{-TR/T_1}}$$

Equation 2
$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10c}} + r_1 Ct$$

Avec $m = g * \rho * e^{(-\frac{TE}{T_2^*})}$

Où g est le gain du système, ρ la densité protonique, TE le temps d'écho, TR le temps de répétition, α l'angle de bascule, T_1 et T_2^* les temps de relaxation

longitudinale et transversale.

Où r^1 représentent la relaxivité longitudinale liée au produit de contraste, C_t la concentration tissulaire du DTPA-Gd au temps t , T_{10} le temps de relaxation longitudinale avant injection du produit de contraste c'est-à-dire à $t=0$

Les courbes de signal $S(t)$ étaient d'abord transformées en courbes de rehaussement $E(t)$.

$$\text{Réhaussement } E(t) = \frac{S(t) - S(0)}{S(0)}$$

Où $S(t)$ est le signal d'un voxel à un instant t et $S(0)$ le signal avant injection à $t = 0$ avec $C(0) = 0$. L'utilisation du rehaussement permet de diminuer le bruit de l'image.

Le logiciel nous permettait de calculer les paramètres d'entrée T_{10} du vaisseau, T_{10} du tissu. Le temps de relaxivité r_1 du DTPA-Gd était fixé à 4,5 ms. Le taux d'hématocrite était également fixé à 45%.

Les modèles pharmacocinétiques implémentés étaient le modèle de Tofts (27) et le modèle de Tofts modifié. L'algorithme d'optimisation de l'ajustement des modèles est celui de Powell.

Le modèle de Tofts est celui qui est recommandé en oncologie dans la caractérisation tissulaire (11, 52) car d'utilisation simple et applicable sur des données à résolution temporelle lente. Cependant, il n'est pas adapté à tous les organes et car les paramètres ne sont pas correctement estimés (53). Il a été montré que le modèle de Tofts était bien adapté aux tissus peu vascularisés où la contribution au signal du PdC intravasculaire peut être ignorée, c'est à dire des tissus

qui contiennent peu de vaisseaux. Il a également été montré que le modèle de Tofts modifié était bien adapté au tissu très perfusé ou peu vascularisé mais inadapté lorsque ces deux conditions étaient réunies (53).

Après sélection des coupes d'intérêt contenant les ROI tumorales et saines (figures 2 et 3), des cartes couleurs étaient générées représentant les paramètres pharmacocinétiques : K^{trans} , Ve , Kep et Vp . Le paramètre K^{trans} est la constante volumique de transfert du PdC représentant la perméabilité capillaire (mL/min). Le paramètre Kep (min^{-1}) est le rapport K^{trans}/Ve ; il définit une constante de vitesse des échanges entre l'espace extracellulaire et le plasma, reflétant la perméabilité. Le paramètre Ve représente le volume de l'espace extracellulaire. Enfin le paramètre Vp représente le volume plasmatique (54). Les ROI tumorales et saines de chaque patient étaient importées puis projetées respectivement sur les cartographies paramétriques.

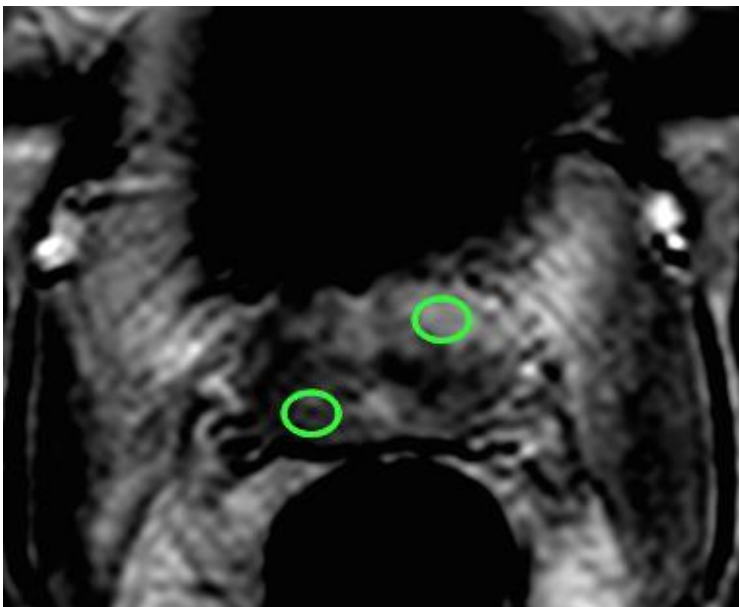


Fig. 2

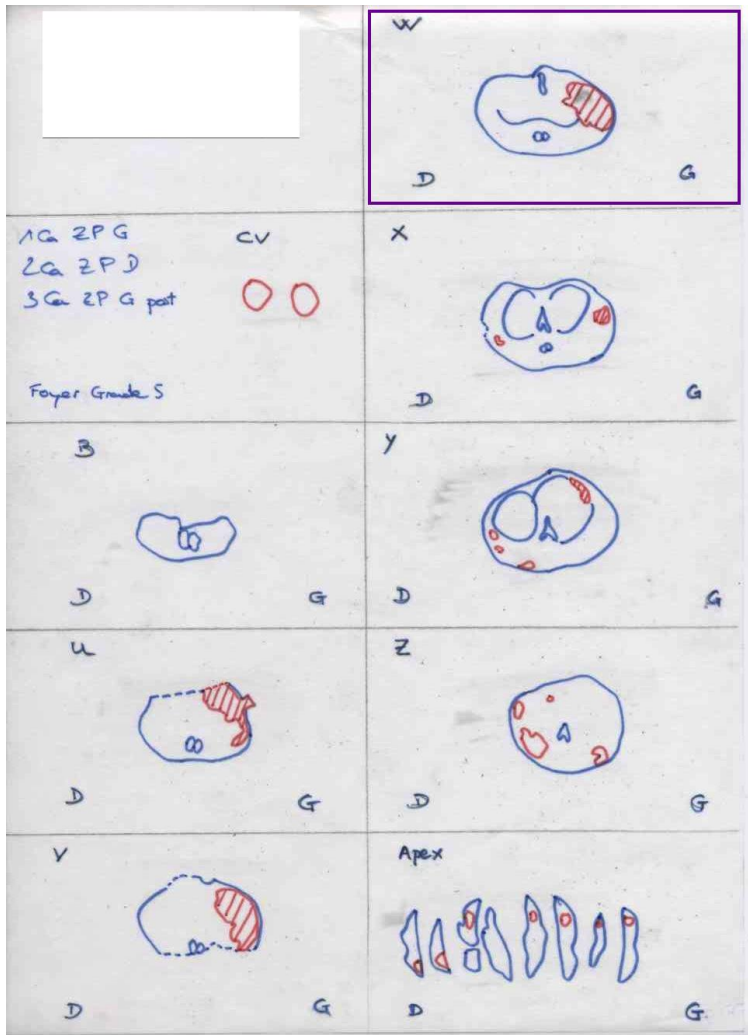


Fig. 3

Figures 2 et 3 : mise en place des ROI tumorale (zone hypervasculaire) et saine (fig.2). La carte histomorphométrique permet de corréler l'IRM à l'histologie (fig.3, cadre violet).

Pour chaque patient, nous avons relevé la valeur moyenne, la médiane, et la déviation standard du paramètre K^{trans} (52) dans la ROI tumorale et dans la ROI saine, et ce pour chaque couple AIF-modèle :

L1_T_W
L1_T_FH
L1_T_M
L1_TM_W
L1_TM_FH
L1_TM_M

Avec : *L1 = logiciel 1, T = modèle de Tofts, TM = modèle de Tofts modifié, W = AIF de Weinmann, FH = AIF de Fritz-Hansen, M = AIF manuelle.*

b. LOGICIEL 2

Les cartes T1 sont calculées par la même méthode des 3 angles de bascule que dans le logiciel 1. Les cartes T1 sont enregistrées pour chaque patient.

Le processus de transformation des données de signal en données de concentration est le même que celui pour le logiciel 1, ainsi que le choix des modèles pharmacocinétiques utilisés (Tofts et Tofts modifié). Nous avons utilisés les mêmes ROI que nous avons enregistrées préalablement ceci nous permettant d'être le plus reproductible possible quant à la surface et la forme de la région d'intérêt. Les AIF utilisées étaient manuelles et standards (Weinmann et Fritz-Hansen) et ceci pour les 2 modèles. Néanmoins, l'ajustement de l'AIF manuelle utilisait une fonction gaussienne-exponentielle qui diffère de la forme bi exponentielle du logiciel 1. Les ROI tumorales et saines de chaque patient étaient importées puis projetées respectivement sur les cartographies paramétriques. Pour chaque patient, nous avons relevé la valeur moyenne, la médiane, et la déviation standard du paramètre K^{trans} (52)(52)(52) dans la ROI tumorale et dans la ROI saine, et ce pour chaque couple AIF-modèle disponible :

L2_T_W
L2_T_FH
L2_T_M
L2_TM_W
L2_TM_FH
L2_TM_M

Avec : L2 = logiciel 2, T = modèle de Tofts, TM = modèle de Tofts modifié, W = AIF de Weinmann, FH = AIF de Fritz-Hansen, M = AIF manuelle.

c. LOGICIEL 3

Les cartographies T1 sont calculées à partir de la méthode des angles de bascule variables mais qu'avec 2 angles (5 et 17°) diminuant la précision de celle-ci.

Le calcul des courbes de concentration utilise les mêmes équations que le logiciel 1 et 2. La méthode de calcul n'est pas renseignée par le constructeur.

Seul le modèle de Tofts modifié est utilisable, aucun renseignement concernant l'algorithme d'optimisation n'a pu être obtenu.

L'AIF manuelle était calculée à l'aide d'une ROI carrée sur le même vaisseau et le même plan de coupe que pour les précédentes interfaces. Puis, il y avait une analyse voxel par voxel du vaisseau en coupe avec un moyennage des valeurs d'AIF. L'AIF de Weinmann était aussi utilisable ici mais pas celle de Fritz-Hansen. De la même façon une analyse par voxel des cartes paramétriques générées été réalisée sans traitement particulier de l'image.

