

UNIVERSITE LILLE II – DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE DE LILLE
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE ET SANTE DE LILLE

ANNEE 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LILLE

Délivrée par

L'UNIVERSITE LILLE 2

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE ET SANTE LILLE

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 11 décembre 2014

par

Adil OUZZANE

TITRE :

Diagnostic du cancer de la prostate par imagerie moderne : place de l'IRM dans la sélection des candidats à une surveillance active et dans la caractérisation des zones tumorales intra-prostatiques

Directeur de thèse : Pr VILLERS Arnould

Co-directeur de thèse : Dr BETROUNI Nacim

JURY : Dr PUECH Philippe

Pr MONGIAT-ARTUS Pierre (Rapporteur)

Dr MOZER Pierre (Rapporteur)

Pr SALOMON Laurent (Examineur)

RESUME en français

L'IRM représente une modalité d'imagerie du cancer de la prostate qui occupe une place de plus en plus importante pour le diagnostic positif. D'autres indications sont en cours de validation pour établir le pronostic, pour guider le traitement et pour assurer le suivi après traitement notamment partiel.

La première partie de ce travail a porté sur les études cliniques de l'IRM dans la sélection des candidats à une surveillance active. Les performances de l'IRM particulièrement dans la détection des cancers antérieurs permettront de réduire le risque de sous-estimation initiale des tumeurs et par conséquent le risque de la requalification précoce à un stade plus élevé au cours des protocoles de surveillance active.

La seconde partie de ce travail a porté sur la corrélation entre les anomalies de signal à l'IRM et les zones tumorales et non tumorales intra-prostatiques. La validation d'une technique simple et reproductible de recalage a permis ensuite une analyse comparative des anomalies de signal enregistrées sur l'IRM et des paramètres histo-pathologiques quantitatifs des pièces opératoires de prostatectomie.

TITRE en anglais

Modern imaging in prostate cancer diagnosis: role of MRI in patient selection for active surveillance and for tumor characterization

RESUME en anglais

MRI is an increasingly important imaging modality for prostate cancer diagnosis. Further indications are being validated in prostate cancer to establish the tumor prognostic, to guide treatment and to follow up patients especially after partial treatment.

The first part of this work has focused on clinical studies of MRI in patient selection for active surveillance. The performance of MRI particularly in the detection of anterior cancers would reduce the risk of initial underestimation of tumor burden and therefore reduce the risk of requalification during active surveillance protocols.

The second part of this work has focused on the correlation between the signal abnormalities on MRI and intra-prostatic areas. We used a simple and reproducible technique for MRI and histopathology registration and we correlated signal abnormalities recorded on MRI with quantitative histopathological parameters at radical prostatectomy surgical specimens.

DISCIPLINE

Urologie

MOTS-CLES

Cancer de prostate, Diagnostic, Imagerie, Résonance magnétique nucléaire, Biopsie, Pronostic, Surveillance

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Inserm U1189-ONCO-THAI, 152 rue du Docteur Yersin, 59120 Loos, France

Table des matières

I. Introduction.....	4
1/ Epidémiologie du cancer de la prostate.....	4
2. Cancer de volume significatif vs non significatif.....	6
3. Les performances de l'IRM pour identifier les cancers significatifs.....	8
4. Traitement par surveillance active.....	12
5. Critères de sélection pour une surveillance active.....	14
6. Nouveaux tests pour améliorer la sélection des patients en vue d'une surveillance active.....	17
7. Objectifs actuels.....	19
II. Partie I. Recherche clinique : rôle de l'IRM dans la sélection des candidats à une surveillance active.....	20
1/ IRM et surveillance active.....	20
2/ Rôle du couple IRM-biopsies dirigées dans la détection et l'estimation du volume et du grade des cancers de prostate antérieurs.....	22
3/ Rôle des biopsies de confirmation et du couple IRM-biopsies dirigées pour l'up-staging lors de la sélection des patients potentiellement éligibles à une surveillance active du cancer de la prostate évalués dans un autre centre.....	31
4/ Le couple IRM-biopsies dirigées améliore la sélection des patients considérés pour une surveillance active avec les critères classiques basées sur les biopsies systématisées.....	38
III. Partie II. Recherche fondamentale : corrélation quantitative entre l'IRM et l'histopathologie.....	43
1/ Recalage entre l'histopathologie de la pièce de prostatectomie et l'IRM préopératoire.....	43
2/ Résultats des études publiées sur la corrélation entre les anomalies de signal à l'IRM de diffusion et les paramètres histopathologiques.....	51
3/ Corrélation des paramètres IRM de diffusion (carte ADC) et d'histopathologie quantitative.....	59
VI. Conclusion.....	
V. Références.....	

