

Facteurs prédictifs de l'agressivité des cancers de prostate en IRM multiparamétrique : évaluation des paramètres anatomiques, fonctionnels et de texture

Alexandre Allera

▶ **To cite this version:**

Alexandre Allera. Facteurs prédictifs de l'agressivité des cancers de prostate en IRM multiparamétrique : évaluation des paramètres anatomiques, fonctionnels et de texture. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129028

HAL Id: dumas-03129028
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129028

Submitted on 2 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019 N° 134

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Facteurs prédictifs de l'agressivité des cancers de prostate en IRM multiparamétrique : évaluation des paramètres anatomiques, fonctionnels et de texture

Présentée et soutenue publiquement
le 24 septembre 2019

Par

Alexandre ALLERA
Né le 23 septembre 1990 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Professeur Raphaële Renard-Penna, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Lucidarme, PU-PH …….. Président

Mme Le Professeur Éva Comperat, PU-PH

M. Le Professeur Olivier Cussenot, PU-PH

Mme Le Professeur Laurence Rocher, PU-PH

CC BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

Remerciements

Au Pr Renard-Penna, merci de m'avoir proposé ce sujet et de ton implication dans ce travail. Je te remercie pour ta confiance et me réjouis de travailler avec toi à partir de Novembre. Je dois en partie à toi mon orientation en radiologie, aussi reçois ici le témoignage de mon admiration et de ma reconnaissance.

Au Pr Lucidarme, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de la confiance que vous m'accordez. La bienveillance que vous portez à l'égard de vos collègues et élèves a toujours été un exemple pour moi. Travailler à nouveau dans votre service sera j'en suis certain une expérience riche sur le plan professionnel mais également humain.

Au Pr Cussenot, merci de votre participation à ce jury, ainsi que pour votre aide précieuse pour la réalisation de ce travail et votre relecture.

Au Pr Rocher, merci de votre participation à ce jury et de votre disponibilité. Merci de la richesse et de la qualité de votre enseignement et de votre implication dans la formation des internes.

Au Pr Comperat, merci de votre participation à ce jury et de votre enthousiasme pour la thématique de ce travail.

A mes parents, merci de votre amour et de votre soutien indéfectible tout au long de ces années. Merci de l'éducation que vous m'avez apportée et d'avoir fait de moi ce qui je suis aujourd'hui.

A ma famille, pensée toute particulière à Roselyne qui nous a malheureusement quitté récemment, Florence qui a toujours été très bienveillante à mon égard, et Helena qui je l'espère marchera dans les traces de son grand cousin !

A mes amis, de médecine des débuts comme ceux plus récents, Ugo, Grégoire, Antoine D, Elsa, Iyad, Yassine, Anne x 2, Fanny, Tiphaine, Aude, Justine, Romain, Mc, Marie, Antoine L, Thomas, Edouard, Morgane, Elise, les clampins Mageau, Carica, Goud, Olivier, Martin pour ne citer qu'eux.

A Albane, merci d'être à mes côtés depuis quelques mois, j'espère que tout cela n'est que le début d'une grande et belle aventure !

A mes co-internes et chefs tout au long de l'internat, qui pour beaucoup sont devenus des amis, ceux déjà cités mais également Ahmed, Anne, Stéphane, Goujon, Querub, Hoang, Sophie, Lucas, Jonathan, Claire, Julien, Wassef, Louis, Samir, Sylvain, Cécile, Paul-Hugo, David, Mathilde, Malik, Edouard, Rafik, entre autres.

A tous les enseignants et séniors qui m'ont encadré lors de mon cursus.

Aux manips et plus généralement au personnel paramédical qui ont croisé ma route, tout particulièrement aux équipes de Mondor, Cochin et Saint-Antoine avec qui j'ai passé de très bons moments au travail et en dehors !

Au CCR, pour sa super équipe !

Liste des abréviations utilisées

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

AFU : Association Française d'Urologie

AUC : Area Under the Curve

CaP : Cancer prostatique

CNS : Cancer non significatif

CS : Cancer significatif

DS : Déviation standard

FES : Facteur d'échelle spatiale

FOV : Field of View

IMC : Indice de masse corporelle

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

ISUP : International Society of Uropathology

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MP : Moyenne des pixels

MPP : Moyenne des pixels positifs

PI-RADS : Prostate-Imaging-Reporting and Data System

PSA : Prostate Specific Antigen

ROC : Receiver operating characteristic

SI : Signal intensity

T1/T2 SE : T1/T2 spin-echo

TE : Temps d'écho

TNM : Tumor Nodes Metastasis

TR : Temps de répétition

ZP : Zone périphérique

ZT : Zone de transition

Table des matières

Remerciements 2
Liste des abréviations utilisées 4
Tableaux et figures 7
RATIONNEL 8
Rappels sur l'anatomie et la fonction de la prostate 8
Adénocarcinome de la prostate 10
Epidémiologie 10
Stratégie de dépistage 10
Stratégie de diagnostic 11
Stratégies de prise en charge du cancer de la prostate 20
Considérations techniques et applications à l'adénocarcinome prostatique 22
Principes de l'analyse de texture appliquée à l'IRM 22
Analyse de texture appliquée à l'IRM de prostate 26
Facteurs pronostiques de l'adénocarcinome prostatique 27
Facteurs pronostiques cliniques et biologiques 27
Facteurs pronostiques en IRM 29
Objectifs de l'étude 31
MATERIEL ET METHODES 32
Définition de la population de l'étude, critères d'inclusion 32
Histologie 32
IRM 33
Analyse statistique 35
Troisième partie : RESULTATS 37
Quatrième partie : DISCUSSION 41
Conclusion 48
Références 49
Annexes 55

Annexe 1 Score de Gleason et équivalence en grade ISUP 55
Annexe 2 Résumé des paramètres des séquences IRM utilisées 56
Annexe 3 Exemple d'analyse de texture par Texrad® 57
Annexe 4 Flow-chart de l'étude 58
Annexe 5 Caractéristiques clinico-biologiques des patients 59
Annexe 6 Caractéristiques des lésions index en IRM 60

Annexe 7 Répartition des grades ISUP des lésions index 61
Annexe 8 Résultats de l'analyse de texture en fonction du filtrage gaussien 62
Annexe 9 Résultats détaillés de l'analyse de texture pour l'entropie.....63
Annexe 10 Diagrammes en boîte de l'entropie en fonction du filtrage gaussien, différence entre CNS et CS.....64
Annexe 11 Courbes ROC de l'entropie pour chaque FES 65
Annexe 12 Valeurs de p pour chaque facteur de risque étudié, différence entre CNS et CS 66
Annexe 13 Valeur de p entre CS et CNS pour l'entropie pour chaque FES, ajusté en fonction de la taille du ROI.....67
Annexe 14 Courbe ROC du modèle associant âge du patient, le grand axe tumoral et l'entropie.....68

Tableaux et figures

Figure 1 Schéma de l'anatomie prostatique 9
Figure 2 Illustration de la technique réalisation des biopsies prostatiques 12
Figure 3 Exemple d'une lésion cible prostatique en IRM 17
Figure 4 Exemple de réalisation de biopsies prostatiques par fusion (système Koelis®) 18
Figure 5 Classification de D'Amico 20
Figure 6 Illustration du coefficient de symétrie 24
Figure 7 Illustration du coefficient d'aplatissement[19] 25

Tableau 1 PI-RADS v2.1 16

RATIONNEL

Rappels sur l'anatomie et la fonction de la prostate

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin. Elle est localisée dans le pelvis, en infra-vésical et entoure la première portion de l'urètre. Elle est de forme pyramidale, à base supérieure et d'apex inférieur. On lui désigne classiquement plusieurs zones (Figure 1) :

- La zone périphérique (ZP) : située en postéro-latéral et inférieur, elle est le siège de la majorité des cancers (70%), mais également des prostatites. En raison de sa situation proche du rectum, c'est elle qui est palpable lors du toucher rectal
- La zone de transition (ZT) : c'est une zone antérieure et médiane, qui augmente de taille au fil des ans pour devenir le siège principal du tissu glandulaire prostatique. Elle entoure l'urètre qui traverse la prostate. Elle est le siège d'environ 25% des cancers prostatiques. Elle peut se développer vers la vessie et devenir un lobe à part entière appelé lobe médian.
- La zone centrale : elle est de forme conique et située en postéro-basal, entourant les canaux éjaculateurs. Elle est rarement le siège des cancers (5%)
- Le stroma fibro-musculaire antérieur : constitué de fibres musculaires, il sert de sphincter à l'urètre, permettant la continence.

On appelle capsule l'espace virtuel séparant le parenchyme prostatique de l'espace péri-prostatique. Ce n'est donc pas une véritable enveloppe à proprement parler, mais elle est importante dans la stadification du cancer. Son franchissement par la tumeur la classant T3 (visible en imagerie ou en anatomopathologie par un envahissement des tissus péri-prostatiques).

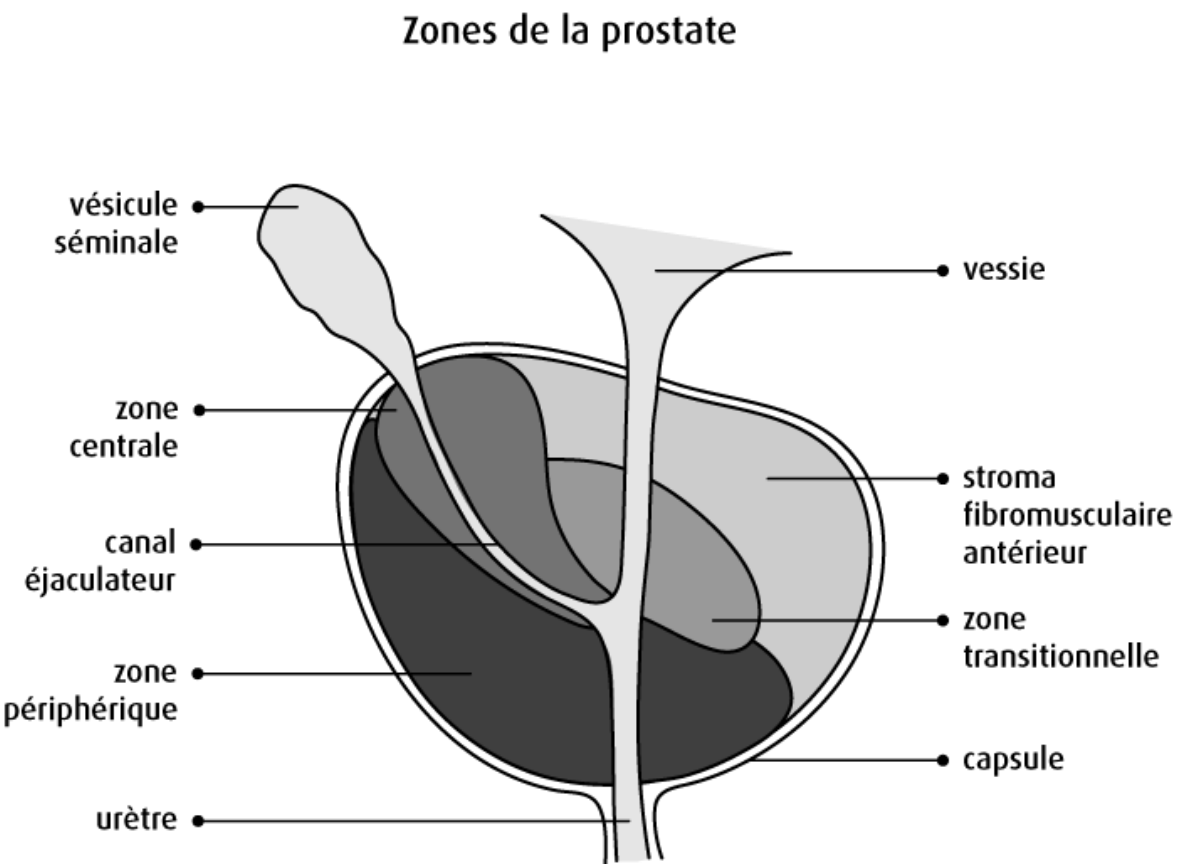


Figure 1 Schéma de l'anatomie prostatique[1]

Le rôle de la prostate est de produire environ 20% du liquide séminal, le reste étant fabriqué par les vésicules séminales.

Adénocarcinome de la prostate

Epidémiologie

Le cancer de la prostate (CaP) est un des cancers les plus fréquents chez l'homme dans le monde. En 2018 il est le 3e plus fréquent avec environ 1 276 106 nouveaux cancers nouvellement diagnostiqués et le 5e plus létal avec environ 359 000 décès[2]. C'est un cancer d'évolution lente avec un faible taux de mortalité, ne dépassant pas 15% ces dernières années dans le monde[3]. Les facteurs de risque du cancer de prostate sont l'âge, les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux.
Une succession d'altérations génétiques spécifiques, le plus souvent acquises et parfois en partie héritées, est incriminée dans la carcinogenèse prostatique. Ces altérations augmentent avec l'âge et certains facteurs environnementaux.
L'association de facteurs génétiques et environnementaux expliquerait les variations ethniques et géographiques de l'incidence de la maladie[4]. C'est un cancer hormonosensible aux androgènes.