Ces cartes étaient enregistrées en format DICOM puis post traitée dans le logiciel 2, où les fichiers « xml » étaient importables. Les ROI tumorales et saines de chaque

patient étaient importées puis projetées respectivement sur les cartographies paramétriques. Pour chaque patient, nous avons relevé la valeur moyenne, la médiane, et la déviation standard du paramètre K^{trans} (52)(52)(52) dans la ROI tumorale et dans la ROI saine, et ce pour chaque couple AIF-modèle disponible :

L3_TM_W
L3_TM_M

Avec : L3 = logiciel 3, TM = modèle de Tofts modifié, W = AIF de Weinmann, FH = AIF de Fritz-Hansen, M = AIF manuelle.

d) analyse statistique

Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en moyenne et déviation standard.

Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été générées pour trouver les couples AIF (Weinmann, Fritz-Hansen, manuelle) - modèle (Tofts, Tofts modifié) qui discriminent le mieux les lésions tumorales des zones saines. Le pouvoir discriminant a été déterminé grâce à l'aire sous la courbe (AUC ou Area Under the Curve). La comparaison des AUC supérieures a été effectuée par la méthode suggérée de Hanley et McNeil (55) en utilisant les valeurs disponibles pour les 2 paramètres.

La reproductibilité « inter-logicielle » a été évaluée par le coefficient de corrélation intra classe (ICC) (56). Le ICC est compris entre 0 (mauvaise reproductibilité) et 1 (excellente reproductibilité). On considère qu'une valeur $> 0,8$ correspond à une bonne reproductibilité.

Le coefficient de variation est défini comme le ratio de la déviation standard sur la moyenne. Il a été exprimé en pourcentage.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

Résultats

Au total, pour chaque logiciel et chaque couple AIF-modèle, 38 valeurs de K^{trans} tumoral (K^{transT}) de la zone périphérique ont été comparées à 38 valeurs de K^{trans} sain (K^{transS}) de la zone périphérique saine.

Les valeurs d'aire sous la courbe ROC des paramètres K^{trans} (AUC-ROC) ont été considérées comme intéressantes lorsqu'elles étaient supérieures à 0,80. Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Valeurs des aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC en fonction du logiciel, du modèle pharmacocinétique et de l'AIF. Les valeurs avec une astérisque (*) représentent les valeurs pour les valeurs d'AUC ROC sont supérieures à 0,8.

	Valeurs d'AUC
L1_T_W_Ktrans	0,823*
L1_T_FH_Ktrans	0,698
L1_T_M_Ktrans	0,672
L1_TM_W_Ktrans	0,833*
L1_TM_FH_Ktrans	0,723
L1_TM_M_Ktrans	0,694
L2_T_W_Ktrans	0,833*
L2_T_FH_Ktrans	0,780
L2_T_M_Ktrans	0,839*
L2_TM_W_Ktrans	0,843*
L2_TM_FH_Ktrans	0,742
L2_TM_M_Ktrans	0,775
L3_TM_W_Ktrans	0,801*
L3_TM_M_Ktrans	0,591

AUC = aire sous la courbe ; L1 = logiciel 1 ; L2 = logiciel 2 ; L3 = logiciel 3 ; T = Tofts ; TM = Tofts Modifié ; W = AIF de Weinmann ; FH = AIF de Fritz Hansen ; M = AIF Manuelle

Ces AUC-ROC pour les logiciels 1 et 2 sont respectivement à 0,823 et 0,833 pour l'AIF de Weinmann utilisant le modèle de Tofts. Les valeurs d'AUC-ROC des logiciels 1, 2 et 3 sont respectivement de 0,833, 0,843 et 0,801 pour l'AIF de Weinmann utilisant le modèle de Tofts modifié. Pour le logiciel 2, la valeur d'AUC-ROC est de 0,843 pour l'AIF manuelle utilisant le modèle de Tofts.

Tableau 3 : Significativité de la différence des valeurs des AUC

	Valeurs d'AUC	Significativité de la différence des AUC (p)
L1_T_W_Ktrans	0,823*	0,03*
L1_T_FH_Ktrans	0,698	
L1_T_W_Ktrans	0,823*	0,03*
L1_T_M_Ktrans	0,672	
L1_TM_W_Ktrans	0,833*	0,002*
L1_TM_FH_Ktrans	0,723	
L1_TM_W_Ktrans	0,833*	0,06
L1_TM_M_Ktrans	0,780	
L2_T_W_Ktrans	0,832*	0,04*
L2_T_FH_Ktrans	0,780	
L2_TM_W_Ktrans	0,843*	0,03*
L2_TM_FH_Ktrans	0,742	
L2_TM_W_Ktrans	0,843*	0,3
L2_TM_M_Ktrans	0,775	
L3_TM_W_Ktrans	0,801*	0,01*
L3_TM_M_Ktrans	0,591	

AUC = aire sous la courbe ; L1 = logiciel 1 ; L2 = logiciel 2 ; L3 = logiciel 3 ; T = Tofts ; TM = Tofts Modifié ; W = AIF de Weinmann ; FH = AIF de Fritz Hansen ; M = AIF Manuelle

Les AUC-ROC des AIF de Weinmann, sont significativement différentes des autres AIF sauf pour le logiciel 1 avec le modèle de Tofts modifié et l'AIF manuelle et pour le logiciel 2 avec le modèle de Tofts modifié et l'AIF manuelle (tableau 3).

Concernant ces valeurs d'AUC supérieure à 0,8, la dispersion des valeurs de K^{trans} en zone tumorale et en zone saine sont représentées par les figures de 3 à 7. Les figures montrent les box-plots des valeurs de $K^{\text{trans}T}$ (groupe 1) et celles du groupe sain (groupe 0). Lorsque les box-plots ne se chevauchent pas, les valeurs sont considérées comme statistiquement différentes.

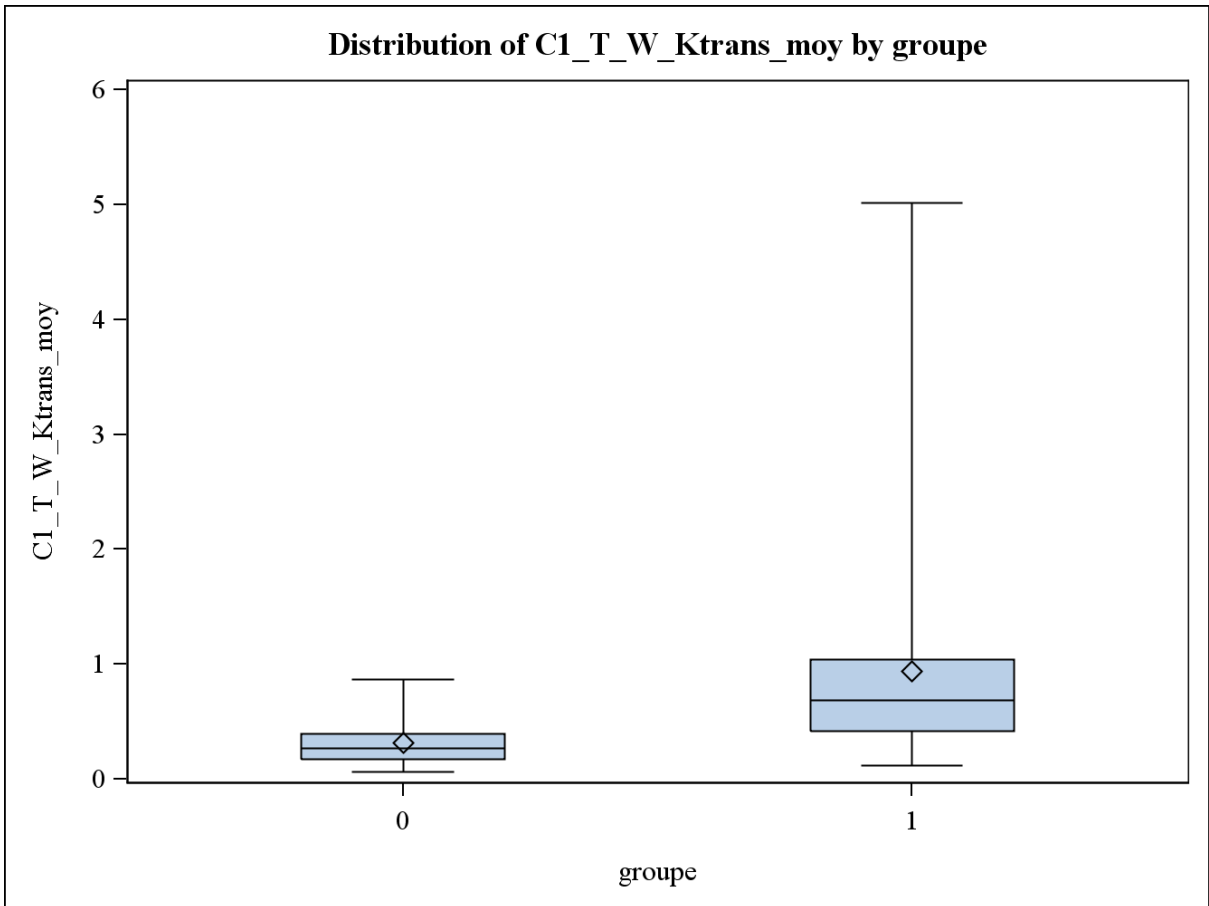


Figure 3 : distribution des valeurs de $K^{\text{trans}}\text{T}$ (groupe 1) et de $K^{\text{trans}}\text{S}$ (groupe 0) calculées à partir du logiciel 1, du modèle de Tofts en utilisant l'AIF de Weinmann.