I. Introduction.

1/ Epidémiologie du cancer de la prostate.

Avec 53 465 nouveaux cas estimés en 2009, le cancer de la prostate reste au 1er rang des cancers de l'homme(1). Le taux d'incidence standardisé est estimé à 99,4. En 2009, c'est autour de 70 ans que l'incidence était la plus élevée et l'âge médian au diagnostic se situait juste avant 70 ans (Figure 1). Avec 8 950 décès, ce cancer est au 5e rang des décès tous cancers confondus. Le taux de mortalité standardisé était de 11,3. En 2009, le taux de mortalité augmentait régulièrement avec l'âge (Fig. 1) et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situait après 80 ans.

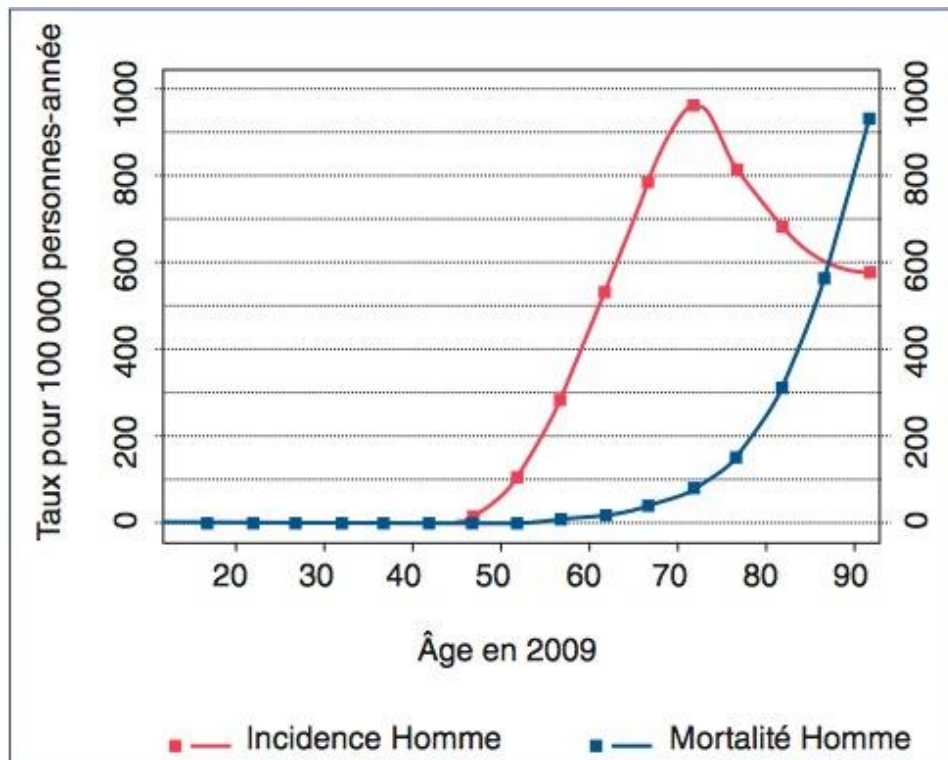


Figure 1. Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009 d'après *Rebillard et al. Prog Urol 2013 (1)*.

L'incidence croissante de ce cancer (+ 8,5% entre 2000 et 2006 en France) puis décroissante à partir de 2006 est fonction de la population déjà dépistée et de l'évolution des pratiques de dépistage. Par ailleurs, depuis l'introduction du dosage de PSA comme test de dépistage et l'instauration du schéma de biopsies systématisées étendu comme test diagnostique de référence, le cancer de la prostate a connu une migration des stades au diagnostic avec actuellement une majorité des tumeurs diagnostiquées au stade précoce intra-prostatique(2).