Stratégie de dépistage

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate est de permettre un diagnostic précoce pour augmenter la proportion des cancers localisés, donc curables dans leur grande majorité. La détection précoce du CaP peut avoir un impact sur la mortalité, si elle permet de traiter plus spécifiquement les formes agressives diagnostiquées

avant 70 ans. Même s'il n'existe pas de dépistage de masse organisé (qui s'adresse à tous les sujets d'une tranche d'âge), l'Association Française d'Urologie (AFU) recommande depuis 2003 une détection individuelle du cancer de la prostate entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est supérieure ou égale à 10 ans[5,6].
Le dépistage consiste en la réalisation d'un dosage sérique du Prostate Specific Antigen (PSA) et la réalisation d'un toucher rectal, à partir de 45 ans pour les patients présentant des facteurs de risque, et à partir de 50 ans pour les autres patients[7].

Stratégie de diagnostic

En cas de toucher rectal anormal ou de PSA anormalement élevé (> 4ng/mL), il est recommandé de proposer des biopsies prostatiques selon un schéma standard à 12 prélèvements[7].

Dosage du PSA

Le dosage du PSA avec un seuil à 4ng/mL bénéficie d'une bonne sensibilité (supérieure à 90%) mais d'une faible spécificité aux alentours de 20%[8]. Le PSA est un marqueur du tissu prostatique, non spécifique du cancer de prostate.

Biopsies prostatiques standard

L'examen princeps de diagnostic pour le CaP reste la réalisation de biopsies prostatiques, avec analyse anatomopathologique des prélèvements. Celles-ci sont réalisées par voie transrectale, guidées par l'échographie, sous anesthésie locale

(Figure 2). On réalise classiquement douze biopsies, bilatérales, médiales et latérales, à la base, en médio-prostatique et à l'apex de la prostate.



Figure 2 Illustration de la technique réalisation des biopsies prostatiques[9]

Les biopsies prostatiques permettent de faire le diagnostic et d'évaluer l'agressivité du CaP. C'est un geste invasif qui peut se compliquer principalement d'infection pour environ 3% des patients[10].

Les biopsies prostatiques standards, si elles permettent une cartographie prostatique, ont le défaut de n'en réaliser qu'un échantillonnage. Il est donc relativement fréquent de passer à côté d'une lésion tumorale particulièrement dans les secteurs extrêmes (surtout antérieurs), ou de la sous-évaluer en raison de la possible nature hétérogène des CaP. L'IRM prostatique vient pallier à ce problème,

car elle permet d'explorer l'ensemble du parenchyme prostatique, ainsi que de détecter d'éventuelles lésions cibles à biopsier.

Imagerie prostatique

L'IRM est l'examen de référence pour la détection la caractérisation et le bilan d'extension des cancers prostatiques

Préparation

La réalisation de l'IRM prostatique exige une préparation, au moins la prise d'antispasmodique (Glucagon) pour limiter les artefacts liés au péristaltisme rectal, à laquelle peut être associé un lavement rectal permettant de diminuer les artefacts liés aux matières fécales.

Technique

L'IRM prostatique est de préférence réalisée sur une IRM 3T plutôt qu'1,5T, bénéficiant d'une meilleure résolution spatiale. L'utilisation d'une antenne endorectale a peu à peu été abandonnée en raison de l'absence de bénéfice dans la détection et le suivi des CaP, aussi on utilise une antenne pelvienne.

Le protocole IRM inclut (recommandations PI-RADS v2.1 de l'ACR[11]) :

- Des séquences pondérées en T2 (spin-écho, 2 plans minimum contenant au moins une acquisition axiale), avec un champ de vue (FOV) centré sur la

prostate et les vésicules séminales (12-20cm) et une épaisseur de coupe fine (3mm). Celles-ci peuvent être également remplacées par une séquence en 3D T2 isotropique.

- Une séquence axiale diffusion dans 3 directions au moins avec un FOV centré également sur la prostate en coupes fines (3-4mm), avec deux valeurs basses de b (50 et 400 généralement) et une haute supérieure à 1000 s/mm². Il est nécessaire d'utiliser une valeur élevée de b en raison de l'effet T2 qui peut masquer un CaP. Malheureusement l'utilisation de b élevés présente deux inconvénients à savoir un temps d'acquisition plus long et un rapport signal sur bruit diminué. Pour s'affranchir de ces contraintes, on utilisera une séquence pondérée en diffusion à b élevé (2000-3000) qui sera non acquise mais calculée à partir des séquences pondérées en diffusion précédentes, à valeur de b plus basses. On utilisera également une cartographie d'ADC sensibilisant la détection des CaP.

- Une séquence T1 écho de gradient avec saturation de la graisse, encore une fois centrée sur la prostate et coupes fines, sans et avec injection de chélates de Gadolinium avec acquisition dynamique, avec une résolution temporelle (> 1 image / 10s environ) et un temps d'observation (au moins 2 minutes) suffisants

- Une séquence grand champ, le plus souvent réalisée avec une séquence T1 spin-écho à la fin de l'acquisition dynamique, permettant de déterminer l'extension loco-régionale et notamment un envahissement ganglionnaire.

Score PI-RADS

Introduit en 2012 pour standardiser la technique et le rapport de l'IRM prostatique, il en est actuellement à sa version 2.1[12]. C'est un score semi-objectif qui combine des éléments morphologiques, d'intensité de signal et de rehaussement. Il traduit la probabilité d'une lésion d'être un CaP significatif (Gleason 7 au moins) de 1 à 5, du moins probable au plus probable.

On attribue pour chaque lésion un score PI-RADS en T2 et en imagerie de diffusion. Chaque séquence n'a pas même le poids en fonction de la zone que l'on étudie, c'est le principe de la séquence majoritaire et minoritaire : l'analyse de la ZT repose principalement sur la séquence T2, celle de la ZP sur la séquence de diffusion.

La séquence de perfusion a un rôle mineur dans le PI-RADS, et uniquement pour l'analyse de la ZP.

Le Tableau 1 détaille le score PI-RADS 2.1.

PIRADS	Zone périphérique (diffusion)	Zone de transition (T2)
1	Normal	Normal ou nodule complètement encapsulé (adénome typique)
2	Hypersignal (diff) ou hyposignal (ADC) linéaire ou triangulaire	Nodule partiellement encapsulé OU nodule bien circonscrit non encapsulé OU zone d'hypointensité modérée entre des nodules
3	Hyposignal (ADC) OU hypersignal (diff) focal marqué. Possiblement les deux mais hyposignal (ADC) modéré dans ce cas.	Intensité de signal hétérogène à contours flous OU tout ce qui ne correspond pas à 2, 4 ou 5
4	Hyposignal (ADC) ET hypersignal (diff) focal marqué de moins de 1,5cm	Hypointensité modérée homogène, lenticulaire ou non circonscrite, de moins de 1,5cm
5	Même que PIRADS 4 mais de ≥ 1,5cm ou extension extra-prostatique visible	

DCE +

Diff +

Tableau 1 PI-RADS v2.1 (le T2 de la ZP étant similaire à celui de la ZT et étant non déterminant, on ne le décrit pas ici) *DCE + : rehaussement précoce, diff : diffusion*

Score Subjectif

Le PI-RADS bénéficiant d'une très bonne sensibilité mais d'une spécificité modérée[13] (*Se 95% [IC95% 85-98%], Sp 73% [IC95% : 36-94%]*), on le complète souvent par un score de Likert simple, qui traduit la probabilité de cancer sur une échelle de 1 à 5 du moins probable au plus probable, mais cette fois laissé à l'appréciation subjective du radiologue. Cela permet notamment de corriger les faux positifs en IRM (adénomes, foyer de prostatite, …), ou de donner un score de confiance plus élevé au PI-RADS 4. Un exemple de lésion prostatique tumorale typique en IRM est donné en Figure 3.

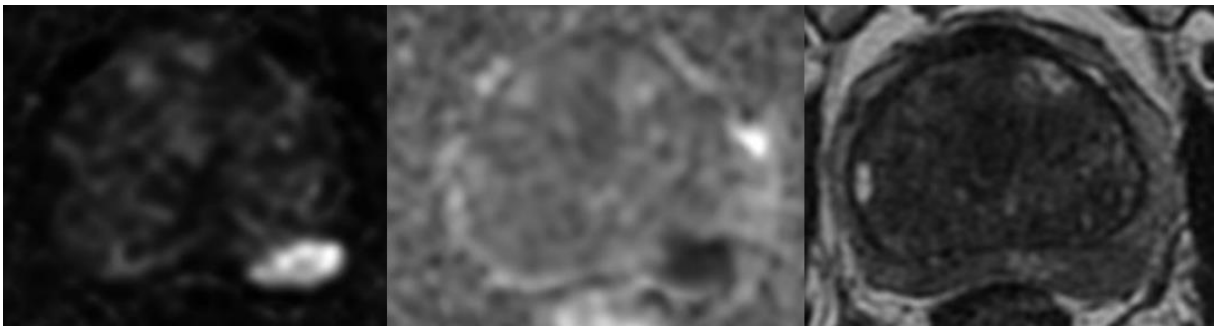


Figure 3 Exemple d'une lésion cible prostatique en IRM. La lésion est en base gauche, focale et bien limitée, en hypersignal diffusion (gauche), présentant un ADC abaissé (au milieu) et en hyposignal T2 (à droite). Elle mesure plus de 15mm, elle est donc classée PIRADS 5.

Biopsies prostatiques ciblées

La série de biopsies standard peut être complétée dans le même temps par des biopsies ciblées si des lésions cibles ont été retrouvées en IRM, réalisées soit de façon « cognitive » en se repérant mentalement avec les images IRM, soit par fusion d'images échographiques et IRM (Figure 4)

Les systèmes de fusion élastique permettent de tenir compte des déformations de la prostate entre autres à l'introduction de la sonde d'échographie. Ces systèmes permettent également un contrôle qualité en illustrant la localisation exacte des biopsies réalisées.

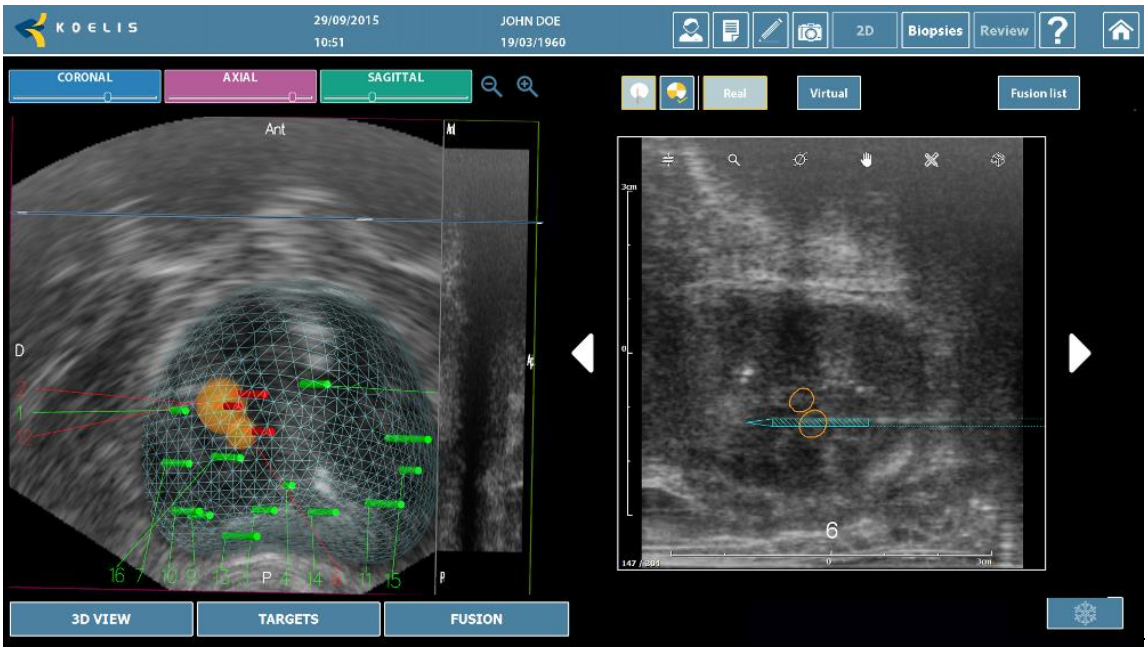


Figure 4 Exemple de réalisation de biopsies prostatiques par fusion (système Koelis®). Les lésions cibles sont en orange, les batônnets représentent les trajets de biopsie (ceux en rouge dans la lésion cible).

Recommandations françaises

L'Association Française d'Urologie recommande dorénavant la réalisation d'une IRM en cas de suspicion clinique de cancer de prostate avant la réalisation de la première série de biospies[14].