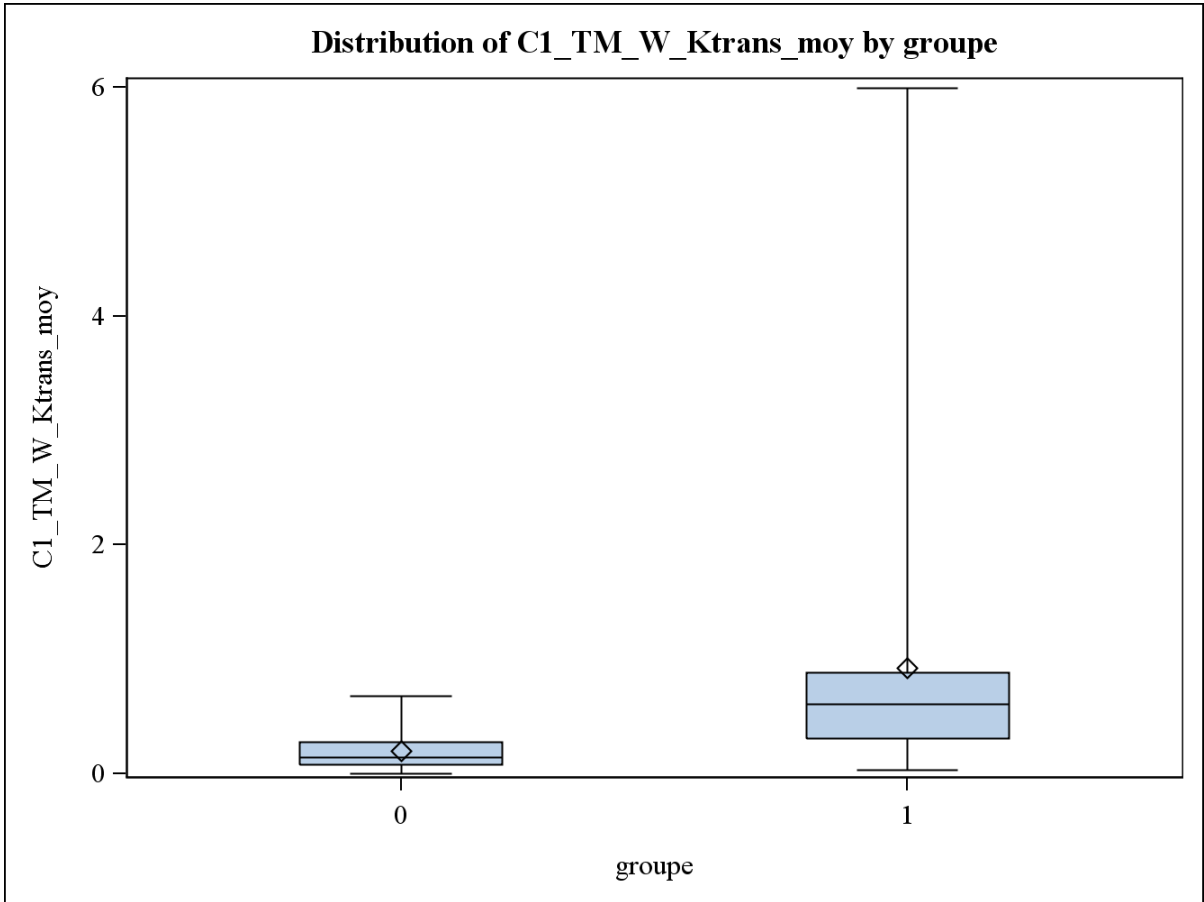


Figure 4 : distribution des valeurs de $K^{\text{trans}}\text{T}$ (groupe 1) et de $K^{\text{trans}}\text{S}$ (groupe 0) calculées à partir du logiciel 1, du modèle de Tofts modifié en utilisant l'AIF de Weinmann.

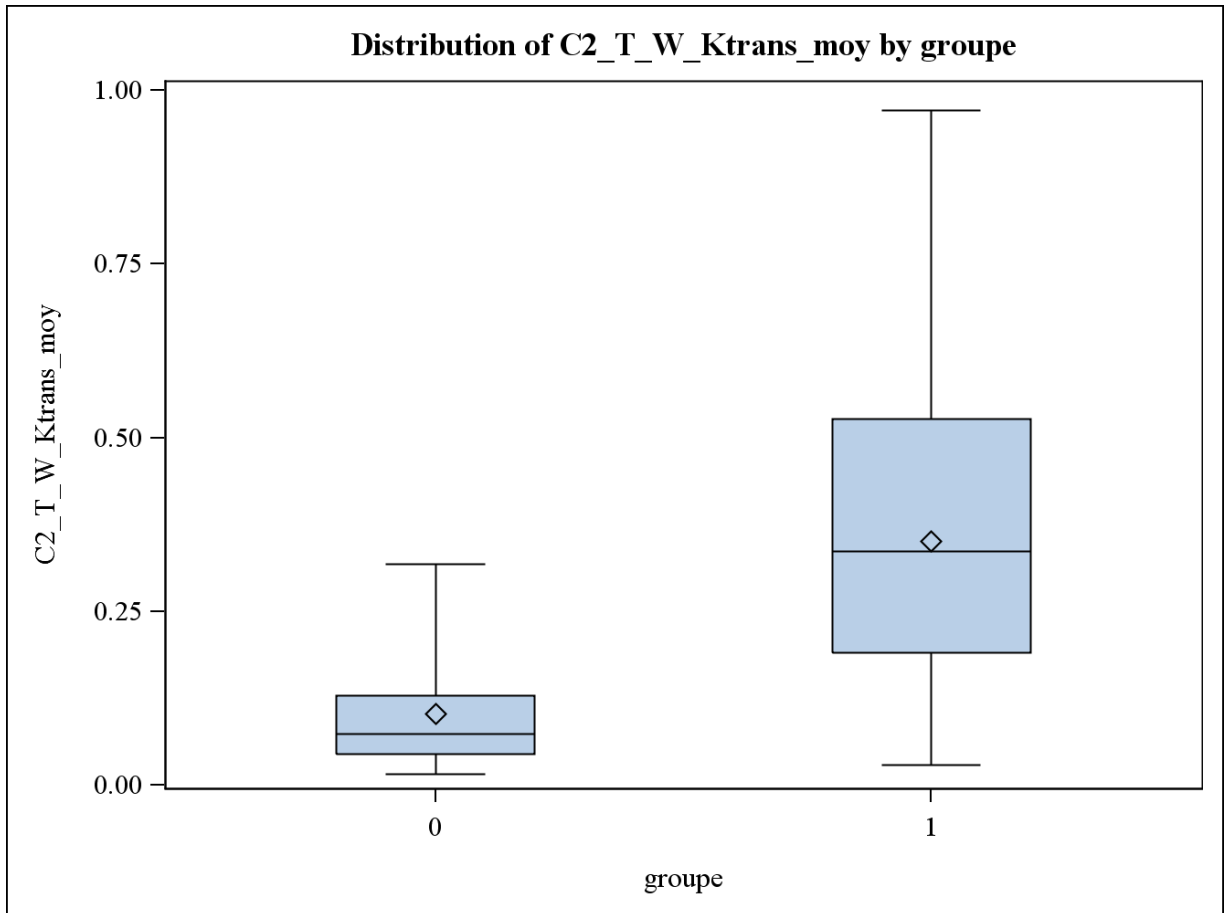


Figure 5: distribution des valeurs de $K^{\text{trans}}\text{T}$ (groupe 1) et de $K^{\text{trans}}\text{S}$ (groupe 0) calculées à partir du logiciel 2, du modèle de Tofts en utilisant l'AIF de Weinmann.

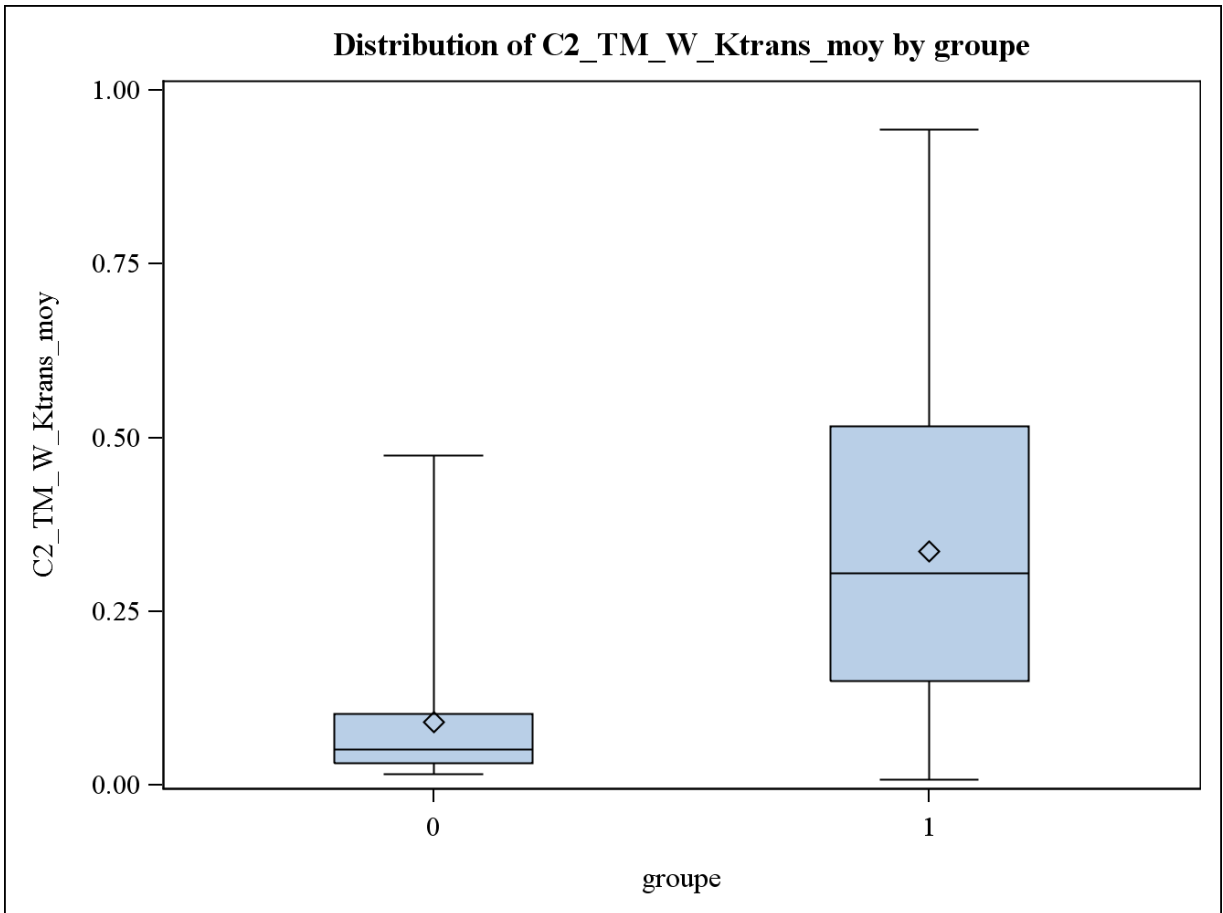


Figure 6 : distribution des valeurs de $K^{trans}T$ (groupe 1) et de $K^{trans}S$ (groupe 0) calculées à partir du logiciel 2, du modèle de Tofts modifié en utilisant l'AIF de Weinmann.