2. Cancer de volume significatif vs non significatif.

Une proportion importante des cancers diagnostiqués grâce au dépistage par PSA sont de faible volume et bien différenciés (environ 30%) avec un faible risque de progression et de morbi-mortalité dans les 5 à 10 ans(3). Ces cancers à faible risque de progression peuvent être considérés comme cliniquement non significatifs. Cette notion de cancer non significatif (défini par un cancer <0,5 cc en volume sans présence de grade 4 ou 5) a été proposée par Stamey et al. suite à une étude morphométrique de 139 pièces de cystoprostatectomies totales(4). Dans cette étude, les auteurs ont rapporté 39,5% de cancers incidents (55/139) et en se basant sur la probabilité de 8% de développer un cancer de prostate durant une vie (11 cancers dans cette étude) il a été déduit que les 44 tumeurs de moins de 0,5 cc en volume ne sont pas cliniquement significatives. Epstein a par la suite proposé le volume seuil de 0,2 cc suite à la découverte de quelques cas de cancer pT3a (avec extension extraprostatique) avec des tumeurs entre 0,2 cc et 0,5 cc(5). Récemment, le volume seuil de 1,3 cc a également été proposé(6) mais la définition de Stamey reste largement acceptée et utilisée par la majorité des auteurs. L'estimation du volume de cancer significatif à partir des données de biopsies a été proposée. Epstein est l'un des premiers à avoir proposé un modèle pour prédire un cancer non significatif en corrélant les résultats de biopsies (en sextant) et les données histopathologiques de la pièce de prostatectomie totale(5): stade clinique $\leq T1c$, densité de PSA <0,15, 1 à 2 biopsies avec <50% d'envahissement sans grade 4 ou 5. Cependant, depuis la description de ce modèle en 1994, plusieurs études ont montré une proportion élevée

de patients avec des résultats pathologiques défavorables après prostatectomie ($\geq pT3a$ et/ou Gleason ≥ 7) malgré l'applicabilité des critères d'Epstein(7). Le tableau 1 synthétise les principales définitions de cancer significatif utilisées dans la littérature.

Table 1. Definition of clinical significant disease

Reference	Clinical significant disease definitions
Abd-Alazeez et al.(8)8)	UCL1 / UCL2 / Gleason 3+4 or higher / Gleason 4+3 or higher / CCLmax ≥ 6 / CCLmax ≥ 4
Chamie et al.(9)9)	Epstein's criteria / Epstein's criteria or ADC $< 850 \mu m^2/sec$
Sonn et al.	Epstein's criteria / UCL1 / UCL2 / Gleason score ≥ 7 / Gleason score ≥ 8
Abd-Alazeez et al.(10)0)	UCL2
Arumainayagam et al.(11)1)	UCL1 / UCL2
Kasivisvathan et al.(12)2)	UCL2
Hoeks et al.(13)3)	PSA > 10 ng/mL and a PSA density > 0.15 , clinical stage $\geq T2b$, a Gleason grade 4 or 5, a total cancer-core length ≥ 10 mm
Rais-Bahrami et al.(14)4)	Gleason score 7 or higher / Gleason score 8 or higher
Rouse et al.(15)5)	CCLI ≥ 3 mm and/or Gleason score ≥ 7 / CCLI ≥ 5 mm and/or Gleason score ≥ 7
Thompson et al.(16)6)*	Gleason score 7 with $> 5\%$ Gleason grade 4 + either 30% or $>$ of cores positive Or Gleason score 6-7 with 5% or less Gleason grade 4 + either 30% or greater of cores positive or 8 or greater mm maximum core length of PCa

ADC = apparent diffusion coefficient

CCLmax = maximum cancer core length

Epstein's criteria = Gleason score of > 6 , PSA > 10 ng/mL, > 3 biopsy cores positive, or at least one biopsy core with $> 50\%$ involvement)

UCL1 = University College London definition 1: Gleason $\geq 4+3$ and/or maximum cancer core length (CCLmax) ≥ 6 mm and/or total ≥ 6
UCL2 = University College London definition 2: Gleason $\geq 3+4$ and/or maximum cancer core length (CCLmax) ≥ 4 mm and/or total ≥ 6
* Definition 4 was used