Histologie

Les biopsies permettent de poser le diagnostic d'adénocarcinome de la prostate mais également de préciser l'extension et l'agressivité de la tumeur grâce à plusieurs critères anatomopathologiques :

- Le score Gleason (Annexe 1) des prélèvements tumoraux, permettant de grader les tumeurs des plus ou moins différenciées, donc plus ou moins agressives. Les cellules tumorales sont classées de 3 (différenciées) à 5 (non différenciées), le score Gleason étant la somme des deux populations de cellules tumorales les plus représentées sur les prélèvements, et le premier chiffre entre parenthèse celui de la population cellulaire la plus représentée. Le score de Gleason s'étend donc de 6 (3 + 3) à 10 (5 + 5), et un score de 7 (3 + 4) est moins agressif qu'un 7 (4 + 3). Pour simplifier la lecture on préfère de plus en plus utiliser le grade de l'International Society of UroPathology (ISUP), qui s'étend de 1 à 5, correspondant respectivement à un Gleason de 6 (3 + 3), 7 (3 + 4), 7 (4 + 3), 8 (4 + 4) et supérieur ou égal à 9 (4 + 5).
- Le nombre de biopsies positives et leur localisation, ainsi que la longueur et le pourcentage de tumeur sur la longueur de la carotte.
- L'envahissement local, notamment capsulaire et vésiculaire

Stratégies de prise en charge du cancer de la prostate[15]

La classification de D'Amico évalue le risque de progression tumorale après traitement, dépendant du taux de PSA sérique, du score de Gleason et du stade TNM de l'adénocarcinome prostatique (Figure 5).

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou ≥ 8
PSA sérique (ng/mL)	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

Figure 5 Classification de D'Amico

C'est une des classifications les plus utilisées pour guider la prise en charge thérapeutique.

Les cancers à faible risque bénéficient d'un traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie) pour les patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans, ou d'une surveillance active consistant à suivre (toucher rectal, PSA, IRM et biopsies de prostate) une lésion à faible risque jusqu'à ce que celle-ci ne le soit plus (critères variables selon les équipes). Les traitements focalisés sur la tumeur tels les ultrasons focalisés et la cryothérapie sont actuellement réservés aux récidives tumorales après radiothérapie, mais sont en cours d'évaluation pour le traitement des cancers localisés de bas grade.

Les cancers à risque intermédiaire peuvent se voir proposer un traitement curatif de type prostatectomie radicale +/- curage ganglionnaire, radiothérapie externe ou curiethérapie. Ces traitements présentent des effets secondaires invalidants, en premier lieu la dysfonction érectile et l'incontinence urinaire.

Pour les cancers à haut risque et métastatique, on propose une chimiothérapie et une hormonothérapie, auxquels peuvent être ajoutés une chirurgie et radiothérapie.

Considérations techniques et applications à l'adénocarcinome prostatique

Principes de l'analyse de texture appliquée à l'IRM[16,17]

Alors que l'analyse classique des examens d'imagerie repose sur l'interprétation de paramètres visuellement reconnaissables, tels la taille, la forme, la prise de contraste et son intensité, l'analyse de texture appliquée à l'imagerie (ou imagerie médicale computationnelle/radiomique) traite par ordinateur les données de l'examen et les traduit en informations quantifiables, et donc objectives. On fait l'hypothèse que cette analyse puisse être un reflet du phénotype architectural, cellulaire et moléculaire de la structure en question, notamment des tumeurs, qui permettrait un apport dans le diagnostic, la caractérisation et le suivi de celles-ci.

L'analyse de texture analyse dans une région (ou volume) d'intérêt l'intensité des pixels et leur répartition dans l'espace. De manière générale on considère trois types d'indice :

- Les indices quantitatifs de forme : la taille, le volume, la surface, etc.
- Les indices de premier ordre, prenant en compte la distribution de la valeur des voxels sans prendre en compte leur répartition dans l'espace. On utilise classiquement un histogramme pour en représenter les valeurs.
- Les indices de second ordre, qui prennent en compte la valeur et la répartition spatiale des voxels

La résolution spatiale est un facteur important à prendre en compte, en effet une région d'intérêt trop petite ne permet pas d'obtenir des informations suffisantes pour

l’analyse, tout comme une région d’intérêt trop grande peut poser problème pour les tumeurs hétérogènes, comme celles à composantes mixtes ou présentant un centre nécrotique. De façon similaire, même pour un examen unique, il existe plusieurs protocoles d’acquisition et de reconstruction pouvant être à l'origine d’une variation des résultats non dus à des phénomènes biologiques.

La délimitation d’une région d’intérêt peut être automatique, semi-automatique ou manuelle. S’il est préférable d’utiliser une méthode automatique pour la reproductibilité, celle-ci n’est utilisable que si le contraste entre le signal de la tumeur et du parenchyme sain est important, ce qui n’est pas toujours le cas pour la prostate. On préférera donc utiliser une méthode semi-automatique ou manuelle pour l’étude des adénocarcinomes prostatiques en IRM.

A la suite de la définition d’une région d’intérêt, il peut être intéressant de traiter l’image obtenue pour diminuer le bruit de fond, par exemple en lissant les images par un filtre gaussien, appliqués à une image utilisant différents filtres plus ou moins épais, selon des facteurs d’échelle spatiale (classiquement étendus de 2 à 6mm). Pour les indices de second ordre, il est plus simple de discrétiser les valeurs des voxels afin de ne pas à avoir à analyser des valeurs continues.

A partir de ces images filtrées, on obtient pour chacune un histogramme sur lequel on analyse différents paramètres (ceux décrits ci-après le sont selon J. Haralick[18]), parmi lesquels (pour les formules qui suivent, on prend n le nombre de voxel, x la valeur d’un voxel dans le champ étudié et i l’ensemble des valeurs que peut prendre un voxel) :

- **La moyenne** de la valeur des voxels $\bar{X}$, éventuellement uniquement celle des pixels à valeur positive

- **L'écart-type** défini par la formule suivante :

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum(x-\bar{X})^2}$$

L'écart-type évalue la dispersion des valeurs autour de la moyenne, ainsi un écart-type élevé indique un écartement élevé des valeurs autour de celles-ci.

- **Le coefficient de symétrie** (Figure 6) défini par la formule suivante

$$\frac{m_3}{m_2^{\frac{3}{2}}} \text{ avec } m_2 = \frac{\sum(x-\bar{X})^2}{n} \text{ et } m_3 = \frac{\sum(x-\bar{X})^3}{n}$$

Ainsi un coefficient de symétrie négatif indique une distribution étalée inférieure à la moyenne et inversement. Un coefficient de symétrie nul indique une répartition symétrique des valeurs par rapport à la moyenne.

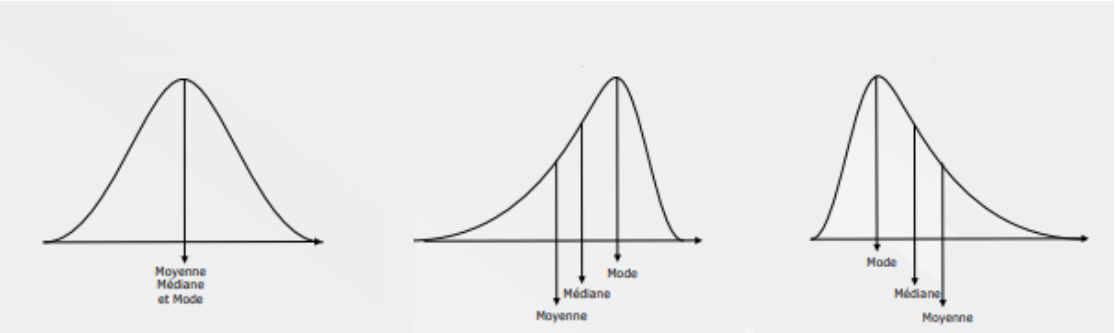


Figure 6 Illustration du coefficient de symétrie[19]. A gauche une courbe avec un coefficient de symétrie égal à 0, au centre une courbe avec un coefficient de symétrie positif, et à droite négatif.

- **Le coefficient d'aplatissement** (Figure 7) défini par la formule suivante :

$$\frac{m_4}{m_2^2} \text{ avec } m_2 = \frac{\sum(x-\bar{X})^2}{n} \text{ et } m_4 = \frac{\sum(x-\bar{X})^4}{n}$$

Ainsi un coefficient négatif indique une courbe plus « plate » qu'une courbe de loi normale, un coefficient positif indique une courbe plus « pointue » qu'une courbe de loi normale, et un coefficient nul indique que la courbe est proche de celle d'une loi normale.

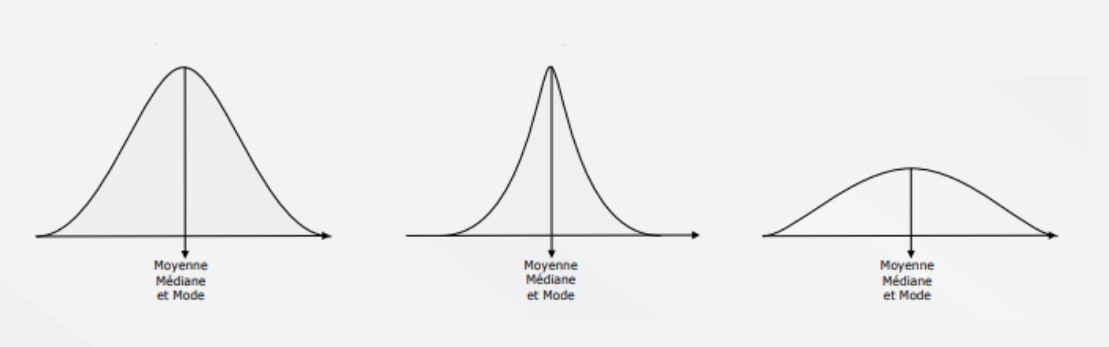


Figure 7 Illustration du coefficient d'aplatissement[19]. A gauche une courbe avec un coefficient d'aplatissement égal à 0, au centre une courbe avec un coefficient d'aplatissement positif, et à droite négatif.

- **L'entropie** définie par la formule suivante :

$$-\sum p(x \in i).\log(p(x \in i))$$

Ainsi l'entropie mesure l'hétérogénéité des valeurs de pixels. Une entropie élevée signifie que les valeurs des pixels sont très hétérogènes.

Analyse de texture appliquée à l'IRM de prostate

L'analyse de texture est une piste prometteuse à la fois pour le diagnostic du cancer de la prostate, mais également pour évaluer son pronostic. En effet plusieurs études montrent des différences significatives entre le tissu prostatique tumoral et le tissu prostatique sain[20,21]. Wibmer et al.[20] ont pu montrer notamment que les indices traduisant l'hétérogénéité de l'intensité de signal des pixels tels l'entropie ou la corrélation (selon J. Haralick[18]) semblaient être associés aux cancers de la zone périphérique plutôt qu'au tissu prostatique sain, sur des séquences pondérées en T2 ou sur la cartographie ADC.

De même, il est montré que certains paramètres en analyse de texture sont corrélés à l'agressivité[22,23] de la tumeur prostatique. L'entropie ressort à nouveau dans ces études comme associée avec les tumeurs de haut grade plutôt que de bas grade.

En revanche, on remarque que ces essais se sont concentrés essentiellement sur les indices de second ordre et rares sont ceux qui ont étudiés les indices de premier ordre[24]. L'analyse de texture a également été réalisée surtout sur les séquences de cartographie ADC et non morphologiques comme celles pondérées en T2.

Facteurs pronostiques de l'adénocarcinome prostatique[25,26]

Certains critères cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques pré-thérapeutiques permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative ou éventuellement d'orienter la décision thérapeutique initiale.

Facteurs pronostiques cliniques et biologiques

Âge

L'âge de découverte du diagnostic de cancer de la prostate semble être associé à un score de Gleason plus élevé, tout comme un risque de récidive plus important[27,28]. L'étude de Muralidhar et al.[27] montre effectivement qu'au-delà de 75 ans environ la probabilité d'avoir une tumeur de Gleason supérieure ou égale à 7 devient nettement supérieure, tout comme celle d'avoir une tumeur à haut risque de récidive à partir de 70 ans. De plus, une étude sur 474 patients a montré que les patients âgés avaient plus de chance d'avoir une extension extra-capsulaire de leur cancer[29].

Morphologie du patient

Plusieurs études ont mis en lumière la plus grande probabilité d'avoir un cancer de la prostate de haut grade avec un IMC plus élevé[30–32], et plus précisément l'association plus importante des cancers de haut grade avec un IMC supérieur à 30. De même, des paramètres mesurables en IRM semblent corrélés à une plus grande agressivité

du cancer prostatique, tels que la mesure du volume péri-prostatique[33,34] et du périmètre abdominal[35].

PSA et Densité de PSA

Le dosage du PSA est reconnu comme un outil de dépistage efficace, mais il semblerait que celui-ci rapporté au volume prostatique (densité de PSA (PSAd)) soit encore un meilleur indicateur de cancer prostatique[36], de par sa meilleure spécificité. En effet le taux de PSA est corrélé au volume prostatique, et un nombre non négligeable de faux positifs intervient en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, pathologie fréquente à l'âge habituel où sont diagnostiqués les cancers.

Le PSA est également un facteur prédictif de l'agressivité de la tumeur prostatique, ainsi que la densité de PSA[37,38] , comme le montre l'étude de Nowroozi et al.[37] sur 105 patients retrouvant une association positive entre la densité de PSA et l'extension extra-prostatique de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire et des vésicules séminales. Il semblerait par ailleurs que la valeur de 0,2ng/mL/mL puisse être utilisée comme seuil faisant retrouver une tumeur Gleason 7(4+3) ou supérieure sur une pièce de prostatectomie[39]

Facteurs pronostiques en IRM

Diffusion et Coefficient Apparent de la Diffusion (ADC)

La séquence pondérée en diffusion étudie les mouvements browniens des molécules d'eau en appliquant deux gradients de champ magnétique opposés, permettant un déphasage puis un rephasage des protons. Ainsi les protons immobiles seront rephasés correctement et produiront plus de signal que les protons mobiles. Cette technique permet donc d'identifier des milieux où les mouvements des molécules d'eau sont limités, notamment les milieux cellulaires denses comme les tumeurs.