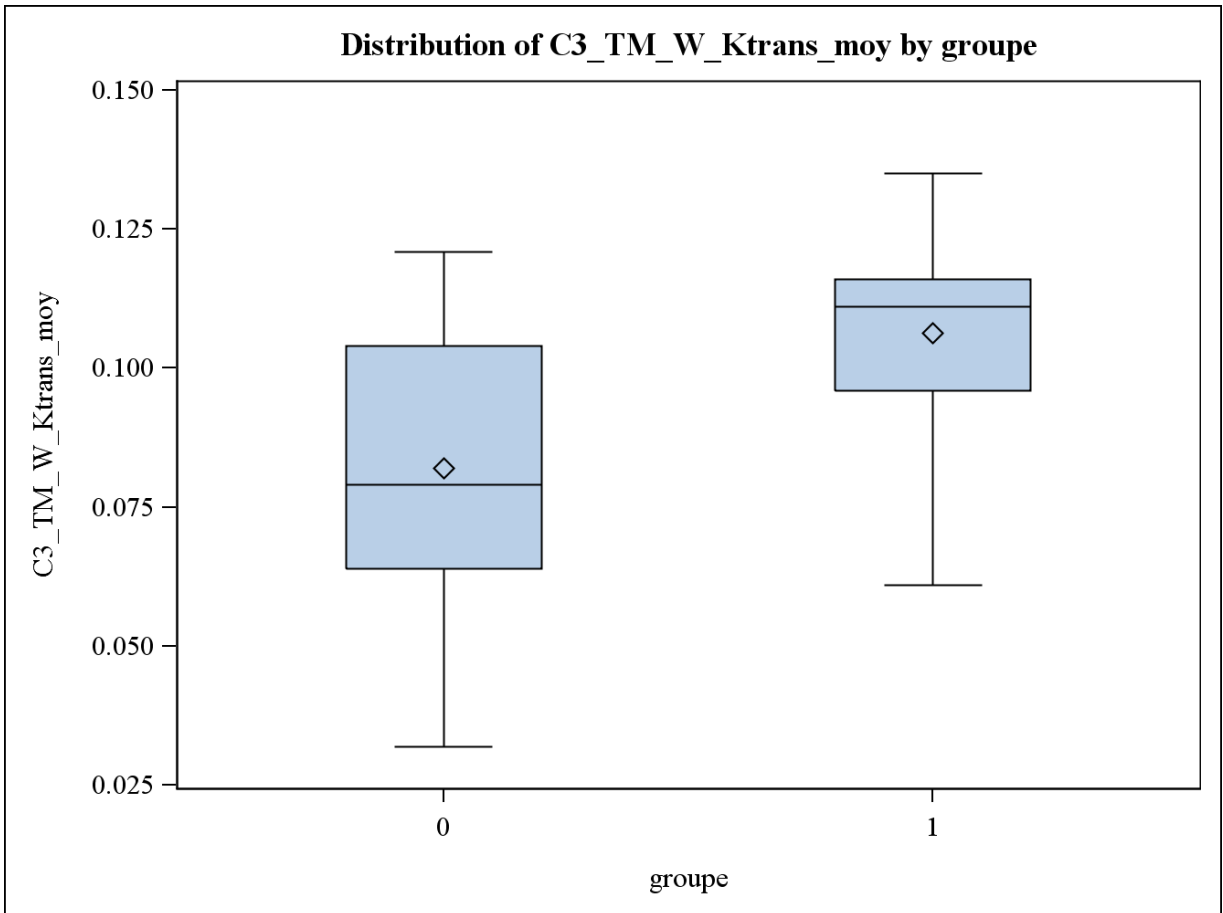


Figure 7 : distribution des valeurs de $K^{\text{trans}}\text{T}$ (groupe 1) et de $K^{\text{trans}}\text{S}$ (groupe 0) calculées à partir du logiciel 3, du modèle de Tofts modifié en utilisant l'AIF de Weinmann.

Le tableau 4 représente pour les valeurs d'AUC ROC supérieures à 0,80, l'absence de différence significative en comparant deux à deux les valeurs d'un logiciel à l'autre, ou d'un modèle à l'autre.

Tableau 4 : Comparaison 2 à 2 des logiciels, modèles et AIF dont l'AUC du K^{trans}

(moyenne) est supérieure à 0,80

	Valeurs d'AUC	P
Comparaison des AIF pour L2		
L2_T_M_Ktrans	0,839	0,91
L2_T_W_Ktrans	0,833	
Comparaison des modèles pour L1		
L1_TM_W_Ktrans	0,833	0,83
L1_T_W_Ktrans	0,823	
Comparaison des modèles pour L2		
L2_TM_W_Ktrans	0,842	0,78
L2_T_W_Ktrans	0,833	
Comparaison des logiciels pour le modèle T et l'AIF W		
L2_T_W_Ktrans	0,833	0,85
L1_T_W_Ktrans	0,823	
Comparaison des logiciels pour le modèle TM et l'AIF W		
L1_TM_W_Ktrans	0,833	0,81
L2_TM_W_Ktrans	0,842	
L1_TM_W_Ktrans	0,833	0,60
L3_TM_W_Ktrans	0,801	
L2_TM_W_Ktrans	0,842	0,50
L3_TM_W_Ktrans	0,801	

AUC = aire sous la courbe ; L1 = logiciel 1 ; L2 = logiciel 2 ; L3 = logiciel 3 ; T = Tofts ; TM = Tofts Modifié ; W = AIF de Weinmann ; FH = AIF de Fritz Hansen ; M = AIF Manuelle

Les résultats concernant la reproductibilité des valeurs de K^{trans} entre les différents logiciels obtenus pour le même couple AIF-modèle sont représentés dans le coefficient de variation intra classe dans tableau 5 et le coefficient de variation dans le tableau 6.

Tableau 5 : coefficient de corrélation intra classe évaluant la reproductibilité inter-logiciel entre les valeurs des paramètres K^{trans} obtenus avec le même couple AIF-modèle.

	Coefficient de corrélation intra classe
L2_T_W_Ktrans L1_T_W_Ktrans	0,31
L1_TM_W_Ktrans L2_TM_W_Ktrans	0,13
L1_TM_M_Ktrans L2_TM_M_Ktrans	0,0008
L2_T_M_Ktrans L1_T_M_Ktrans	0,03

AUC = aire sous la courbe ; L1 = logiciel 1 ; L2 = logiciel 2 ; L3 = logiciel 3 ; T = Tofts ; TM = Tofts Modifié ; W = AIF de Weinmann ; FH = AIF de Fritz Hansen ; M = AIF Manuelle

Tableau 6 : coefficients de variation évaluant la reproductibilité inter-logicielle entre les valeurs des paramètres K^{trans} obtenus avec le même couple AIF-modèle.

	Coefficient de variation (%)	Erreur standard
L2_T_W_Ktrans L1_T_W_Ktrans	155,33	0,07
L1_TM_W_Ktrans L2_TM_W_Ktrans	249,36	0,09
L1_TM_W_Ktrans L3_TM_W_Ktrans	212,49	0,11
L2_TM_W_Ktrans L3_TM_W_Ktrans	176,50	0,02

AUC = aire sous la courbe ; L1 = logiciel 1 ; L2 = logiciel 2 ; L3 = logiciel 3 ; T = Tofts ; TM = Tofts Modifié ; W = AIF de Weinmann ; FH = AIF de Fritz Hansen ; M = AIF Manuelle

Plus le coefficient de variation s'éloigne de 0, plus la variation est importante. Il est défini par le ratio entre la déviation standard et la moyenne des valeurs de K^{trans} .

Discussion

L'objectif de notre travail a été d'évaluer l'impact du choix de l'AIF sur les capacités diagnostiques du paramètre K^{trans} notamment dans le cancer de la prostate. Les AIF testées sont : une AIF manuelle, disponible sur la plupart des logiciels avec un ajustement bi exponentiel pour les logiciels 1 et 3 et gaussien-exponentiel pour le logiciel 2; l'AIF bi exponentielle de Weinmann, qui est l'AIF la plus souvent utilisée dans la littérature mais qui a été mesurée chez des sujet sains au niveau de l'artère radiale ; l'AIF bi exponentielle de Fritz-Hansen a été, quant à elle, moyennée à partir d'AIF de l'aorte thoracique descendante. Nous avons voulu également évaluer la reproductibilité des résultats en comparant différents logiciels, le logiciel 1 conçu dans notre laboratoire, le logiciel 2 gratuit disponible sur internet et le logiciel 3 conçu par le constructeur Philips.

Nos résultats montrent qu'avec nos données à résolution temporelle limitée (15 secondes), le choix de l'AIF induit des modifications des AUC-ROC du paramètre K^{trans} dans la différenciation entre zone tumorale et zone saine de la zone périphérique de la prostate, ce qui montre l'importance du choix de l'AIF dans le processus de quantification, comme montrée dans de nombreuses études (1).

L'AIF de Weinmann, indépendamment du modèle (Tofts ou Tofts modifié) est l'AIF qui permet au paramètre K^{trans} d'avoir la meilleure AUC-ROC pour la discrimination entre le tissu tumoral du tissu sain de la zone prostatique périphérique, et ce quelque soit l'interface utilisée. Cette supériorité de l'AIF de Weinmann par rapport aux autres AIF est quasiment toujours significative sauf pour le logiciel 1 avec le modèle de Tofts modifié et pour le logiciel 2 avec les deux modèles, où la supériorité de l'AIF de Weinmann par rapport à l'AIF manuelle n'apparaît pas significative (tableau 2).