3. Les performances de l'IRM pour identifier les cancers significatifs.

Dans une étude réalisée dans par notre groupe, l'IRM multiparamétrique (mp) était très sensible et spécifique pour la détection des cancers de prostate antérieurs et postérieurs. Nous avons montré que pour un volume tumoral $> 0.5 \text{ cm}^3$ (seuil de significativité), la sensibilité et la spécificité de l'IRM étaient respectivement de 86% et de 94% en se référant aux pièces opératoires de prostatectomies totales (17). La performance diagnostique de l'IRM-mp dans la détection des cancers de prostate significatifs a été étudiée par d'autres équipes en utilisant comme test de référence les pièces de prostatectomies totales, les résultats de biopsies systématisées et dirigées par voie transrectale ou les biopsies de saturation par voie trans-périnéale. Les résultats des études récentes sont synthétisés dans le tableau 2.

Tableau 2. Studies assessing the role of MRI in identifying patients harboring indolent or insignificant disease stratified by the reference test(18).

Study, No.	Study design; MR sequences; biopsy protocol	Main results
Studies using systematic biopsy as a reference test		
Rais-Bahrami et al.(14), n=585	Prospective; T2-W, DCE, DWI and MR spectroscopy; SB and TB using MR-US fusion	Se: 94%, Sp: 28%, PPV: 38%, NPV: 91% (for the detection of Gleason 7 or greater PCa with the cutoff between moderate and high suspicion on mp-MRI)
Sonn et al.(19), n=105	Prospective; T2-W, DCE and DWI; SB and TB using MR-US fusion	PPV: 86%, Odds ratio: 33 (predictive role of MRI for clinically significant cancer)
Numao et al.(20), n=351	Prospective;T2-W, DWI and/or DCE; SB protocol included a combination of transrectal and transperineal samples (TB was not part of the study)	Se: 74%, Sp: 72%, PPV: 43%, NPV: 91% (for the detection of clinically significant cancer)
Vargas et al.(21), n=388	Retrospective; T1-W and T2-W; SB (TB was not part of the study)	Se: 87%-98%, Sp: 15%-44%, PPV: 33%-68%, NPV: 96%-100% (accuracy of MRI to predict upgrading among AS candidates)
Yerram et al. (22),n=125	Prospective; T2-W, DCE, DWI and MR spectroscopy; SB and TB using MR-US fusion	NPV: 88% (for the detection of clinically significant cancer)

Somford et al.(23), n=54	Retrospective; DWI; SB and TB using MR-US fusion	AUC of ADC for predicting PCa: 0.73 (ADC was significantly lower in high grade disease comparatively to low grade disease)
Studies using transperineal template mapping biopsies as a reference test		
Kasivisvanathan et al.(12), n=235	Retrospective; T2-W, DCE and DWI; TTMP and TB using cognitive registration	Detection rates of clinically significant cancer and clinically insignificant cancer were 57% and 9.3% vs. 62% and 17.0% for MR-TB and TTMP respectively
Arumainayagam et al.(11), n=64	Retrospective; T2-W, DCE and DWI; TTMP	Se: 58%–73%, NPV:84%–89% (for the detection of clinically significant cancer)
Abd-Alazez et al.(8), n=54	Retrospective; T2-W, DCE and DWI; TTMP	Se: 76%, Sp: 42%, PPV: 38%, NPV: 79% (for the detection of clinically significant cancer)
Abd-Alazez et al. (10),n=129	Retrospective; T2-W, DCE and DWI; TTMP	Se: 94%, Sp: 23%, PPV: 34%, NPV: 89% (for the detection of clinically significant cancer)
Studies using radical prostatectomy histopathology as a reference test		
Turkbey et al.(24), n=135	Prospective; T2-W, DCE, DWI and MR spectroscopy; SB and subsequent Radical Prostatectomy	AUC of MRI in estimating cancer volume at histopathology: 0.949 (for tumors>0.5 cc)

Borofsky et al.(25), n=154	Retrospective; T2-W and DWI; SB and subsequent Radical Prostatectomy	Among potential candidates for AS, patients with non-suspicious MRI had decreased risk of adverse pathological features comparatively to those with suspicious MRI (7.7% vs. 47.6%, respectively)
Lee et al.(26), n=464	Retrospective; T2-W, DCE and DWI; SB and subsequent Radical Prostatectomy	Odds ratio: 0.426 (predictive role of negative MRI for organ-confined Gleason score 6 disease)
Park et al.(27), n=298	Retrospective; T2-W, DCE and DWI; SB and subsequent Radical Prostatectomy	Odds ratio: 6.4 (predictive role of positive MRI for adverse pathological features at radical prostatectomy)

T2-W, T2 weighted; DWI, diffusion weighted imaging; DCE, dynamic contrast enhancement; PCa, prostate cancer; ADC, apparent diffusion coefficient; SB, systematic biopsy; TB, targeted biopsy; TTMP, transperineal template mapping biopsy; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under curve.