On définit l'intensité du gradient de diffusion utilisé par la valeur b, exprimée en s/mm² obtenue par la formule $b= \gamma^2G^2\delta^2(\Delta - \delta/3)$ avec γ le rapport gyromagnétique, G l'amplitude du gradient de diffusion, δ la durée d'application du gradient et Δ le délai entre l'application des deux gradients de diffusion. Une séquence diffusion à b=0 correspond à une pondération sans application de gradient de diffusion, en T2. Dans le modèle théorique de diffusion le plus simple correspondant à une atténuation linéaire du signal, on définit la valeur du signal obtenu en IRM selon le b utilisé par la formule

$$SI = SI_0\, e^{-bADC}$$

avec SI le signal obtenu à b défini, SI_0 le signal obtenu à b=0, et l'ADC le coefficient apparent de la diffusion. Il est donc possible de retrouver aisément l'ADC, qui est un reflet objectif de la diffusion des molécules d'eau contrairement au signal sur la séquence native, sensible à l'effet de pondération T2. On utilise alors une cartographie ADC représentant la valeur d'ADC obtenue pour chaque voxel.

La séquence de diffusion permet donc d'apprécier la microarchitecture des tissus et

reflète la composition du tissu exploré. Les séquences de diffusion donnent des informations sur l'agressivité tumorale. La restriction dans les cancers agressifs est secondaire à l'augmentation de la cellularité, les changements structurels du stroma, la désorganisation des textures, la fibrose, autant de facteurs qui réduisent les mouvements des molécules d'eau et par conséquent ont des valeurs basses d'ADC, ce qui conforte le concept que la diffusion est un bio-marqueur. Il a été montré qu'il existait une corrélation inversement proportionnelle entre le score ADC et le score de Gleason : plus l'ADC est bas plus la lésion est agressive et le score de Gleason élevé. Ainsi Alessandrino et al.[40] ont montré sur 119 patients qu'il existait une valeur seuil de 0,700 x 10^{-3} mm^2/s environ en-dessous de laquelle une lésion avait une probabilité forte d'être au moins Gleason 7 (4+3) au lieu de 7(3+4).

Grand axe de la tumeur

Si le grand axe tumoral est un facteur important pour le diagnostic de cancer prostatique, il apparaît également comme un de ses facteurs pronostics à part entière[41]. Beksac et al.[45] sur 206 patients ont retrouvé une association significative entre taille lésionnelle et agressivité de celle-ci, avec une taille seuil aux alentours de 15mm séparant les lésions présentant un « évènement défavorable » lors du suivi de celles n'en présentant pas.

Objectifs de l’étude

Evaluer la performance diagnostique de l’imagerie anatomique, fonctionnelle et de l’analyse de texturale issue de la séquence en pondération T2 pour la caractérisation des cancers prostatiques cliniquement significatifs définis par un score de Gleason ≥ 4+3

MATERIEL ET METHODES

Définition de la population de l'étude, critères d'inclusion

Les patients ayant bénéficié d'une IRMmp avant une prostatectomie radicale à l'Hôpital de la Pitié-Salpétrière (Paris, France) et à l'Institut Mutualiste Montsouris (Paris, France) entre Juin 2016 et septembre 2017 ont été inclus de façon rétrospective.

Histologie

Les pièces de prostatectomie ont été analysées par les services d'anatomo-pathologie de la Pitié-Salpétrière (Pr. Comperat, Dr Cote) et de l'Institut Mutualiste Montsouris (Service du Dr P. Validire)

L'analyse comprenait pour chaque foyer tumoral :

1.– le score de Gleason et le score ISUP ;

2.– la localisation : zone périphérique ou zone de transition ;

3.– la taille : mesure des 3 axes ;

4.– L'extension loco-régionale : tumeur intra-capsulaire, extension extra-capsulaire focale ou extensive ainsi que la localisation de la zone de franchissement ;

5.– l'état des limites chirurgicales (marges) : négatives, douteuses ou positives et en cas de positivité : la localisation, le nombre et la mesure de la marge la plus grande.

IRM

Technique

Les examens ont été réalisés sur une IRM 1.5T (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), ou sur une IRM 3T (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) avec une antenne de surface 32 canaux. Le protocole IRM incluait comme recommandé par l'ACR[42] (résumé en Annexe 2) :

-Des séquences pondérées T2 :

-axiale, sagittale et coronale T2 Turbo Spin Echo pour l'IRM 1.5T

-3D T2 Echo de gradient pour l'IRM 3T

-Une séquence de diffusion (mono exponentielle) dans le même plan que la séquence T2, avec reconstruction automatique de la cartographie ADC avec différentes valeurs de b :

-50, 400, 1400s/mm2 (1.5T)

-50, 400, 2000s/mm2 (3T)

-Des séquences axiales T1 dynamiques T1 Fat Sat Fast Field Echo :

-Avant injection

-Puis après injection de 20 ml de chélates de gadolinium (Dotarem, Guerbet, Roissy Charles de Gaulle, France) avec un injecteur automatique (Optistar, Guerbet, France).

-A haute résolution temporelle (10-15s)

-Pendant une durée d'au moins 5 minutes

-Une séquence axiale T1 Fat Sat tardive après injection de Gadolinium remontant jusqu'aux hiles rénaux.

Une évacuation de l'ampoule rectale et une injection d'antipéristaltiques étaient réalisées avant l'examen.

Analyse :

Les images ont été analysées rétrospectivement sur une console PACS Carestream, et examinées par un radiologue junior avec 6 mois d'expérience en imagerie prostatique en aveugle des données histologiques, cliniques et biologiques.

Le volume prostatique a été obtenu par la multiplication des 3 axes de mesure de la prostate sur les séquences pondérées en T2, multiplié par un facteur 0,52 (formule ellipsoïdale).

La densité de PSA a été obtenue en divisant le PSA avant intervention par le volume prostatique obtenu en IRM.

Les lésions cibles étaient caractérisées selon le score PI-RADS v2[11]

L'analyse quantitative était effectuée sur la lésion index (définie par la lésion de plus grand diamètre avec un score PI-RADS le plus élevé)

- Les mesures tumorales : ont été réalisées en prenant le plus grand axe tumoral dans le plan axial sur la séquence pondérée en diffusion pour les tumeurs en zone périphérique, et sur la séquence en T2 TSE pour les tumeurs de la zone de transition selon les recommandations du PI-RADS v2[11].
- Quantification de la restriction : à partir d'une ROI (région d'intérêt) dessinée manuellement sur la lésion index.

- Analyse de texture : réalisée à partir du logiciel Texrad® (Cambridge, Royaume-Uni) sur les séquences pondérées en T2. Le logiciel analyse les images selon différents niveaux de filtre gaussiens (facteur d'échelle spatiale de 2 à 6mm). A partir de ces images, le logiciel produit pour chacun un histogramme intégrant le nombre et la valeur en intensité des pixels retrouvés. Un exemple du contourage lésionnel et de l'application du filtrage gaussien est représenté en Annexe 3.

Plusieurs paramètres ont donc été étudiés, comme décrits dans l'introduction :

  - La moyenne des pixels
  - La moyenne des pixels positifs
  - La déviation standard
  - Le coefficient d'asymétrie
  - Le coefficient d'aplatissement
  - L'entropie

Analyse statistique

Les patients sont répartis selon deux groupes : l'un comprenant les patients ayant une tumeur index de Gleason ≤ 7 (3 + 4) appelé « cancers non significatifs » (CNS) et un autre comprenant les patients ayant une tumeur index de Gleason ≥ 7 (4 + 3) appelé « cancers significatifs » (CS) avec grade 4 majoritaire.

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels XLSTAT-Biomed® (New-York, Etats-Unis), Medcalc® version 11.6 (Ostende, Belgique) et BayesiaLab® version 8.0 (Laval, France).

La sélection des variables de texture a été réalisée avec une méthode d'apprentissage (Machine Learning) classifieur Bayésien naïf. Les données de texture sélectionnées par machine learning ont été ensuite analysées avec les données clinico-radiologiques par des analyses statistiques classiques. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

Une régression logistique était ensuite réalisée afin d'obtenir le meilleur modèle prédictif de CS.

Troisième partie : RESULTATS

Flow-chart de l'étude

76 patients ont eu une prostatectomie totale entre Juin 2016 et Septembre 2017 dans les deux centres hospitaliers. 22 patients ont été exclus (16 patients sans IRM analysable, et 6 patients pour données histologiques manquantes). Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans l'Annexe 4.

Caractéristiques des patients

Cinquante-quatre patients étaient inclus. Les caractéristiques clinico-biologiques des patients sont présentées dans l'Annexe 5.

Imagerie

Parmi les patients inclus, 18 avaient bénéficié d'une IRM 1.5T, et 36 patients d'une IRM 3T. Les caractéristiques des lésions en IRM sont présentées dans l'Annexe 6.

48 tumeurs index étaient situées dans la zone périphérique, 6 dans la zone transitionnelle. La répartition des scores PI-RADS est la suivante : 1 PI-RADS 1, 8 PI-RADS 2, 7 PI-RADS 3, 26 PI-RADS 4, 12 PI-RADS 5.

Histologie

Parmi les 54 lésions index analysées, 27 étaient cliniquement significatives (Gleason ≥ 4+3). La répartition des grades ISUP des tumeurs index est reportée dans l'Annexe 7.

Facteurs prédictifs d'un cancer cliniquement significatif

Les tests de normalités ont montré que les paramètres ne suivaient pas une loi normale. La comparaison des deux groupes est alors réalisée avec un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Le grand axe de la tumeur en IRM était associé significativement à l'agressivité de la tumeur index (*10.8mm [IC95% 9.2-12.5] vs 14.0mm [IC95% 11.8-16.2], p=0.03*).
On retrouve une association significative (p=0,01) entre l'âge et l'agressivité de la tumeur, avec une moyenne d'âge de *61.8 ans [54-71 min-max]* pour le groupe CNS contre *65.4 ans [54-72 min-max]* pour le groupe CS.

Les résultats de l'analyse de texture en fonction du filtrage gaussien sont présentés dans l'Annexe 8. On trouve une différence significative entre les groupes CS et CNS pour tous les FES (p allant de 0.01 à 0.03) uniquement pour l'entropie, dont les résultats sont détaillés dans les Annexe 9 et Annexe 10. Les courbes ROC de l'entropie pour chaque FES sont représentées sur l'Annexe 11. L'AUC est similaire pour chaque FES, étendu de *0.679 à 0.693*.

Une différence significative est également retrouvée pour la déviation standard (DS) (p = 0.03 à FES 5mm et p = 0.01 à FES 6mm) et la moyenne des pixels (MP) (p = 0.04 à FES 6mm) mais uniquement à FES élevé.

Facteurs non prédictifs d'un Cancer cliniquement significatif

Aucune corrélation significative *(26.96 [IC95% 19.84-36.68] vs 25.89 [IC95% 21.79-31.71], p=0.22*) n'a été retrouvée entre l'IMC et l'agressivité de la tumeur index.

De même, la mesure du coefficient d'ADC (*820 x 10^{-6} mm^2/s [IC95% 750-890] vs 780 x 10^{-6} mm^2/s [IC95% 678-882], p=0.18),* le rapport du signal diffusion de la tumeur sur celui de la prostate saine *(1.46 [IC95% 1.30-1.62] vs 1.42 [IC95% 1.27-1.57], p=0.35)* et la densité de PSA *(0.24 ng/mL/mL [IC95% 0,18-0,30] vs 0.43 ng/mL/mL [IC95% 0,16-0,70], p =0.37)* n'ont pas montré d'association significative avec l'agressivité de la tumeur prostatique.

La moyenne de PSA simple ne montrait pas de différence significative également avec un PSA à *6.71 ng/mL [IC95% 5.46-7.96 ng/mL]* pour le groupe CNS et *11.35 ng/mL [IC95% 7.92-14.78 ng/mL]* pour le groupe CS (p>0.05).

En analyse de texture, on ne retrouve pas de différence significative en CS et CNS pour l'asymétrie, la moyenne des pixels positifs (MPP) et l'aplatissement quel que soit le FES (détails en Annexe 8)

L'ensemble des résultats est résumé en Annexe 12.

Analyse multivariée

L'importance de chaque paramètre pour classer la valeur cible est donné par ordre d'importance (poids relatif) selon la divergence de Kullback-Leibler. Le seuil de significativité p est ajusté (test de Bonferroni) sur le nombre de tests (37), soit $p<0.001$. A la suite de cette analyse, l'entropie semblait le facteur le plus pertinent pour prédire un CS.

La taille du ROI étant significativement différent entre les deux groupes, l'entropie a été normalisée sur la taille du ROI afin de vérifier que celle-ci ne modifiait pas la positivité des associations (résultats en Annexe 13).