Ces résultats sont intéressants parce qu'ils sont à l'opposé de ce que nous attendions, à savoir, une meilleure discrimination tumoral-sain avec une AIF individuelle manuelle qui reflète mieux l'état hémodynamique du patient. Mais nos résultats sont concordants avec l'étude MacGrath et al, qui ont montré qu'avec une basse résolution temporelle couplée à une acquisition bruitée, il était préférable d'utiliser une AIF bi exponentielle (soit issue de la population, soit une moyenne d'AIF individuelles ajustée à une forme bi exponentielle) par rapport à une AIF individuelle mesurée (57). En effet, dans notre étude la mesure manuelle de l'AIF était souvent altérée par le manque de résolution temporelle, les effets de volume partiel, un mauvais rapport signal sur bruit en périphérie du champ de vue avec de nombreux artefacts (fantômes, effets de flux...). Cela dégradait de façon importante les courbes de signal vasculaire, le calcul des courbes de concentration du PdC (qui parfois modifiait également la forme de la courbe) et l'ajustement de l'AIF. L'une des limites de notre étude est de ne pas avoir calculé le rapport signal sur bruit ni d'avoir évalué la qualité de l'ajustement des courbes (« fitting ») pour l'AIF manuelle.

L'autre point intéressant est l'absence de différence significative entre l'AIF de Weinmann et l'AIF manuelle pour le logiciel 2, où l'AUC ROC est supérieure à 0,80 avec le couple AIF manuelle/modèle de Tofts. La sensibilité diagnostique du paramètre K^{trans} obtenue avec ce couple est quasiment égale à celle du couple AIF de Weinmann/modèle de Tofts pour le même logiciel, ce qui n'est pas le cas pour le logiciel 1. Pour les logiciels 1 et 2, les mêmes ROI vasculaires (forme, taille et positionnement) ont servi pour la mesure de l'AIF mais le logiciel 1 utilise un ajustement bi exponentiel de la courbe ne prenant en compte que la partie descendante de la courbe alors que le logiciel 2 propose un ajustement de forme gaussien-exponentielle qui s'adapte mieux aux courbes en prenant en compte toutes les

phases de la courbes (montée, pic puis descendante). De façon générale, on observait visuellement que la forme gaussien-exponentielle du logiciel 2 s'ajustait mieux aux courbes que la forme bi exponentielle du logiciel 1. Mais cela va en contradiction avec l'étude de MacGrath et al. (57) qui a montré qu'avec des données bruitées la forme bi exponentielle s'ajustait mieux aux courbes que le modèle gaussien-exponentiel. Malheureusement pour le logiciel 3, nous n'avions pas possibilité de contrôler la qualité de l'ajustement du signal vasculaire, d'autant plus que la forme et la taille de la ROI étaient différentes pour ce logiciel en raison de l'impossibilité d'importer dans l'interface des fichiers ROI de tous types.

Par ailleurs, concordant avec une partie de nos résultats qui ne retrouvent pas de différence significative entre l'AUC ROC obtenue avec l'AIF de Weinmann et celle obtenue avec l'AIF manuelle pour le logiciel 2, certains auteurs ont prouvé la non infériorité d'une AIF issue de la population par rapport à une AIF individuelle (37, 49, 58) tel que Meng et al (37) qui ont démontré qu'il n' y avait pas de différence entre une AIF manuelle individuelle et une AIF issue d'une population de référence (AIF de Weinmann) dans la caractérisation du cancer de la prostate avec le paramètre K^{trans} . Dans cette étude, les auteurs ont utilisé une résolution temporelle de 10,6 secondes, discrètement meilleure que dans notre étude. De plus d'autres études ont montré une bonne concordance entre une AIF issue de la population et une AIF individuelle obtenue de façon semi-automatique dans l'artère axillaire sur le paramètre K^{trans} dans le cancer du sein. Les séquences dynamiques ont été réalisées avec une résolution temporelle de 16 secondes (49). Loveless et al (58) , sur une population animale, a montré qu'à très haute résolution temporelle (environ 1 secondes), l'AIF issue de la population était comparable à l'AIF individuelle manuelle, pour déterminer le paramètre K^{trans} avec un coefficient de concordance supérieur à 0,85. Les AIF individuelle et manuelle étaient ajustées sur un modèle bi exponentiel. Le protocole

d'injection était très rigoureux, à la seringue automatique et identique pour tous les animaux. Ils précisent également que la résolution temporelle utilisée n'est pas compatible avec une résolution spatiale suffisante pour caractériser une volumineuse tumeur hétérogène. En effet, en pratique clinique, un compromis est nécessaire entre la résolution temporelle et la résolution spatiale d'une séquence.

L'étude de Parker et al (44), a démontré que l'utilisation d'AIF individuelle à haute résolution temporelle (4,97 secondes) de façon automatisée dans leur population de 23 patients avec un cancer abdominal ou pelvien, apportait une meilleure sensibilité à détecter des modifications de micro vascularisation tumorale par rapport à une AIF standard développée à basse résolution temporelle.

La notion de résolution temporelle est importante en imagerie dynamique ; en effet, à basse résolution temporelle (les images sont acquises à des intervalles trop longs), le pic de premier passage du produit de contraste risque de ne pas être échantillonné correctement. A l'inverse à haute résolution temporelle, le trop grand nombre d'acquisitions réalisées conduit à une dégradation d'autres paramètres tels que la résolution spatiale, le rapport signal sur bruit, ou à une augmentation de la taille du volume de données. Pour analyser la perfusion tissulaire au sens vrai du terme, il faut un échantillonnage à haute fréquence, c'est-à-dire un volume acquis toutes les 1 à 2 secondes, alors que pour l'étude de la perméabilité capillaire, une fréquence d'échantillonnage avec un volume acquis toutes les 20 secondes est suffisante. Il en est de même pour caractériser au plus précisément l'AIF (52).

La résolution temporelle est également à relier au protocole d'injection des agents paramagnétiques ; il a déjà été démontré qu'une injection rapide couplée à une résolution temporelle faible peut conduire à des paramètres imprécis voire faux, ceci est particulièrement vrai pour le paramètre K^{trans} lorsqu'il est élevé ($>1,3$ mL/min/g) (49).

En cas de résolution temporelle moyenne ou faible (15 secondes dans notre étude), il est préférable d'utiliser une AIF à ajustement bi exponentiel telle que celle de Weinmann dans notre étude au lieu de l'AIF manuelle qui est pourtant celle qui représente le mieux l'hémodynamique et les conditions de microcirculation du patient. Cependant des techniques de détection semi-automatisées ou automatisées de l'AIF peuvent apporter une amélioration de la qualité des données dans la détermination manuelle de l'AIF (1).

Il existe d'autres éléments inhérents, cette fois, à l'image et relatifs aux artefacts pouvant influencer le calcul des paramètres et la détermination de l'AIF qu'elle soit manuelle ou issue de la population, indépendamment de la résolution temporelle. Pour déterminer nos AIF individuelles manuelles, nous avons mis en place la ROI arrondie dans l'artère iliaque externe. En effet, certaines de nos AIF manuelles étaient certainement artefactées par des phénomènes de volume partiel (parfois, il n'y avait pas une coupe d'artère parfaitement perpendiculaire au plan de la coupe), le bruit de la séquence, l'absence d'artère correctement imagée dans la séquence (coupe partielle d'artère en limite de champ ; figure 8). Nous avons déterminé nos AIF manuelles sur l'artère iliaque externe qui n'est probablement pas le meilleur reflet de la vascularisation prostatique. Ensuite, lorsque l'on s'intéresse à l'ajustement de nos AIF manuelles, un certain nombre d'entre elles présentait un profil de courbe atypique voire « aberrant », avec une ligne de base variable alors même que la région d'intérêt était correctement placée au centre de l'artère (figures 9 et 10).

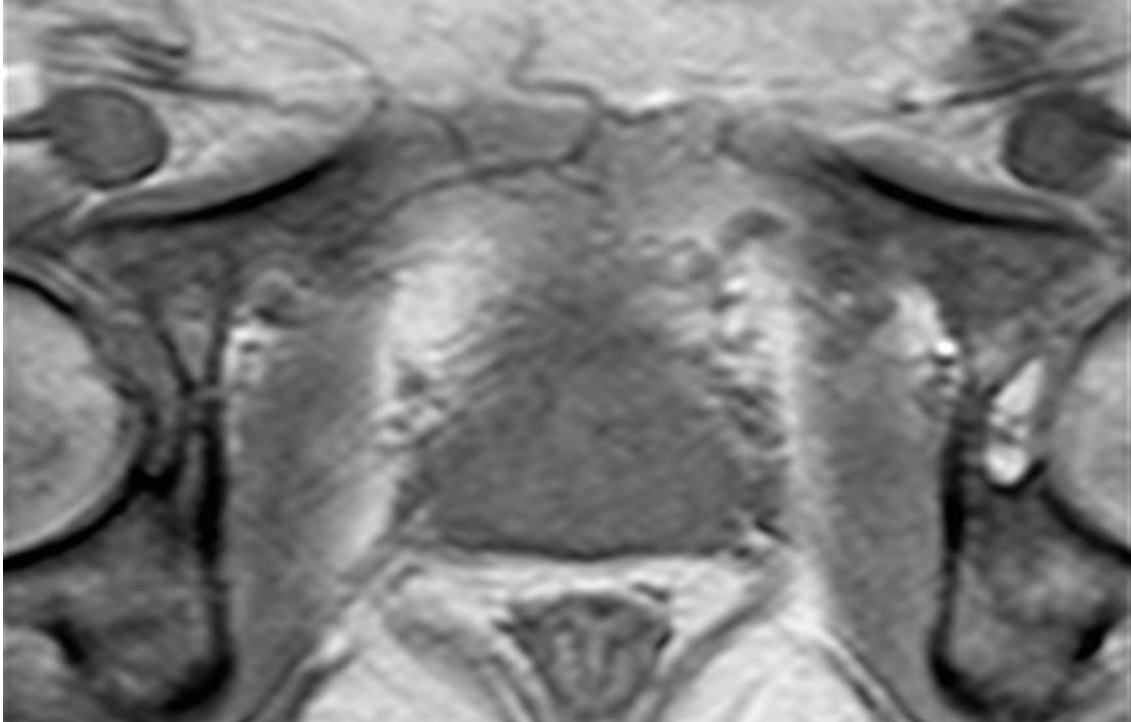


Fig 8 : exemple de vaisseau (artère iliaque externe) hors du champ de vue (à droite de l'image) ou incomplètement représenté (à gauche de l'image).