4. Traitement par surveillance active.

L'intérêt du dépistage généralisé par dosage de PSA total a été largement étudié et est régulièrement controversé. En 2012, les résultats à 11 ans de l'étude européenne sur le dépistage du cancer de prostate par PSA (ERSPC) ont été publiés et ont montré un gain de survie spécifique de 29% chez les hommes dépistés par rapport aux non dépistés (après ajustement par le taux de compliance)(28). Par contre ce gain de survie était pondéré par un taux de surdiagnostic et de surtraitement important de cancers non significatifs. En effet, pour prévenir un décès lié au cancer de la prostate il faut dépister 1055 sujets et détecter 37 cancers. De l'analyse de cette étude émerge la question de la prise en charge des cancers diagnostiqués à un stade très précoce et qui peuvent être à très faible risque de progression. D'après les dernières recommandations de l'Association Française d'Urologie, la surveillance active avec éventuellement un traitement différé est une option à visée curative pour les tumeurs à (très) faible risque (critères non standardisés mais généralement : T1-T2a avec PSA < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6 et 2 à 3 biopsies positives maximum) en alternative aux thérapeutiques immédiates (prostatectomie totale, radiothérapie externe conformationnelle, curiethérapie ou ultrasons focalisés de haute intensité, cryothérapie). Le but de la surveillance active étant de différer ou d'éviter le traitement radical chez des patients considérés comme porteurs d'un cancer non significatif. Le monitoring repose sur le dosage de PSA total et la réalisation de biopsies systématisées à la recherche d'une progression ou une sous-estimation initiale du cancer diagnostiqué. La validité de cette approche a été confirmée par

plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi (Niveau de preuve 2). Dans l'étude de Klotz qui a inclus 450 patients dans un protocole de surveillance active avec un suivi médian de 7 ans, la survie spécifique rapportée à 10 ans était de 97.2%(29). L'essai « PIVOT » (367 patients surveillés *vs* 364 prostatectomies totales, suivi médian 10 ans) n'a pas mis en évidence de différence de survie spécifique ou globale entre surveillance simple et prostatectomie totale (50 % des patients étaient classés «faible risque»). La prostatectomie totale était associée à un bénéfice en survie globale uniquement pour la population dont le PSA était > 10 ng/ml ($p = 0,04$) et une tendance à l'amélioration de la survie pour les groupes à risque intermédiaire et haut risque ($p = 0,07$) (30). Malgré ces résultats oncologiques favorables et bien démontrés à long terme, la surveillance active est peu proposée par les urologues et peu acceptée par les patients du fait du risque de sous-estimation initiale de la maladie par les biopsies systématisées standards et qui se traduit par un taux de requalification précoce élevé (environ 30% à 1 an). Dans une mise à jour de la série de Klotz incluant 993 patients en surveillance active depuis 1995 et présentée au dernier congrès de l'AUA à Orlando (Mai 2014, PD14-03), le taux de traitement différé était de 40%. L'indication du traitement était un temps de doublement du PSA rapide (<3 ans) dans 43% des cas, une progression du grade tumoral dans 35% des cas ou liée à une préférence du patient dans 6% des cas. Une meilleure estimation du volume et du grade tumoraux grâce à un échantillonnage fiable des cancers de prostate à l'inclusion permettrait un suivi moins invasif (notamment moins de biopsies durant la surveillance) et améliorerait l'acceptabilité des stratégies de surveillance active.