Une régression logistique associant âge du patient, grand axe tumoral et entropie donne une AUC de 0.790 (Annexe 14).

Quatrième partie : DISCUSSION

L'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection et le bilan d'extension des cancers de prostate. Des études à haut niveau de preuve publiées récemment ont démontré l'intérêt de réaliser l'IRM prostatique avant la première série de biopsie pour la détection du cancer de prostate[43,44]. L'IRM est maintenant recommandée en première ligne avant la première série de biopsie prostatique. Le score d'interprétation, score PI-RADS, est un score semi-objectif qui permet de stratifier le risque tumoral. Ce score repose sur des critères partiellement subjectifs et peu ou non quantitatifs. Or, des données quantitatives fiables et reproductibles obtenues à partir d'une imagerie non invasive auraient une implication majeure sur la prise en charge des patients et le choix thérapeutique. Nous avons souhaité identifier de nouveaux marqueurs pronostiques du cancer de prostate grâce à une corrélation radio-histologique intégrant l'imagerie fonctionnelle et l'analyse de texture.
Nous avons, dans notre étude, fait des choix importants 1) tous les patients avaient bénéficié d'une IRM prostatique avant une prostatectomie radicale 2) nous avons effectué l'analyse de texture sur la séquence anatomique T2 plus représentative de la morphologie tumorale.

Nous avons montré que la valeur d'entropie était significativement associée à l'agressivité de la tumeur *(3.99 (IC95% [3.82-4.16]) vs 4.35 (IC95% [4.08-4.62]) p=0.02 à FES = 2mm, 3.97 (IC95% [3.80-4.14]) vs 4.35 (IC95% [4.08-4.62]) p = 0.01 à FES = 3mm, 3.94 (IC95% [3.76-4.12]) vs 4.32 (IC95% [4.04-4.60]) à FES = 4mm, 3.91 (IC95% [3.73-4.09]) vs 4.28 (IC95% [4.00-4.56]) p = 0.03 pour un FES = 5mm, 3.88 (IC95 [3.70-4.06]) vs 4.25 (IC95% [3.99-4.51]) p = 0.01 pour un FES = 6mm*)

quel que soit le FES choisi, cependant les performances de cet indicateur sont moyennes, avec une AUC allant de 0.679 à 0.693. La déviation standard de la valeur des pixels était significativement plus élevée pour les cancers significatifs, mais uniquement avec un filtrage plus large *(84.75 [IC95% 67.51-101.99] vs 128.71 [IC95% 94.06-163.36], p = 0.03 avec un FES à 5mm et 70.45 [IC95% 55.16-85.74] vs 98.11 [IC95% 75.01-121,21], p=0.01 avec un FES à 6mm).*

Plusieurs études ont évalué l'analyse de texture pour déterminer l'agressivité tumorale des cancers prostatiques[23,45].Niu et al.[23] ont montré qu'un modèle basé sur des paramètres d'analyse de texture était plus performant que le PI-RADS v2 pour localiser les adénocarcinomes prostatiques de haut grade sur une cohorte de 184 patients naïfs de biopsie prostatique *(AUC = 0.87 [IC95% 0.81-0.92] vs 0.73 [IC95% 0.69-0.81], p < 0.05 sur la séquence T2 pour les cancers de la ZT, AUC = 0.89 [IC95% 0.82-0.94] vs 0.76 [IC95% 0.74-0.83], p < 0.05 sur la cartographie ADC pour les CaP de la ZP)*. Dans cette étude les données des IRM prostatiques étaient corrélées aux données des biopsies (12 biopsies standards et biopsies ciblées). L'analyse quantitative était effectuée en utilisant le logiciel Omni-Kinetics® (v2.01, General Electrics) sur la lésion index déterminée en utilisant le score PI-RADS, ayant la plus grande taille ou ayant une extension extra-capsulaire si cette dernière est présente. En comparant le groupe de patients ayant au moins un prélèvement biopsique positif avec un CaP Gleason 7(3+4) par rapport aux groupe comprenant les patients ayant un CaP Gleason 6 (3+3) et ceux n'ayant pas de CaP sur les biopsies, on retrouve une différence significative sur les séquences T2, notamment pour les paramètres de texture que sont le coefficient d'aplatissement *(3.212 [IC95% ± 1.789] vs 4.618 [IC95% ± 2.756], p =0.018)*, d'asymétrie *(0.737 [IC95% ± 0.267] vs*

0.177 [IC95% ± 0.277], p < 0.001) et l'entropie *(7.187 [IC95% ± 1.516] vs 5.213 [IC95% ± 1.221], p=0,013).*

Dans notre étude nous montrons une corrélation entre l'entropie et l'agressivité tumorale *(p de 0.01 à 0.03),* corrélation non retrouvée avec les autres paramètres de texture*.* L'utilisation d'un logiciel d'analyse de texture différent du nôtre est possiblement à l'origine des différences observées, notamment du fait que l'analyse est réalisée sur les images sans filtre contrairement à la nôtre. Le filtre Gaussien lissant l'image pourrait potentiellement être à l'origine d'une homogénéisation des valeurs des voxels masquant des différences entre lésions de haut et bas grade. Dans une étude réalisée également avec Texrad®, Kyriu et al[46] ont étudié sur 169 patients certains paramètres d'analyse de texture en scanner sur des carcinomes hépato-cellulaires et leur corrélation à la survie globale et sans rechute. Ils trouvent effectivement pour certains paramètres des différences pour les résultats obtenus sans et avec filtrage gaussien, le plus marquant pour la moyenne des pixels positifs retrouvant l'absence de corrélation significative sur la survie globale sans filtre et significative avec (*Log-rank test : p = 0.057 sans filtre, p = 0.003 pour un FES de 2mm, p = 0.003 pour un FES de 4mm et p = 0.006 pour un FES de 6mm*), confortant l'hypothèse d'une différence de résultats observés sans et avec filtre.

L'entropie est un témoin de l'irrégularité du grain de l'image. Une entropie plus élevée des CS par rapport au groupe CNS signifie donc une hétérogénéité de signal plus élevée au sein d'une lésion dans le premier groupe[47,48]. L'entropie pourrait donc traduire la micro-architecture lésionnelle. En effet pour des tumeurs de haut grade

qui se distinguent des bas grades essentiellement par leur développement plus anarchique en cellules dédifférenciées et donc moins homogènes les unes par rapport aux autres, il est donc cohérent que nous retrouvions une association uniquement pour l'indice reflétant l'hétérogénéité de signal de la tumeur plutôt que ceux reflétant leur répartition autour d'une moyenne, tel que le coefficient d'aplatissement.

Parmi les autres critères quantitatifs étudiés la taille tumorale estimée en IRM était corrélée à son agressivité (*10.8mm [IC95% 9.2-12.5]) vs 14.0mm [IC95% 11,8-16,2], p = 0.03)*

Mc Neal et al. ont montré sur 100 patients que la taille tumorale était corrélée positivement à la présence de métastases au moment du décès, et n'étaient retrouvées uniquement que sur des tumeurs de plus de 4mL[49] Salami et al[50] ont montré une corrélation significative entre le volume tumoral en imagerie et l'agressivité tumorale sur 312 patients ayant bénéficié de biopsies prostatiques standards et ciblées (Gleason ≥ 7 retrouvé à 24.3% sur les lésions < 0.20mL et à 47.6% sur les lésions ≥ 1mL (p<0.001). Beksac et al.[41] ont également retrouvé une corrélation significative sur 206 patients entre la taille tumorale et le caractère agressif de la tumeur, définie par un grade ISUP > 2, ou une tumeur pT3-4 ou pN1 selon la classification TNM (13.4mm [DS ± 6.9] vs 17.7mm [DS ± 8.0], p< 0.001).

Contrairement aux données de la littérature[42,51–53], nous n'avons pas montré de corrélation entre la restriction de diffusion (valeur d'ADC tumorale), le rapport SI_t/SI_s et l'agressivité de la tumeur.

Wu et al[51].ont montré sur 30 patients que l'ADC minimum était significativement différent entre des tumeurs Gleason 7(3 + 4) et 6(3 + 3) (0.54×10^{-3} mm2/s [IC95% ± 0.11×10^{-3}] vs. 0.64×10^{-3} mm2/s [IC95% ± 0.12×10^{-3}], p<0.05). Tamada et al.[42] sur une cohorte de 457 patients, trouvaient une différence significative entre les lésions non agressives (ISUP 1 et 2) et les lésions agressives (ISUP > =3) (moyenne d'ADC 0.970×10^{-3} mm2/s pour les CNS et de 0.792×10^{-3} mm2/s pour les CS). Dans notre étude bien que la moyenne d'ADC des CNS soit plus élevée que celle des CS *(820 x 10^{-6} mm²/s [IC95% 750-890] vs 780 x 10^{-6} mm²/s [IC95% 678-882], p=0.18),* celle-ci n'est pas significativement différente.

Parmi les facteurs cliniques et biologiques seul l'âge du patient apparaît comme corrélé à l'agressivité de la tumeur (*61.8 ans [54-71 ans min-max] vs 65.4 ans [54-72 ans min-max], p=0.01)*. Muralidhar et al.[27] ont également retrouvé une association positive entre agressivité du CaP et l'âge au moment du diagnostic *(Gleason > 7 : 8.9% de 50 à 54 ans, 16.2% de 70 à 74 ans et 28.5% de 80 à 84 ans, p < 0.001).* Sur une étude de plus grande envergure comprenant 6083 hommes, Palsdottir et al.[54] ont également observé un association entre la proportion de grade ISUP ≥ 2 retrouvé sur les biopsies prostatiques et l'âge *(13.4% (207/1544 patients) de 50 à 59 ans vs 15.7% (266/1688 patients) de 60 à 64 ans vs 17.3% (494/2851 patients) de 65 à 70ans, p< 0.01)*

La mesure de la « densité » de PSA ajuste la concentration sérique en PSA en fonction du volume prostatique mesuré par échographie transrectale ou comme c'est le cas ici en IRM. Cette mesure permet de compenser les variations du PSA secondaires notamment à l'hypertrophie bénigne de prostate.

Notre étude ne mettait pas en évidence une différence significative entre la PSAd des CNS et CS *(0.24 [IC95% 0.18-0.30] vs 0.43 [IC95% 0.16-0.70], p = 0.37]).* Ces résultats sont contradictoires avec ceux de la littérature,

Eyraud et al.[39]montraient dans leur étude réalisée suivant 153 patients en surveillance active (critères SURACAP[55]) qu'un seuil de densité de PSA 0.2ng/mL/mL était un des critères prédictifs de Gleason 4 majoritaire retrouvé sur pièce de prostatectomie (p = 0,01). Nordström et al.[56] ont également retrouvé une association significative entre PSAd et risque de retrouver un grade ISUP ≥ 2 sur les biopsies prostatiques *(6.2% [IC95% 4.7-7.7] pour une PSAd < 0.1ng/mL/mL vs 27.7% [IC95% 24.0–31.4] pour une PSAd de 0.15 à 0.19ng/mL/mL vs 46.2% [IC95% 42.4–50.0] pour une PSAd >0.2ng/mL/mL, p< 0.01)*

L'étude PRIAS[57] réalisée sur 2494 patients en surveillance active montrait qu'un des facteurs prédictifs d'une reclassification tumorale était la densité de PSA *(médiane 0.12 vs 0.14, p<0.001)* .

Cette différence observée par rapport à notre étude peut être expliquée par la définition utilisée d'une lésion cliniquement significative par une lésion supérieure ou égale à Gleason 7 (4 + 3) et non de grade 7 (3 + 4)

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre l'indice de masse corporelle et l'agressivité de la tumeur. Ces résultats sont également contradictoires avec ceux de la littérature : Zeigler-Johnson et al.[31] ont rapporté sur 1576 patients classés entre obèses, en surpoids et de poids normal une plus grande fréquence d'évènements de progression (ie. extension extra-capsulaire ou envahissement des vésicules séminales et ganglionnaire), mais surtout un score de Gleason ≥ 7 (4 + 3) *(14.9% vs 10.6% vs 9.1%, p= 0.045)* et Gleason ≥ 7 (3 + 4) *(37.9% vs 30.7% vs*

27.1%, p= 0.019). Zhao et al.[58] sur une cohorte de 3102 patients, n'ont en revanche pas trouvé de différence significative entre patients obèses ou non obèses pour l'agressivité tumorale. Après une analyse stratifiée, ils retrouvent un âge au diagnostic plus jeune pour les patients à partir d'un surpoids, et surtout une probabilité quasiment deux fois supérieure d'avoir un Gleason ≥ 7 chez les patients obèses grade II et III par rapport aux patients ayant un poids normal *(OR = 1.961 [IC95% 1.198-3.213], p=0.007).*

Le modèle combinant les facteurs de notre étude associés significativement au CS permettait d'obtenir une aire sous la courbe satisfaisante, calculée à 0.790. Ces résultats sont à confirmer sur une population plus importante, mais ils pourraient aider à mieux stratifier l'agressivité tumorale à partir de données cliniques et IRM simples.

Notre étude présente plusieurs limites : il s'agit d'une étude rétrospective sur une population réduite de patients et avec une analyse de texture effectuée par un seul opérateur. Nous nous sommes concentrés sur la différenciation des grades 3+4 vs 4+3, la présence de grade 4 majoritaire ayant un impact majeur sur la survie sans récidive après traitement.