Certains auteurs ont montré que, notamment en imagerie de perfusion T2*, une mesure de l'AIF incorrecte sur un voxel ou un effet de volume partiel existe peut conduire à une surestimation dans la mesure du cerebral blood flow (39).

L'influence du bruit a aussi été étudiée ; les séquences dynamiques ont un rapport signal/bruit en général très mauvais entre 20 et 40 % rendant l'échantillonnage de la ligne de base (avant l'injection) de l'AIF et du pic de concentration erroné. Ainsi, lorsque la ligne de base est elle aussi insuffisamment longue et bruitée, cela peut conduire à des approximations quant à l'estimation de la courbe de concentration (39).

De même l'influence de l'injection et de la concentration du produit de contraste peut modifier les calculs ; en effet à trop haute concentration il existe un effet paradoxal du produit de contraste paramagnétique en T1 avec une chute du signal (effet T2*) (59).

Pour contrecarrer ces effets, certains auteurs ont proposé des solutions ; par exemple le développement d'une séquence 2D écho de gradient avec pré-bolus de 0,01 mmol/kg, basée sur une coupe, avec une résolution temporelle de 400 ms et un angle de bascule de 40°, de courte durée dédiée à la détermination de l'AIF sur le vaisseau souhaité permettant de s'affranchir de la non linéarité de la relation entre la concentration de produit de contraste et de l'intensité de signal (60).

Kim (61) a développé une technique robuste de détection automatique de l'AIF (algorithme de détection des profils de courbes pondéré au bruit basé sur la création d'une carte fonctionnelle représentant le coefficient de concordance de Kendall, appliqué à la séquence dynamique) mais ceci a été testé chez des souris à 7 T avec une résolution spatiale élevée de 6,4 secondes et un angle de bascule de 70°. Les valeurs de T_{10} ont été fixées à 2000 ms. La détermination de l'AIF est basée sur des « clusters » (somme de voxels) et le coefficient de Kendall permettait d'exclure les voxels soumis au volume partiel.

Murase (62) a développé une technique basée sur l'imagerie de diffusion anisotrope visant à réduire le bruit dans l'imagerie de perfusion T_2^* à haute résolution temporelle (environ 2 secondes) permettant de déterminer le CBF (cerebral blood flow) de façon plus précise.

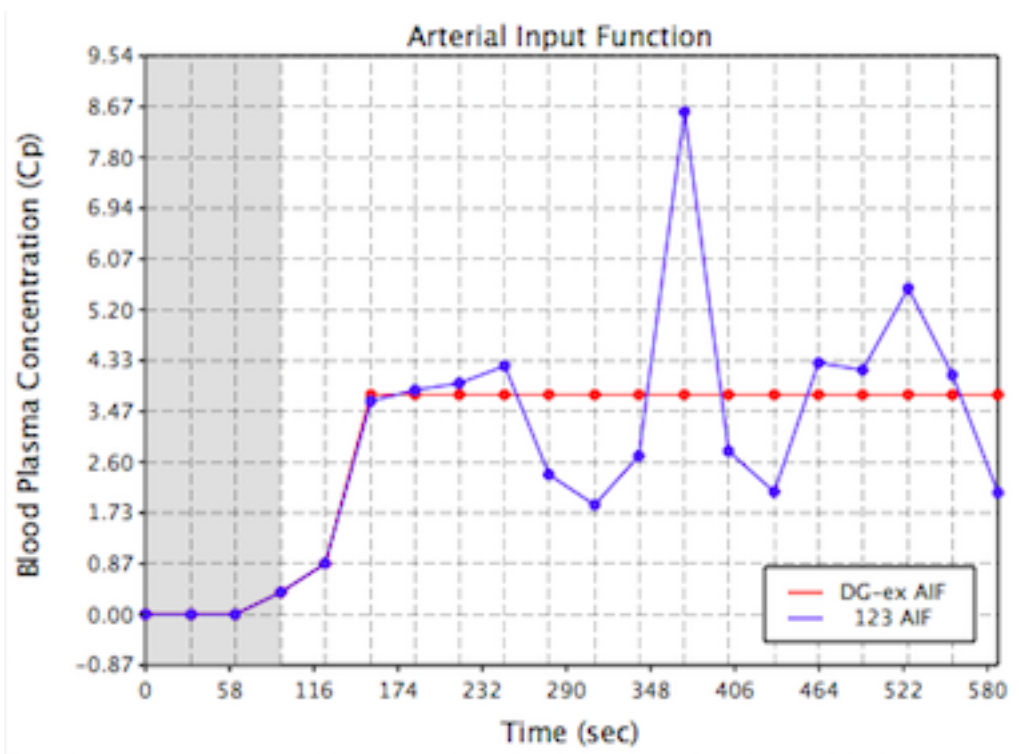
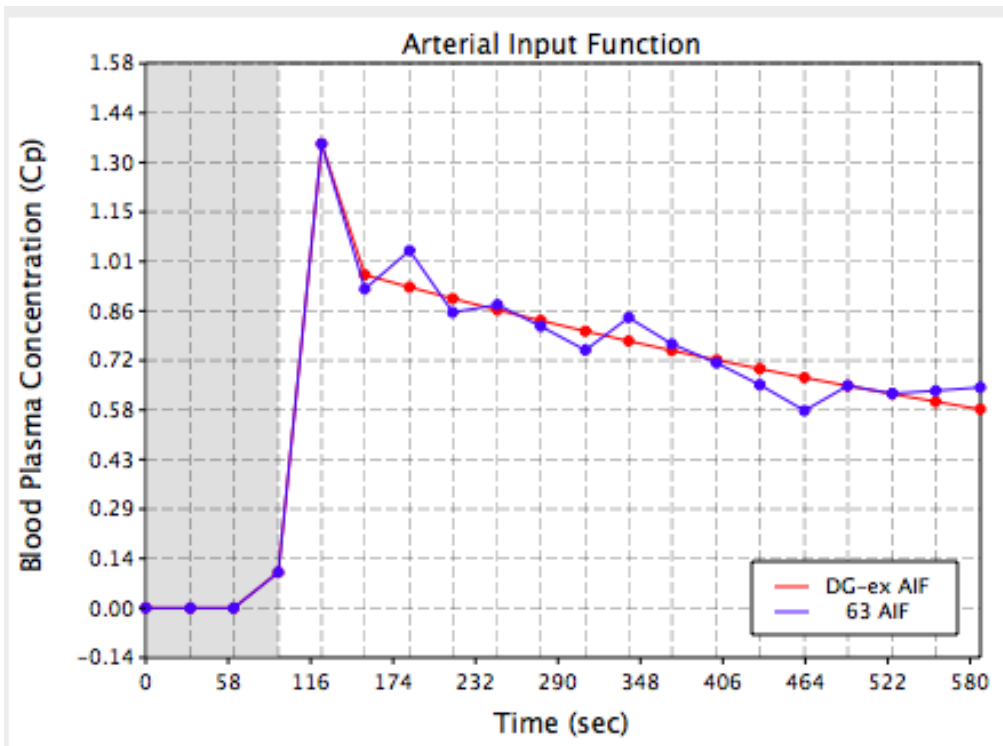


Fig 9 et 10 : exemples d'ajustement d'AIF manuelles avec le logiciel 2 : une AIF bien ajustée en haut, un ajustement aberrant en bas.

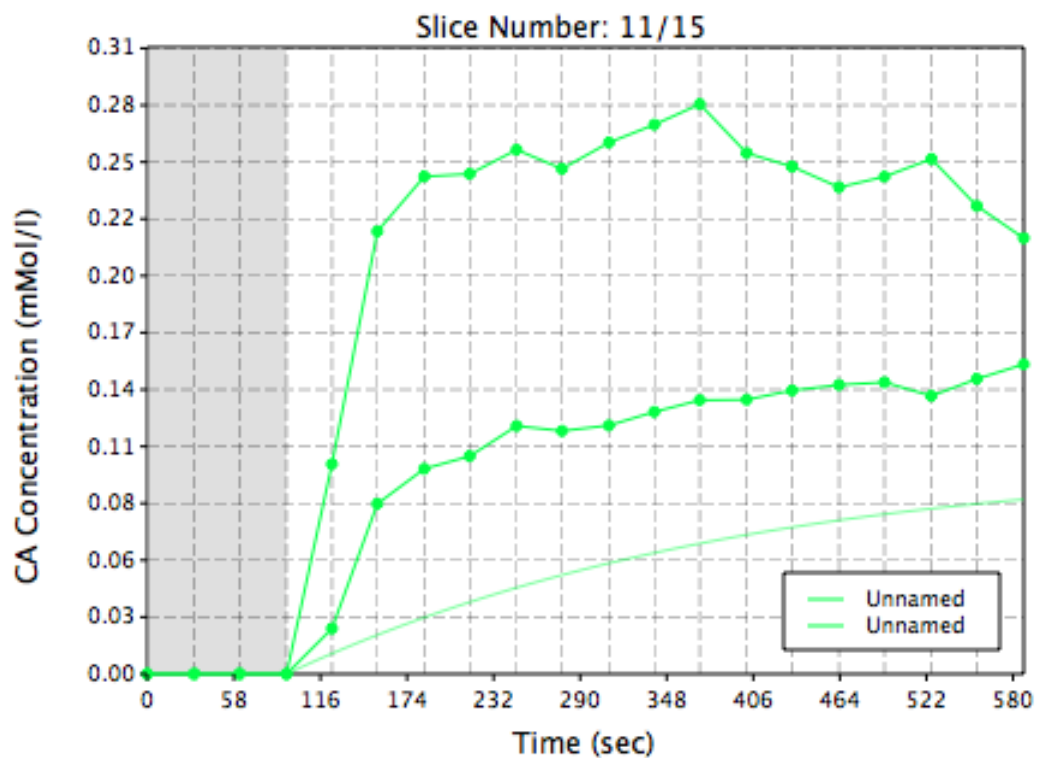
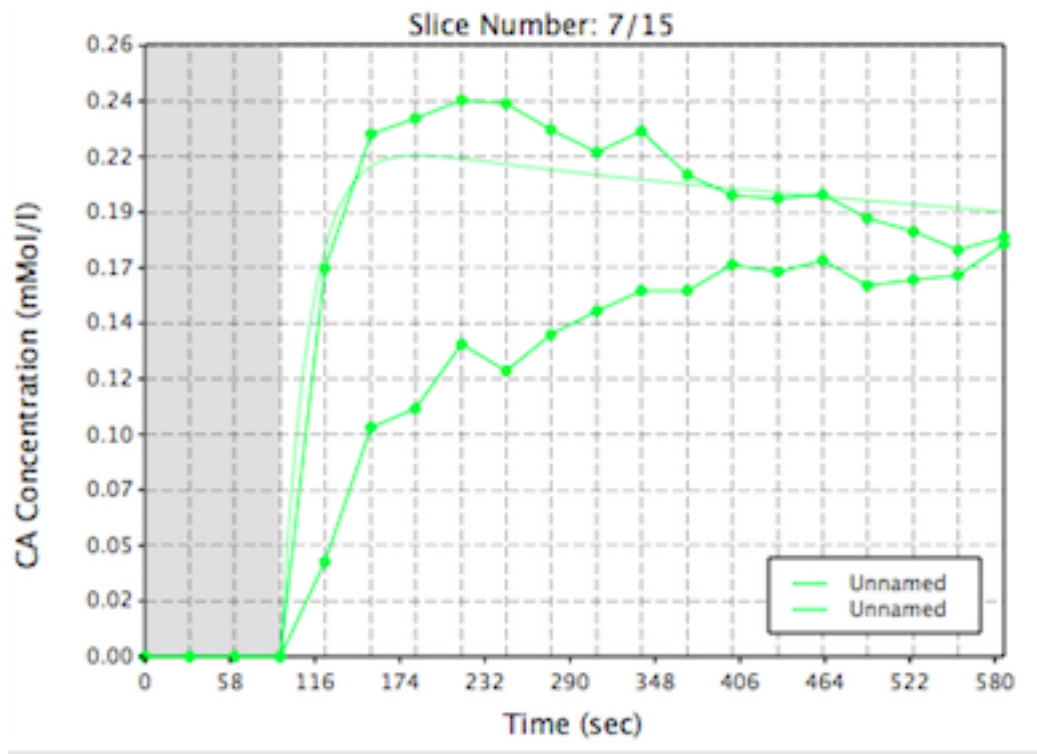