5. Critères de sélection pour une surveillance active.

Le modèle basé sur les résultats de biopsies systématisées et proposé par Epstein pour prédire un cancer non significatif sur la pièce opératoire de prostatectomie totale a été adopté pour l'inclusion des patients en surveillance active. Depuis, plusieurs critères d'éligibilité à une surveillance active ont été proposés et qui ont comme objectif commun la prédiction d'un cancer non significatif (Tableau 3). Cependant, la stratégie standard de diagnostic du cancer de prostate basée sur une valeur seuil de PSA ($>3-4$ ng/ml) associée à la réalisation de biopsies systématisées par voie transrectale écho-guidée (12 biopsies échantillonnant les 17mm de la partie postérieure de la glande), est associée à des erreurs diagnostiques. En effet, les prélèvements se font de manière méthodique au sein de la zone glandulaire périphérique (ZP), l'opérateur n'ayant souvent, en l'absence de lésions suspectes à l'échographie, pas de cible. Cette stratégie entraîne donc un risque de sur-diagnostic de cancers de faible volume (cliniquement non significatifs) et surtout un risque de non détection et/ou de sous-estimation de certains cancers cliniquement significatifs ce qui rend imprécises les indications de surveillance active. Ces biopsies intéressent essentiellement la partie postérieure de 17mm de la ZP, l'échantillonnage des zones antérieures de la ZP et de transition (ZT) est insuffisant. L'échographie endo-rectale quand à elle permet surtout de localiser les contours de la glande prostatique afin de placer les biopsies systématisées dans des zones anatomiques de la glande alors que sa performance diagnostique pour la détection des tumeurs est faible. Ainsi, Kuligowska et al. , sur une cohorte de 544 patients présentant un PSA élevé et/ou un

TR anormal, retrouvait une sensibilité de 41 %, une spécificité de 85 %, une VPP de 53% et une VPN de 72% pour une prévalence de cancer de 35 % dans la population étudiée (31). De plus, la présentation échographique du cancer de la prostate est variable : Spajic et al. ont montré que seuls 41,5% des cancers de la prostate sont hypoéchogène, 9,5% hyperéchogène alors que 49 % sont isoéchogène (32). Une des possibilités, afin de pallier à cette insuffisance d'échantillonnage consiste à augmenter le nombre de biopsies. Cependant les stratégies de biopsies de saturation écho-guidées trans-rectales n'ont pas montré d'intérêt dans cette optique(33). Les biopsies par cartographie trans-périnéales (40 à 50 prélèvements) avec grille de placement ne sont pas rapportées dans l'expérience des centres français et sont considérés comme un test invasif (anesthésie générale, risque de rétention et d'hématurie augmenté).

Tableau 3. Critères d'inclusion dans un programme de surveillance active(34).

Étude	Stade	Taux de PSA	Score de Gleason	Nbre de BP positives	% cancer par carotte	PSAd
Johns Hopkins (35)	T1c	–	≤6	≤2	≤ 50 %	≤ 0,15
Toronto (29)	–	≤ 10	≤6	-	–	–
UCSF (36)	T1–T2a	≤ 10	≤6	≤ 33 %	≤ 50 %	–
Miami (37)	T1a-T2	≤ 10	≤6	≤2	≤ 20 %	–
Royal Marsden (38)	≤ T2a	≤ 15	≤6-7 (3+4)*	≤ 50 %	–	–
Etude multicentrique américaine (39)	≤ T2a	≤ 10	≤6	≤3	≤ 50 %	–
PRIAS (40)	T1c-T2	≤ 10	≤6	≤ 2**	–	< 0,2
SURACAP (41)	< T2b	< à 10	≤6	≤2	≤ 3 mm	–

* Score de Gleason 7 (3+4) autorisé chez les patients de plus de 65 ans, ** Le nombre de biopsies réalisées dépend du volume prostatique : < 40 cm³ : 8 biopsies ; 40-60 cm³ : 10 biopsies ; > 60 cm³ : 12 biopsies si < 40 cm³, PSAd : densité de PSA

6. Nouveaux tests pour améliorer la sélection des patients en vue d'une surveillance active.

Malgré l'utilisation des critères de surveillance active les plus stricts, une proportion de patients avec à priori un cancer de très faible risque lors de la sélection sont en effet porteur d'un cancer plus agressif et ce en raison de l'imprécision des protocoles de biopsies actuels (40,42). Et à l'inverse, les critères de surveillance active actuels peuvent être trop stricts excluant certains patients pour lesquels la surveillance peut être une option appropriée et non risquée (43). Par conséquent, des tests plus performants (incluant des marqueurs biologiques, l'imagerie, et les biopsies dirigées) doivent être développés pour améliorer la sélection des patients en vue d'une surveillance active et faciliter leur monitoring au cours du temps.