Enfin l'analyse de texture pose des problèmes de reproductibilité, inter-opérateurs, entre les différents systèmes d'analyse et entre les différentes techniques d'imagerie. Cependant, dans une étude récente, Chirra et al.[59] montrent que les résultats obtenus pour la plupart des paramètres de texture selon J. Haralick[18] en zone prostatique saine sont reproductibles, dans des centres différents, avec des machines et des protocoles différents.

Conclusion

L'imagerie par résonance magnétique de la prostate, en particulier les caractéristiques anatomiques et texturales dérivées de la séquence en pondération T2 sont des marqueurs prometteurs de l'agressivité du cancer de la prostate. La combinaison de l’imagerie quantitative et semi-quantitative nous permet d’élaborer des modèles plus prédictifs de l’agressivité tumorale.

Références

1. d71cc4770a10ccc07307fda9cd20d325.png (697×508). Available at: http://www.cancer.ca/~/media/CCE/1158/d71cc4770a10ccc07307fda9cd20d325.png. (Accessed: 24th February 2019)
2. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **68**, 394–424 (2018).
3. INCa. *Evolution de la mortalité estimée du cancer de la prostate chez l'homme de 1980 à 2012 - Nombre de cas et taux standardisé monde*. (2016).
4. Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P. & Cussenot, O. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. *Annales d'Urologie* **38**, 187–206 (2004).
5. INCa. *Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA*. (2016).
6. HAS. *Dépistage du cancer de la prostate Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009*. (2010).
7. AFU. Dépistage et prise en charge du cancer de la prostate : le point à fin 2016. (2016).
8. Teoh, J. Y. *et al.* The performance characteristics of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in Chinese men. *Asian J. Androl.* **19**, 113–116 (2017).
9. xgr1.jpg.pagespeed.ic.PRN9tjnHS0.webp (375×424). Available at: https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2011/v21i1/S1166708710002083/main.assets/xgr1.jpg.pagespeed.ic.PRN9tjnHS0.webp. (Accessed: 1st July 2019)
10. Loeb, S. *et al.* Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur. Urol.* **64**, 876–892 (2013).
11. American College of Radiology. *PI-RADS v2*. (2015).
12. American College of Radiology. *PI-RADS v2.1*. (2019).

13. Woo, Sungmin. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. **72**, 177–188
14. Rozet, F. *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* **28**, S79–S130 (2018).
15. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate | Urofrance. Available at: https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html. (Accessed: 12th February 2019)
16. Lubner, M. G., Stabo, N., Abel, E. J., Del Rio, A. M. & Pickhardt, P. J. CT Textural Analysis of Large Primary Renal Cell Carcinomas: Pretreatment Tumor Heterogeneity Correlates With Histologic Findings and Clinical Outcomes. *AJR Am J Roentgenol* **207**, 96–105 (2016).
17. Sun, R. *et al.* [Computational medical imaging (radiomics) and potential for immuno-oncology]. *Cancer Radiother* **21**, 648–654 (2017).
18. Haralick, R. M. Statistical and structural approaches to texture. *Proceedings of the IEEE* **67**, 786–804 (1979).
19. Tableaux et graphiques, manipulation de données : Cours 5 Les mesures de dispersion. Available at : https://www.webdepot.umontreal.ca/Usagers/p0706916/MonDepotPublic/CRI%201600G/Cours%205/Cours%205%20-%20Mesures%20de%20dispersion.pdf.
20. Wibmer, A. *et al.* Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol* **25**, 2840–2850 (2015).
21. Sidhu, H. S. *et al.* Textural analysis of multiparametric MRI detects transition zone prostate cancer. *Eur Radiol* **27**, 2348–2358 (2017).
22. Nketiah, G. *et al.* T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results. *Eur Radiol* **27**, 3050–3059 (2017).

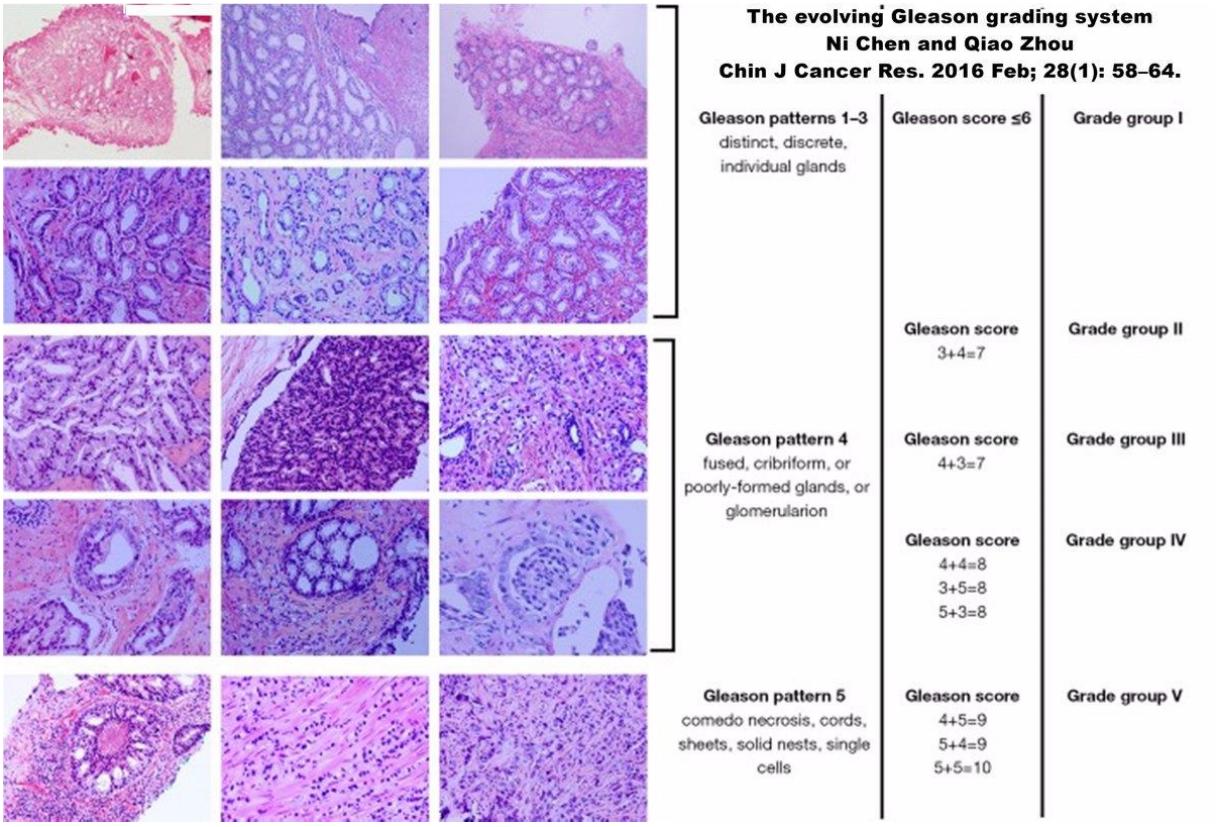
23. Niu, X.-K. *et al.* Clinical Application of Biparametric MRI Texture Analysis for Detection and Evaluation of High-Grade Prostate Cancer in Zone-Specific Regions. *AJR Am J Roentgenol* **210**, 549–556 (2018).
24. Rozenberg, R. *et al.* Whole-Tumor Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Histogram and Texture Analysis to Predict Gleason Score Upgrading in Intermediate-Risk 3 + 4 = 7 Prostate Cancer. *AJR Am J Roentgenol* **206**, 775–782 (2016).
25. Turan, T. *et al.* The factors predicting upgrading of prostate cancer by using International Society for Urological Pathology (ISUP) 2014 Gleason grading system. *Turk J Urol* (2018). doi:10.5152/tud.2018.57946
26. Cooperberg, M. R. *et al.* The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J. Urol.* **173**, 1938–1942 (2005).
27. Muralidhar, V. *et al.* Association Between Older Age and Increasing Gleason Score. *Clin Genitourin Cancer* **13**, 525-530.e1–3 (2015).
28. Brassell, S. A. *et al.* Prostate cancer in men 70 years old or older, indolent or aggressive: clinicopathological analysis and outcomes. *J. Urol.* **185**, 132–137 (2011).
29. Delouya, G. *et al.* Impact of adipose tissue on prostate cancer aggressiveness - analysis of a high-risk population. *Horm Mol Biol Clin Investig* (2018). doi:10.1515/hmbci-2018-0049
30. Goto, K. *et al.* Body mass index as a classifier to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with lower prostate-specific antigen levels. *Mol Clin Oncol* **6**, 748–752 (2017).
31. Zeigler-Johnson, C., Hudson, A., Glanz, K., Spangler, E. & Morales, K. H. Performance of prostate cancer recurrence nomograms by obesity status: a retrospective analysis of a radical prostatectomy cohort. *BMC Cancer* **18**, 1061 (2018).
32. Michael, J. *et al.* Interplay between exercise and BMI; results from an equal access, racially diverse biopsy study. *Cancer Causes Control* **30**, 13–20 (2019).

33. Dahran, N., Szewczyk-Bieda, M., Wei, C., Vinnicombe, S. & Nabi, G. Normalized periprostatic fat MRI measurements can predict prostate cancer aggressiveness in men undergoing radical prostatectomy for clinically localised disease. *Sci Rep* **7**, 4630 (2017).
34. Zhang, Q., Sun, L.-J., Qi, J., Yang, Z.-G. & Huang, T. Influence of adipocytokines and periprostatic adiposity measurement parameters on prostate cancer aggressiveness. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **15**, 1879–1883 (2014).
35. Su, L. J. *et al.* Obesity and prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans in a population-based study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20**, 844–853 (2011).
36. Verma, A., St Onge, J., Dhillon, K. & Chorneyko, A. PSA density improves prediction of prostate cancer. *Can J Urol* **21**, 7312–7321 (2014).
37. Nowroozi, M. R. *et al.* Prostate-Specific Antigen Density and Gleason Score Predict Adverse Pathologic Features in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer. *Nephrourol Mon* **8**, e39984 (2016).
38. Makarov, D. V. *et al.* Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* **69**, 1095–1101 (2007).
39. Eyraud, R. *et al.* Bénéfice d'inclure la densité du PSA<0,2 dans la surveillance active des patients Afro-caribéens. *Progrès en Urologie* **24**, 871–872 (2014).
40. Alessandrino, F. *et al.* Predictive role of PI-RADSv2 and ADC parameters in differentiating Gleason pattern 3 + 4 and 4 + 3 prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)* **44**, 279–285 (2019).
41. Beksac, A. T. *et al.* Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Features Identify Aggressive Prostate Cancer at the Phenotypic and Transcriptomic Level. *J. Urol.* **200**, 1241–1249 (2018).
42. Tamada, T. *et al.* Assessment of prostate cancer aggressiveness using apparent diffusion coefficient values: impact of patient race and age. *Abdom Radiol (NY)* **42**, 1744–1751 (2017).

43. Kasivisvanathan, V. *et al.* MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine* **378**, 1767–1777 (2018).
44. Rouvière, O. *et al.* Valeur ajoutée de l'IRM de prostate avant première série de biopsies : étude MRI-FIRST. *Progrès en Urologie* **27**, 701–702 (2017).
45. Radiomic features on MRI enable risk categorization of prostate cancer patients on active surveillance: Preliminary findings. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469937. (Accessed: 12th February 2019)
46. Kiryu, S. *et al.* Impact of hepatocellular carcinoma heterogeneity on computed tomography as a prognostic indicator. *Sci Rep* **7**, 12689 (2017).
47. Castellano, G., Bonilha, L., Li, L. M. & Cendes, F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* **59**, 1061–1069 (2004).
48. Kim, J.-H. *et al.* Breast Cancer Heterogeneity: MR Imaging Texture Analysis and Survival Outcomes. *Radiology* **282**, 665–675 (2017).
49. McNeal, J. E. *et al.* Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* **1**, 60–63 (1986).
50. Salami, S. S. *et al.* Risk stratification of prostate cancer utilizing apparent diffusion coefficient value and lesion volume on multiparametric MRI. *J Magn Reson Imaging* **45**, 610–616 (2017).
51. Wu, X. *et al.* Correlation between apparent diffusion coefficient value on diffusion-weighted MR imaging and Gleason score in prostate cancer. *Diagn Interv Imaging* **98**, 63–71 (2017).
52. Chen, T. *et al.* Prostate Cancer Differentiation and Aggressiveness: Assessment With a Radiomic-Based Model vs. PI-RADS v2. *J Magn Reson Imaging* (2018). doi:10.1002/jmri.26243
53. Tamada, T. *et al.* Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness-Comparison between Conventional and Kurtosis Models. *Radiology* **284**, 100–108 (2017).