Fig 11 et 12 : exemples d'ajustement des courbes de concentration tissulaire avec l'AIF de Weinmann et le modèle de Tofts chez 2 patients différents : ajustement correct en haut, aberrant en bas.

Un test diagnostique est considéré comme intéressant lorsque l'AUC-ROC est supérieure à 0,8.

Nos AUC-ROC sont de 0,823 et 0,833 pour l'AIF de Weinmann avec le modèle de Tofts respectivement pour les logiciels 1 et 2, de 0,833, 0,843 et 0,801 pour l'AIF de Weinmann avec le modèle de Tofts modifié respectivement pour les logiciels 1, 2 et 3 et de 0,839 pour l'AIF manuelle avec le modèle de Tofts pour le logiciel 2. L'AIF manuelle est celle qui donne les moins bons résultats avec le logiciel 1 (modèle de Tofts et Tofts modifié) et le logiciel 3, alors que pour le logiciel 2, c'est l'AIF de Fritz-Hansen (tableau 2).

Pour toutes ces valeurs supérieures à 0,80 d'AUC-ROC des paramètres K^{trans} , aucune n'était significativement différente en comparant deux à deux les valeurs d'un logiciel à l'autre, ou d'un modèle à l'autre (tableau 4). Concernant ces valeurs d'AUC supérieures à 0,8, nous avons montré que les valeurs de K^{trans} étaient supérieures dans la tumeur par rapport à celles dans le tissu sain (figures 3 à 7). Les figures montrent les box-plots des valeurs de K^{transT} (groupe 1) et celles du groupe sain (groupe 0). Lorsque les box-plots ne se chevauchent pas, les valeurs peuvent être considérées comme statistiquement différentes. Cela correspond à ce que l'on pouvait attendre, puisqu'il a été montré dans de nombreuses études (18, 37, 63) que dans le cancer de la prostate, il existait une augmentation de l'angiogenèse en zone tumorale avec une augmentation de la densité vasculaire en histologie qui se manifeste en DCE-MRI par une augmentation du paramètre K^{trans} reflétant à la fois la perméabilité capillaire, la surface d'échange et le flux sanguin. Ces résultats sont concordants avec ceux de Meng et al (37) qui a également montré chez 26 patients que le paramètre K^{trans} était significativement plus élevé dans les zones tumorales par rapport au zones saines de la zone périphérique de la prostate.

La constitution de la carte T1 avant injection est une étape fondamentale pour la détermination des paramètres quantitatifs ; il existe des approximations lorsque la carte est calculée sans correction de l'inhomogénéité du champ magnétique B1 (34) qui peut expliquer les erreurs de calcul. La constitution de la carte T1 à l'aide de 3 angles de bascule est la méthode optimale pour déterminer l'AIF (34, 64). Hurley a montré que la combinaison des techniques utilisant des angles de bascules variables associés à l'angle de bascule réel permettait d'augmenter la précision des cartes T1 (33).

De même, la correction de l'inhomogénéité du champ B1 (à base d'impulsions non sélectives de l'onde de radiofréquence) permet d'affiner encore plus les données de la carte T1(34). Ceci n'a pas été réalisé dans notre étude.

Subashi a montré que l'incertitude dans le calcul du paramètre K^{trans} est statistiquement liée à l'erreur dans l'estimation de la valeur T10 et le calcul de la cartographie T1 (65). Il n'a pas été démontré ceci pour les autres paramètres. Les analyses ont été effectuées sur un pixel unique et non pas sur une ROI homogène ce qui aurait réduit l'incertitude.

Au final, il existe de nombreux éléments influençant l'analyse quantitative et le calcul du paramètre K^{trans} notamment le calcul précis de la carte T1, servant de signal de référence au calcul du paramètre K^{trans} , le bruit de l'image, les artéfacts de volume partiel et de haute concentration du produit de contraste. Il est difficile en pratique de s'affranchir de ces erreurs dont certaines vont grandement influencer la reproductibilité des examens.

Nous avons également montré que la reproductibilité inter-logicielle des valeurs de K^{trans} calculées pour les mêmes couples AIF-modèle était mauvaise même pour ceux dont l'AUC-ROC était supérieure à 0,8. Comme l'a montré Heye (30), il existe une

variation considérable dans la mesure des paramètres quantitatifs entre différentes interfaces de post-traitement des données dynamiques d'analyse quantitative rendant l'interprétation de ces paramètres délicates.

La détection précise des véritables changements de la perméabilité et de la perfusion tissulaire est à mettre en balance avec le processus multi-étape qui est nécessaire pour obtenir ces données, aux erreurs inhérentes liées à la technique d'acquisition et aux variations inter-patients voire inter-observateurs.

Un autre point déjà abordé est celui du nombre d'angles de bascule de la carte T1 ; le logiciel 3 de post-traitement (Philips) autorisait le calcul des cartes T1 à l'aide de 2 angles de bascule au lieu de 3 pour les deux autres logiciels renforçant la variabilité inter-logicielle. Ceci diminue la précision des mesures de la carte T1 comme déjà démontré (64).

Nous avons également choisi de mesurer les paramètres fonctionnels dans la zone périphérique saine également comme il est recommandé de faire pour normaliser les valeurs, qui sont variables d'un patient à l'autre, d'un moment à l'autre même pour un même patient ; en effet il ne s'agit pas de résonner sur des valeurs absolues, soumises à trop de variations, mais à des valeurs relatives au tissu sain (66).

Une piste pour l'amélioration de cette variabilité est l'utilisation d'une AIF individuelle automatisée permettant selon Ripjkema (67) de réduire la variabilité entre les différentes mesures par rapport à l'utilisation d'AIF standardisées.

Conclusion

Sur des données à résolution temporelle limitée (15 secondes), utilisables en routine clinique dans le diagnostic du cancer de la prostate, il est préférable d'utiliser l'AIF standard de Weinmann. En effet, nous avons montré que le choix de l'AIF modifie significativement les capacités diagnostiques de K^{trans} , avec une supériorité pour l'AIF standard de Weinmann et avec, dans la grande majorité des cas, une supériorité significative en comparaison avec les autres AIF notamment manuelles. Actuellement, pour ce type de donnée, l'AIF individuelle manuelle n'est donc pas recommandée notamment avec ces trois logiciels. Compte tenu du manque de reproductibilité des mesures entre les logiciels, le suivi des patients doit se faire avec le même logiciel et avec les mêmes séquences.

Références bibliographiques

1. Fedorov A, Fluckiger J, Ayers GD, Li X, Gupta SN, Tempany C, et al. A comparison of two methods for estimating DCE-MRI parameters via individual and cohort based AIFs in prostate cancer: A step towards practical implementation. *Magnetic resonance imaging*. 2014.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
3. Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate*. 2008;68(9):985-93.
4. Practice Guidelines in Oncology : Prostate Cancer Early Detection. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2014;Version 1.2014.
5. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Penson DF, Heijnsdijk EA, et al. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer*. 2012;118(23):5955-63.
6. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU international*. 2011;108(8 Pt 2):E171-8.
7. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeneij LA, Witjes JA, Firuscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *European radiology*. 2006;16(4):927-38.
8. Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology*. 2005;234(2):576-81.
9. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology*. 2002;224(3):701-6.
10. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2432-7.
11. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology*. 2011;59(4):477-94.
12. Cornud F, Bellin MF, Portalez D. [MRI and staging evaluation of prostate cancer]. *Journal de radiologie*. 2006;87(2 Pt 2):228-43.
13. Lemaitre L, Rouviere O, Penna-Renard R, Villers A, Puech P. [MRI and prostate cancer: a paradigm shift]. *Journal de radiologie*. 2008;89(9 Pt 1):1053-64.
14. Tempany CM, Rahmouni AD, Epstein JI, Walsh PC, Zerhouni EA. Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1991;181(1):107-12.
15. Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;199(4):822-9.

16. Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *European radiology*. 2012;22(3):703-9.
17. Delongchamps NB, Beuvon F, Eiss D, Flam T, Muradyan N, Zerbib M, et al. Multiparametric MRI is helpful to predict tumor focality, stage, and size in patients diagnosed with unilateral low-risk prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2011;14(3):232-7.
18. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(4):849.
19. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2009;74(5):1094-9.
20. Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in biomedicine*. 2013;26(8):1004-27.
21. Rosenkrantz AB, Sabach A, Babb JS, Matza BW, Taneja SS, Deng FM. Prostate cancer: comparison of dynamic contrast-enhanced MRI techniques for localization of peripheral zone tumor. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;201(3):W471-8.
22. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999;211(1):101-10.
23. Puech P, Betrouni N, Viard R, Villers A, Leroy X, Lemaitre L. Prostate cancer computer-assisted diagnosis software using dynamic contrast-enhanced MRI. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*. 2007;2007:5567-70.
24. Alonzi R, Taylor NJ, Stirling JJ, d'Arcy JA, Collins DJ, Saunders MI, et al. Reproducibility and correlation between quantitative and semiquantitative dynamic and intrinsic susceptibility-weighted MRI parameters in the benign and malignant human prostate. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;32(1):155-64.
25. van As NJ, de Souza NM, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, Dearnaley DP, et al. A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance. *European urology*. 2009;56(6):981-7.
26. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, Jaeger T, Michel MS, Werner A, et al. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *European radiology*. 2004;14(2):309-17.
27. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1997;7(1):91-101.
28. Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ. Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1995;33(4):506-14.
29. St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: II. Experimental validation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1998;18(12):1378-85.

30. Heye T, Davenport MS, Horvath JJ, Feuerlein S, Breault SR, Bashir MR, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part I. Perfusion characteristics in the female pelvis by using multiple computer-aided diagnosis perfusion analysis solutions. *Radiology*. 2013;266(3):801-11.
31. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, et al. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *British journal of cancer*. 2005;92(9):1599-610.
32. DCE MRI Technical Committee. DCE MRI Quantification Profile, Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. Version 1.0. Reviewed Draft. QIBA, July 2012. 2012.
33. Hurley SA, Yarnykh VL, Johnson KM, Field AS, Alexander AL, Samsonov AA. Simultaneous variable flip angle-actual flip angle imaging method for improved accuracy and precision of three-dimensional T1 and B1 measurements. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2012;68(1):54-64.
34. Manuel A, Li W, Jellus V, Hughes T, Prasad PV. Variable flip angle-based fast three-dimensional T1 mapping for delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage of the knee: need for B1 correction. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;65(5):1377-83.
35. Yankeelov TE, Gore JC. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Current medical imaging reviews*. 2009;3(2):91-107.
36. Hawighorst H, Knapstein PG, Weikel W, Knopp MV, Zuna I, Knof A, et al. Angiogenesis of uterine cervical carcinoma: characterization by pharmacokinetic magnetic resonance parameters and histological microvessel density with correlation to lymphatic involvement. *Cancer research*. 1997;57(21):4777-86.
37. Meng R, Chang SD, Jones EC, Goldenberg SL, Kozlowski P. Comparison between population average and experimentally measured arterial input function in predicting biopsy results in prostate cancer. *Academic radiology*. 2010;17(4):520-5.
38. Henderson E, Rutt BK, Lee TY. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magnetic resonance imaging*. 1998;16(9):1057-73.
39. Chen JJ, Smith MR, Frayne R. The impact of partial-volume effects in dynamic susceptibility contrast magnetic resonance perfusion imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;22(3):390-9.
40. de Bazelaire C, Rofsky NM, Duhamel G, Zhang J, Michaelson MD, George D, et al. Combined T2* and T1 measurements for improved perfusion and permeability studies in high field using dynamic contrast enhancement. *European radiology*. 2006;16(9):2083-91.
41. Roberts C, Little R, Watson Y, Zhao S, Buckley DL, Parker GJ. The effect of blood inflow and B(1)-field inhomogeneity on measurement of the arterial input function in axial 3D spoiled gradient echo dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;65(1):108-19.
42. Weinmann HJ, Laniado M, Mutzel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiological chemistry and physics and medical NMR*. 1984;16(2):167-72.
43. Fritz-Hansen T, Rostrup E, Larsson HB, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O. Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: a step toward quantitative perfusion imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of*

- the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 1996;36(2):225-31.
44. Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, et al. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;56(5):993-1000.
 45. Kovar DA, Lewis M, Karczmar GS. A new method for imaging perfusion and contrast extraction fraction: input functions derived from reference tissues. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1998;8(5):1126-34.
 46. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Multiple reference tissue method for contrast agent arterial input function estimation. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;58(6):1266-75.
 47. Evelhoch JL. Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1999;10(3):254-9.
 48. Parker GP, AR. T1-weighted dynamic contrast enhanced MRI. In: Tofts, PS., editor. *Quantitative MRI of the brain-measuring changes caused by disease.*: Chichester: John Wiley and Sons Ltd; 2003. p.341-364.
 49. Li X, Welch EB, Arlinghaus LR, Chakravarthy AB, Xu L, Farley J, et al. A novel AIF tracking method and comparison of DCE-MRI parameters using individual and population-based AIFs in human breast cancer. *Physics in medicine and biology*. 2011;56(17):5753-69.
 50. Azahaf M. *Processus de quantification en IRM de perfusion dans le cancer de la prostate*: Université Paris-Est Créteil; 2011.
 51. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1155-60.
 52. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1999;10(3):223-32.
 53. Sourbron SP, Buckley DL. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;66(3):735-45.
 54. Azahaf M. *Techniques d'analyse quantitative en IRM de perfusion T1 après injection de Gadolinium*: Université de Lille 2 Droit et Santé; 2012.
 55. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
 56. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. 1986.
 57. McGrath DM, Bradley DP, Tessier JL, Lacey T, Taylor CJ, Parker GJ. Comparison of model-based arterial input functions for dynamic contrast-enhanced MRI in tumor bearing rats. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;61(5):1173-84.
 58. Loveless ME, Halliday J, Liess C, Xu L, Dortch RD, Whisenant J, et al. A quantitative comparison of the influence of individual versus population-derived

- vascular input functions on dynamic contrast enhanced-MRI in small animals. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2012;67(1):226-36.
59. Kuperman VY, Alley MT. Differentiation between the effects of T1 and T2* shortening in contrast-enhanced MRI of the breast. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1999;9(2):172-6.
60. Risse F, Semmler W, Kauczor HU, Fink C. Dual-bolus approach to quantitative measurement of pulmonary perfusion by contrast-enhanced MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;24(6):1284-90.
61. Kim JH, Im GH, Yang J, Choi D, Lee WJ, Lee JH. Quantitative dynamic contrast-enhanced MRI for mouse models using automatic detection of the arterial input function. *NMR in biomedicine*. 2012;25(4):674-84.
62. Murase K, Yamazaki Y, Shinohara M, Kawakami K, Kikuchi K, Miki H, et al. An anisotropic diffusion method for denoising dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance images. *Physics in medicine and biology*. 2001;46(10):2713-23.
63. Hegde JV, Mulkern RV, Panych LP, Fennessy FM, Fedorov A, Maier SE, et al. Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37(5):1035-54.
64. Cheng HL, Wright GA. Rapid high-resolution T(1) mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;55(3):566-74.
65. Subashi E, Choudhury KR, Johnson GA. An analysis of the uncertainty and bias in DCE-MRI measurements using the spoiled gradient-recalled echo pulse sequence. *Medical physics*. 2014;41(3):032301.
66. Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR in biomedicine*. 2002;15(2):143-53.
67. Rijpkema M, Kaanders JH, Joosten FB, van der Kogel AJ, Heerschap A. Method for quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;14(4):457-63.

AUTEUR : Nom : HABERLAY

Prénom : Marc

Date de Soutenance : lundi 2 juin 2014

Titre de la Thèse

Analyse de l'impact de la fonction d'entrée artérielle sur la capacité diagnostique du paramètre K^{trans} dans le cancer de la prostate en zone périphérique : étude de 3 logiciels.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : **IRM dynamique ; K^{trans} ; prostate ; AIF (arterial input function)**

Résumé :

Contexte

L'IRM multiparamétrique (IRMmp) est une technique de choix dans la détection du cancer de la prostate. Les séquences dynamiques pondérées T1 après injection de chélates de gadolinium permettent par le biais de l'analyse quantitative, de calculer des paramètres pharmacocinétiques tel que K^{trans} (coefficient de transfert volumique). La détermination de la fonction d'entrée artérielle (AIF) est une étape clef dans le processus de quantification. Notre objectif est d'étudier l'impact de différentes AIF (manuelle [M], standard de Weinmann [W] ou de Fritz-Hansen [FH]) à travers 3 logiciels de post-traitement, sur les capacités diagnostiques du paramètre K^{trans} dans le cancer prostatique.

Matériel et méthode

38 patients avec un cancer de prostate ont été inclus rétrospectivement. Chaque patient a bénéficié d'une IRMmp avec une séquence dynamique en écho de gradient T1 après injection et d'une prostatectomie radicale avec une carte histomorphométrique.

38 cancers et 38 zones saines de la zone périphérique ont été sélectionnés par un urologue expérimenté. L'analyse quantitative a été réalisée avec 3 AIF différentes (M, W et FH) et deux modèles (Tofts et Tofts modifié). Pour chaque couple AIF-modèle, les valeurs en zone tumorale du paramètre K^{trans} ont été comparées à celles en zone saine permettant de reconstruire des courbes ROC. Les données ont été post-traitées dans 3 logiciels (L1, L2 et L3).

Résultats et conclusion

Le paramètre K^{trans} est significativement plus élevé dans le cancer par rapport au tissu sain. L'AIF de Weinmann est celle qui permet au paramètre K^{trans} de mieux discriminer le cancer prostatique en zone périphérique et ceci, quelque soit le modèle pharmacocinétique et le logiciel utilisés avec une sensibilité $> 0,80$ selon les courbes ROC. Il existe une importante variabilité inter-logicielle des valeurs du paramètre K^{trans} .

Composition du Jury :

Président : Pr LEMAITRE L.

Assesseurs : Pr ERNST O., Pr LECLERC X., Dr PUECH P., Dr AZAHAF M.