54. Palsdottir, T. *et al.* Are Prostate Specific-Antigen (PSA) and age associated with the risk of ISUP Grade 1 prostate cancer? Results from 72 996 individual biopsy cores in 6 083 men from the Stockholm3 study. *PLoS ONE* **14**, e0218280 (2019).
55. Xylinas, E. *et al.* [Pathological findings after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance (French trial SURACAP): is the misclassification rate acceptable?]. *Prog. Urol.* **21**, 264–269 (2011).
56. Nordström, T., Akre, O., Aly, M., Grönberg, H. & Eklund, M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **21**, 57–63 (2018).
57. Bul, M. *et al.* Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur. Urol.* **63**, 597–603 (2013).
58. Zhao, R. *et al.* BMI and serum lipid parameters predict increasing risk and aggressive prostate cancer in Chinese people. *Oncotarget* **8**, 66051–66060 (2017).
59. Chirra, P. *et al.* Multisite evaluation of radiomic feature reproducibility and discriminability for identifying peripheral zone prostate tumors on MRI. *J Med Imaging (Bellingham)* **6**, 024502 (2019).
60. Chen, N. & Zhou, Q. The evolving Gleason grading system. *Chin. J. Cancer Res.* **28**, 58–64 (2016).

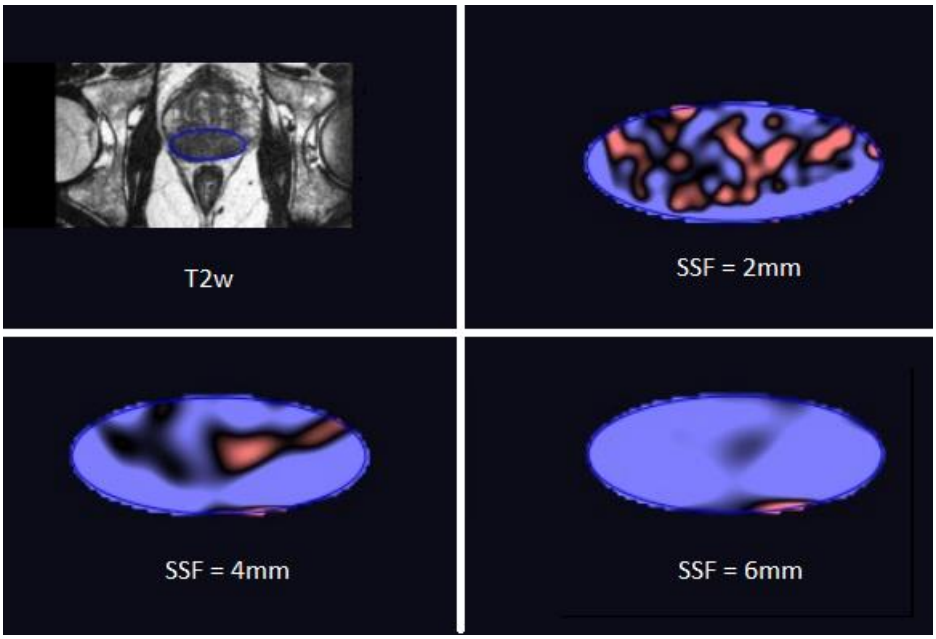
Annexes



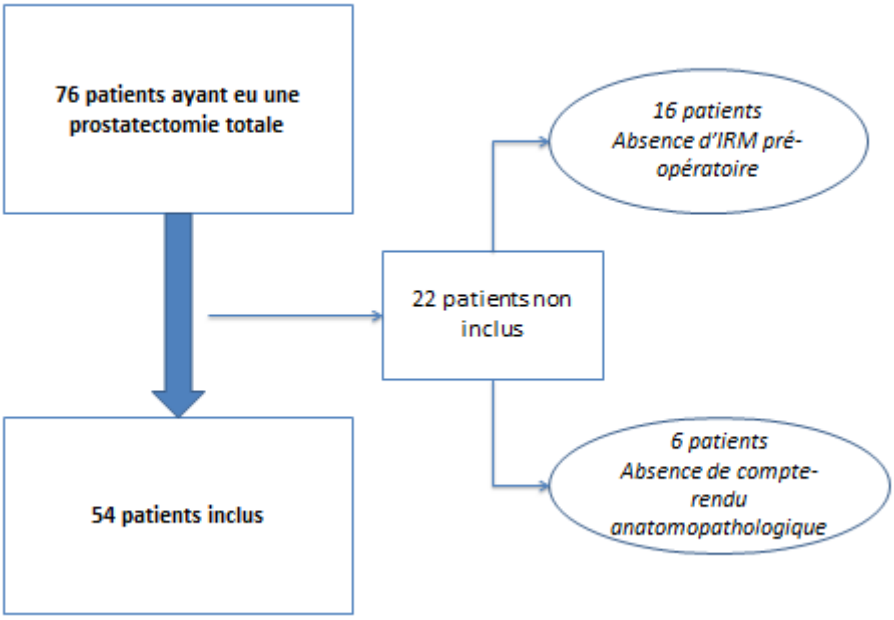
Annexe 1 Score de Gleason et équivalence en grade ISUP[60]

	Ax/Sag/Coro T2 TSE (1.5T)	3DT2 EG (3T)	Diffusion	DCE	T1 Gado FS
TR (ms)	3040	900	4600	4,65	6,69
TE (ms)	127	133	69	2,15	2,39
Épaisseur coupe (mm)	3	3	3	3	3
Train d'écho	24	59	53	1	2
Valeurs de b (s/mm^2)			50, 400 et 1400 (1.5T) / 2000 (3T)		
Matrice	320 x 320	312 x 320	264 x 260	222 x 264	220 x 320
Résolution temporelle				10	
Dose (chélates de Gadolinium)					20mL
Vitesse d'injection					2,5cc/s

Annexe 2 Résumé des paramètres des séquences IRM utilisées. ***Abréviations : T2 TSE = T2 Turbo Spin-Echo, EG = écho de gradient, DCE = Dynamic contrast enhanced, FS = Fat-Sat, TR = Temps de répétition, TE = Temps d'écho***



Annexe 3 Exemple d'analyse de texture par Texrad®. Le contourage (en bleu) est réalisé sur l'image pondérée en T2 (en haut à gauche). Un filtrage gaussien est ensuite appliqué sur l'objet contouré, selon le FES utilisé, 2mm (en haut à droite), 4mm (en bas à gauche), 6mm (en bas à droite). *Abréviations : SSF = FES = facteur d'échelle spatiale*



Annexe 4 **Flow-chart de l'étude**

	Total	CNS	CS	p	AUC [IC95%]
Nombre de patients (n)		***27***	***27***		
Age (Moyenne, [IC95%])	***63.6 [62.2-65.0]***	***61.8 [59.8-63.8]***	***65.4 [63.5-67.3]***	***0.01***	***0.699 [0.559-0.816]***
IMC (Moyenne [IC95%])	*26.43 [25.58-27.28]*	*26.96 [25.47-28.45]*	*25.89 [24.93-26.85]*	*0.22*	*0.599 [0.457-0.730]*
PSA (ng/mL) (Moyenne [IC95%])	*9.03 [7.20-10.86]*	*6.71 [5.46-7.96]*	*11.35 [7.92-14.78]*	*>0.05*	
PSAd (ng/mL/mL) (Moyenne [IC95%])	*0.34 [0.03-3.65]*	*0.24 [0.05-0.73]*	*0.44 [0.07-3.65]*	*0.37*	*0.571 [0.429-0.705]*

Annexe 5 Caractéristiques clinico-biologiques des patients. ***Abréviations : IMC = indice de masse corporelle, PSA = prostate specific antigen, PSAd = densité de prostate specific antigen, CNS = cancer non significatif, CS = cancer significatif, AUC = area under the curve, IC95% = intervalle de confiance à 95%***

	Total	CNS	CS	p	AUC [IC95%]
Grand axe tumoral (mm) (moyenne [IC95%])	***12.4 [11.0-13.78]***	***10.8 [9.2-12.5]***	***14.0 [11.8-16.2]***	***0.03***	***0.670 [0.529-0.792]***
ADC tumeur (x10^{-6}mm²/s) (moyenne [IC95%])	*800 [741-859]*	*820 [750-890]*	*780 [678-882]*	*0.18*	*0.606 [0.464-0.737]*
SI_t/SI_s (moyenne [IC95%])	*1.44 [1.34-1.54]*	*1.46 [1.30-1.62]*	*1.42 [1.27-1.57]*	*0.35*	*0.670 [0.433-0.709]*
Score PI-RADS v2 (n)					
PI-RADS 1	*1*	*1*	*0*		
PI-RADS 2	*8*	*5*	*3*		
PI-RADS 3	*7*	*4*	*3*		
PI-RADS 4	*26*	*14*	*12*		
PI-RADS 5	*12*	*3*	*9*		

Annexe 6 Caractéristiques des lésions index en IRM. ***Abréviations : ADC = apparent diffusion coefficient, SIt : intensité de signal tumoral, SIs = intensité de signal du parenchyme, CNS = cancer non significatif, CS = cancer significatif, AUC = area under the curve, IC95% = intervalle de confiance à 95%***

	Cancers non significatifs	Cancers significatifs
ISUP 1	*5*	
ISUP 2	*22*	
ISUP 3		*15*
ISUP 4		*2*
ISUP 5		*10*

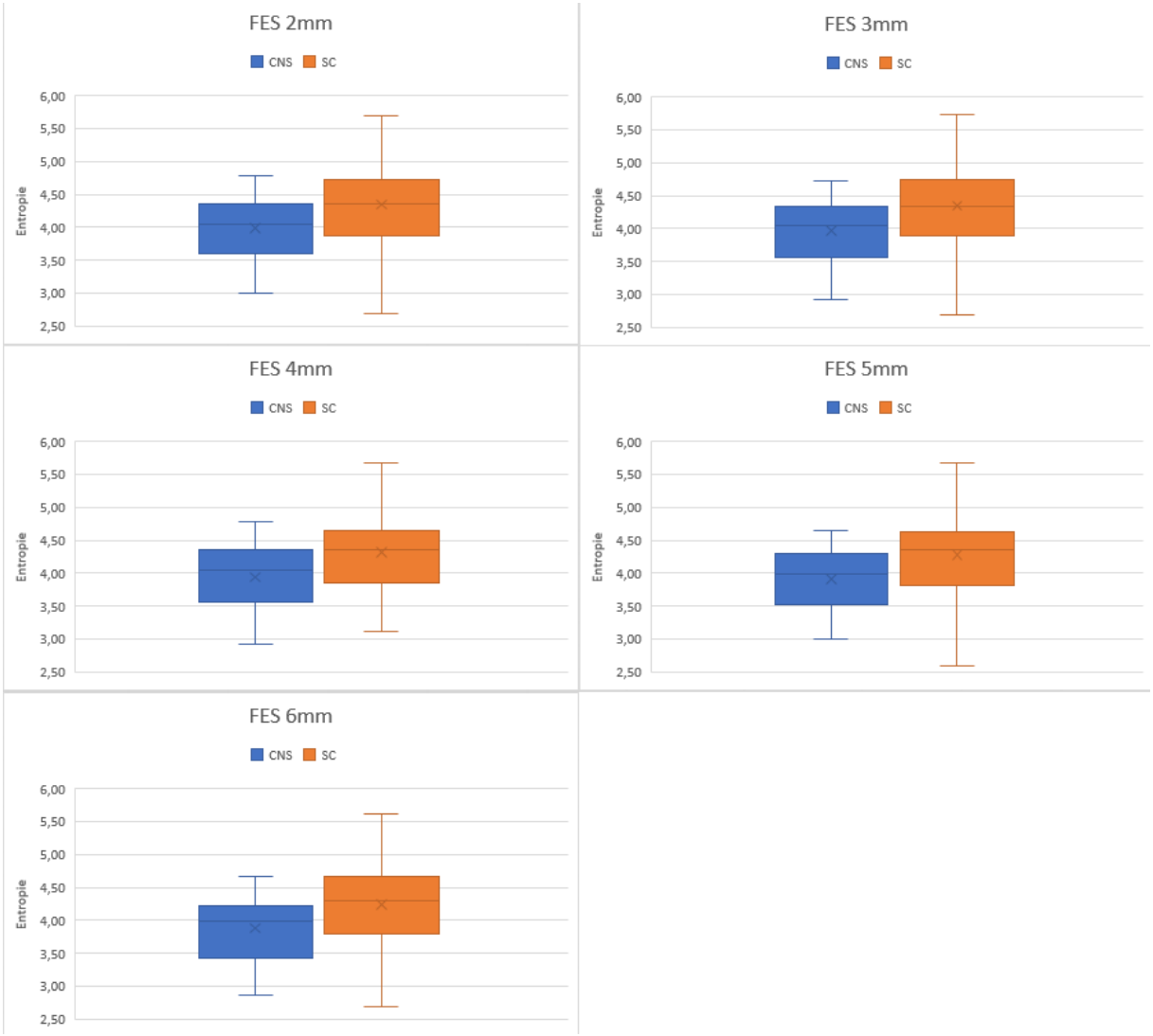
Annexe 7 Répartition des grades ISUP des lésions index

	FES 2mm	FES 3mm	FES 4mm	FES 5mm	FES 6mm
Entropie	***p=0.02***	***p=0.01***	***p=0.02***	***p=0.03***	***p=0.01***
MPP	*p=0.10*	*p=0.25*	*p=0.47*	*p=0.40*	*p=0.53*
Coefficient d'asymétrie	*p=0.47*	*p=0.88*	*p=0.69*	*p=0.80*	*p=0.58*
DS	*p=0.23*	*p=0.15*	*p=0.12*	***p=0.03***	***p=0.01***
Coefficient d'aplatissement	*p=0.80*	*p=0.94*	*p=0.72*	*p=0.32*	*p=0.46*
MP	*p= 0.46*	*p=1.00*	*p=0.26*	*p=0.40*	***p=0.04***

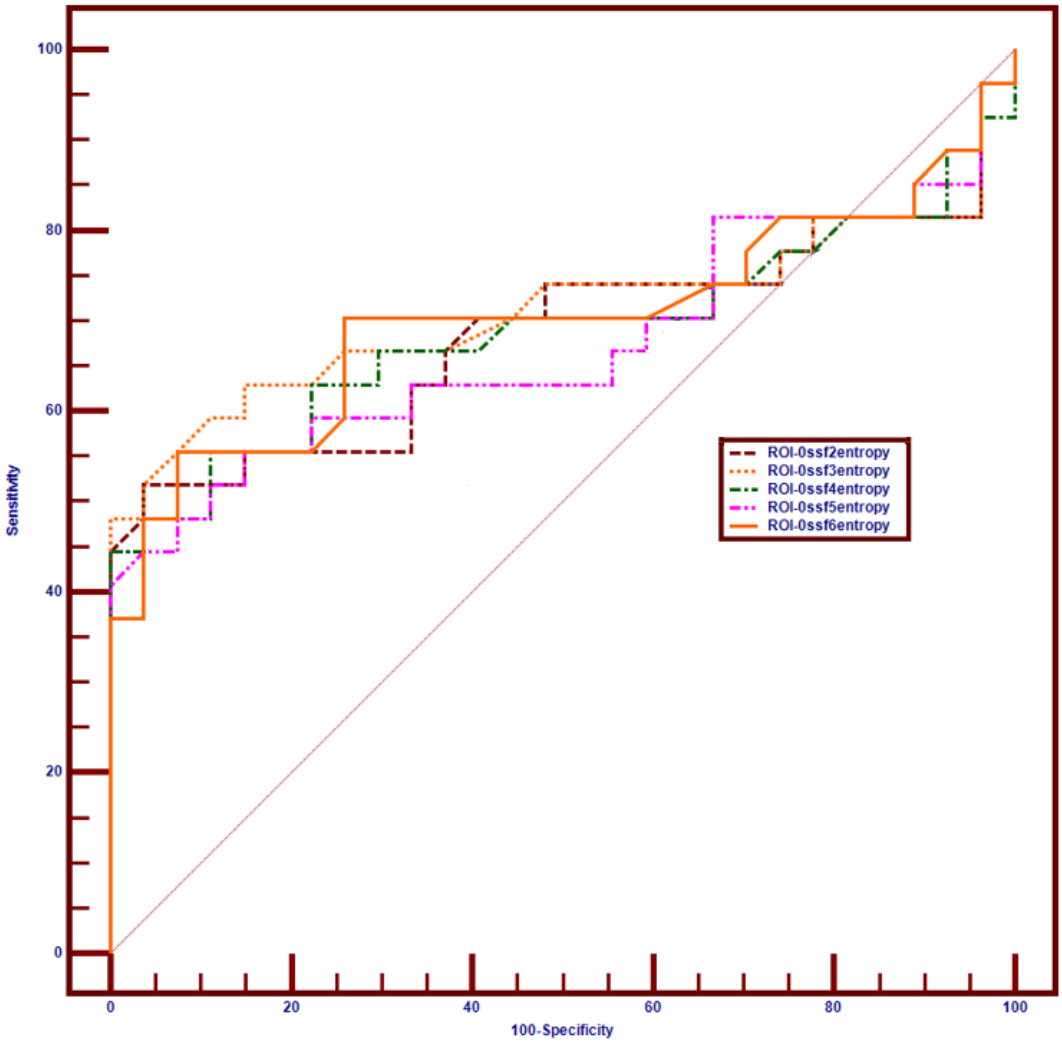
Annexe 8 Résultats de l'analyse de texture en fonction du filtrage gaussien. ***Abréviations : FES = facteur d'échelle spatiale, MPP = moyenne des pixels positifs, MP = moyenne des pixels, DS = déviation standard***

	CNS	CS	p	AUC [IC95%]
FES 2mm (Moyenne [IC95%])	*3.99 [3.82-4.16]*	*4.35 (4.08-4.62)*	***0.02***	*0.686 [0.545-0.805]*
FES 3mm (Moyenne [IC95%])	*3.97 (3.80-4.14)*	*4.35 (4.08-4.62)*	***0.01***	*0.711 [0.571-0.826]*
FES 4mm (Moyenne [IC95%])	*3.94 (3.76-4.12)*	*4.32 (4.04-4.60)*	***0.02***	*0.688 [0.547-0.807]*
FES 5mm (Moyenne [IC95%])	*3.91 (3.73-4.09)*	*4.28 (4.00-4.56)*	***0.03***	*0.673 [0.532-0.794]*
FES 6mm (Moyenne [IC95%])	*3.88 (3.70-4.06)*	*4.25 (3.99-4.51)*	***0.01***	*0.702 [0.562-0.819]*

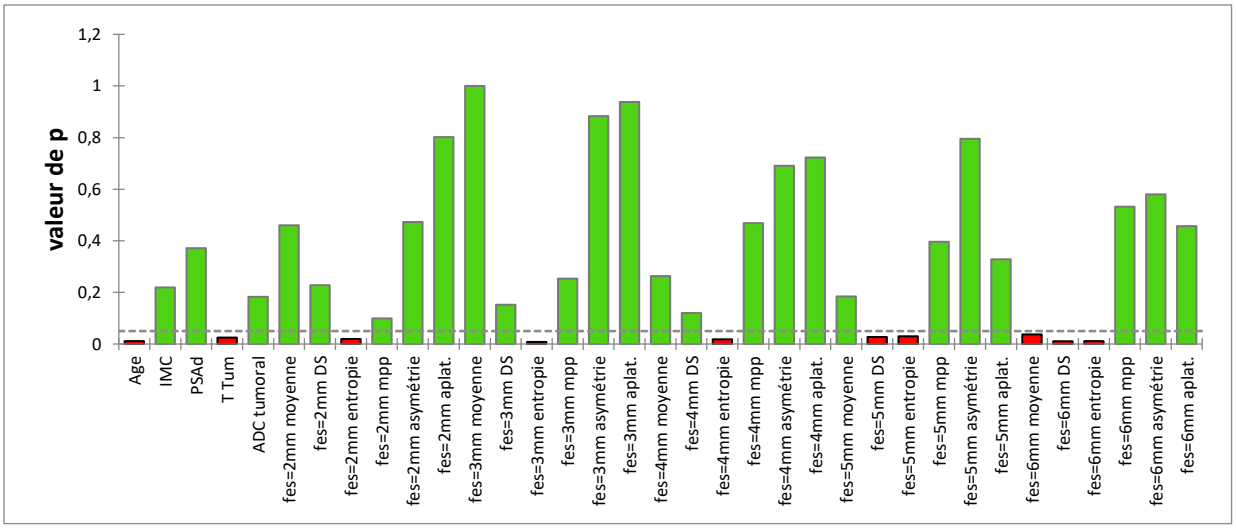
Annexe 9 Résultats détaillés de l'analyse de texture pour l'entropie. ***Abréviations : FES = facteur d'échelle spatiale, CNS = cancer non significatif, CS = cancer significatif, AUC = area under the curve, IC95% = intervalle de confiance à 95%***



Annexe 10 Diagrammes en boîte de l'entropie en fonction du filtrage gaussien, différence entre CNS et CS. ***Abréviations : FES = facteur d'échelle spatiale, CNS = cancer non significatif, CS = cancer significatif***



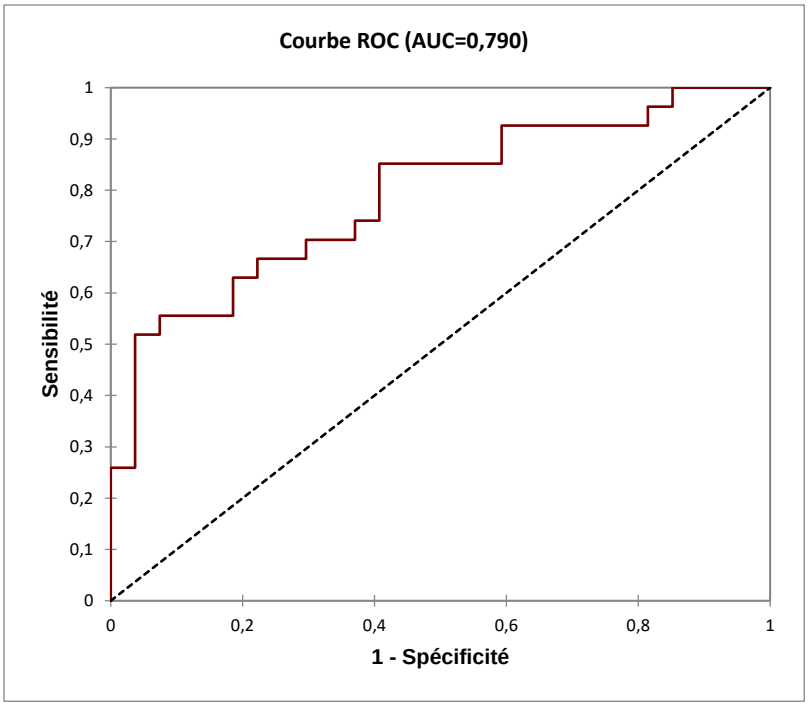
Annexe 11 Courbes ROC de l'entropie pour chaque FES. ***Abréviations : FES = ssf = facteur d'échelle spatiale, ROI-0ssf2entropy = entropie avec un FES à 2mm, ROI-0ssf3entropy = entropie avec un FES à 3mm, ROI-0ssf4entropy = entropie avec un FES à 4mm, ROI-0ssf5entropy = entropie avec un FES à 5mm, ROI-0ssf6entropy = entropie avec un FES à 6mm***



Annexe 12 Valeurs de p pour chaque facteur de risque étudié, différence entre CNS et CS. ***Abréviations : IMC = indice de masse corporelle, PSAd = densité de prostate specific antigen, T Tum = taille tumorale, ADC = apparent coefficient diffusion, fes = facteur d'échelle spatiale, DS = déviation standard, mpp = moyenne des pixels positifs, aplat. = aplatissement***

FES	*2mm*	*3mm*	*4mm*	*5mm*	*6mm*
p	***0.04***	***0.09***	***0.03***	***0.03***	***0.04***

Annexe 13 Valeur de p entre CS et CNS pour l'entropie pour chaque FES, ajusté en fonction de la taille du ROI. ***Abréviations : FES = facteur d'échelle spatiale, CS = cancer significatif, CNS = cancer non significatif, ROI = region of interest***



Annexe 14 Courbe ROC du modèle associant âge du patient, le grand axe tumoral et l'entropie.
Abréviations : ROC = receiver operating characteristic, AUC = area under the curve

Facteurs prédictifs de l'agressivité des cancers de prostate en IRM multiparamétrique : évaluation des paramètres anatomiques, fonctionnels et de texture

Résumé :

Objectifs : Evaluer la performance diagnostique de l'imagerie anatomique, fonctionnelle et l'analyse de texturale issue de la séquence en pondération T2 pour la caractérisation des cancers prostatiques (CaP) cliniquement significatifs.

Matériel et méthodes :
Cinquante-quatre patients avec un âge moyen de 63.6 ans [min-max : 54-72ans], un PSA moyen de 9.03ng/mL [min-max : 1.3-41.5ng/mL] ayant eu une IRMmp prostatique avant prostatectomie radicale entre Juin 2016 et Septembre 2017 ont été inclus rétrospectivement.
On analyse pour chaque lésion index : le score PI-RADS, le diamètre maximal de la lésion (Tmax), l'ADC, les paramètres de texture sur l'imagerie en pondération T2.
Les caractéristiques cliniques et d'imagerie étaient corrélées au score de Gleason (GS) de la pièce opératoire, et leur performance pour différencier les formes agressives de CaP (GS ≥ 4+3) des formes non agressives (GS ≤ 3+4) était statistiquement évaluée.

Résultats :
Etaient significativement associés au GS ≥ 4+3 : l'âge (p = 0.01), Tmax (p = 0.03), et l'entropie (p de 0.01 à 0.03).
La mesure de l'ADC ainsi que l'analyse des autres paramètres de texture étudiés ne permettaient pas de différencier les GS ≥ 4+3.
Un modèle associant l'âge du patient, la taille tumorale et l'entropie montrait une bonne performance pour la prédiction de GS ≥ 4+3 une AUC = 0.790.

Conclusion : L'IRM de la prostate, en particulier les caractéristiques anatomiques et texturales dérivées de la séquence en pondération T2 sont des marqueurs prometteurs de l'agressivité du cancer de la prostate. La combinaison de l'imagerie quantitative et semi-quantitative nous permet d'élaborer des modèles plus prédictifs de l'agressivité tumorale.

Mots clés : prostate, adénocarcinome, radiomique, IRM, analyse de texture.

Université Paris Descartes

Faculté de Médecine Paris Descartes

15, rue de l'Ecole de Médecine

75270 Paris cedex 06