Concernant les marqueurs sanguins, plusieurs études suggèrent un rôle potentiel du PSA libre et des isoformes de PSA dans la prédiction de la requalification des patients au cours de la surveillance active (44). Cependant, le chevauchement entre les valeurs des groupes à faible risque et à haut risque rend leur utilisation en routine très limitée. L'ARN urinaire obtenu après massage prostatique (le PCA3) et le gène de fusion TMPRSS2:ERG sont les deux marqueurs urinaires les plus étudiés. Lin et al. ont étudié le rôle de ses deux marqueurs chez 387 patients suivi dans le cadre d'un protocole de surveillance active (45). Les valeurs médianes du PCA3 et du TMPRSS2:ERG augmentaient avec le nombre de biopsies positives (volume tumoral) et avec le score de Gleason. Cependant, l'aire sous la courbe ROC (AUC) de la combinaison des deux marqueurs pour la prédiction d'un score de Gleason ≥ 7 sur les

biopsies était de 0,66 et était inférieure à celle du PSA seul (0,68). Le PCA3 a également été étudiée chez 294 patients suivis dans le cadre d'une surveillance active pour cancer de prostate à faible risque de progression à John Hopkins. La valeur moyenne du PCA3 n'était pas significativement différente entre les patients requalifiés et ceux non requalifiés (60.0 vs 50.8; $p = 0.131$) et l'AUC du PCA3 pour la prédiction d'une requalification sur les biopsies de réévaluation ne dépassait pas 0,59(46).

Des marqueurs histopathologiques et immunohistochimiques ont également été rapportés pour tenter d'améliorer les critères de sélection pour une surveillance active. Parmi ces marqueurs, on peut noter une analyse morphométriques des nucléoles (47), la mesure de la densité optique de l'ADN (48) et l'appréciation de l'activité mitotique par un immunomarquage au Ki-67(49). Ces études ont montré des résultats préliminaires intéressants pour la prédiction d'un volume tumoral plus important et/ou un score de Gleason plus élevé sur les biopsies de réévaluation des patients en surveillance active cependant elles sont limitées par leurs faibles effectifs, leur objectif intermédiaire (résultat des biopsies) et par le manque de validation prospective. D'autres équipes se sont intéressées au rôle des polymorphismes géniques et la mutation de certains allèles dans la prédiction de la requalification à un stade supérieur parmi les candidats à une surveillance active. Aucun marqueur génétique n'est à ce jour validé pour la sélection et le suivi des patients en surveillance active.

7. Objectifs actuels.

Sélectionner les candidats à une surveillance active avec des outils fiables permettant de ne pas sous-estimer une maladie potentiellement plus agressive et d'alléger voire de supprimer le suivi des patients considérés comme réellement porteur d'une maladie à très faible risque de progression.

L'IRM possède le potentiel pour améliorer la sélection des candidats à une surveillance active grâce aux biopsies dirigées. Elle permettrait 1) de sursoir aux biopsies en cas d'IRM non suspecte et éviter de diagnostiquer des tumeurs non significatives et 2) de mieux échantillonner les tumeur visibles pour mieux apprécier leur volume et leur grade et éventuellement discuter de la meilleure stratégie pour chaque patient grâce aux informations supplémentaires qu'elle apporte : localisation, volume et contours de la lésion tumorale.

II. Partie I. Recherche clinique : rôle de l'IRM dans la sélection des candidats à une surveillance active.

1/ IRM et surveillance active.

Malgré une sélection initiale par les critères les plus stricts, une proportion importante de patients (environ 30%) nécessite un traitement dans les 2 à 5 années qui suivent le diagnostic en raison d'une requalification (50). Dans la série publiée par Klotz(29), au bout de 10 ans, 38% des patients avaient quitté la surveillance active et avaient été traités par chirurgie ou radiothérapie externe ; 50 % d'entre eux étaient en échec biologique à 5 ans. Cette requalification s'explique principalement par une sous estimation initiale du grade réel et de l'étendue du cancer par les biopsies systématisées plutôt que par une progression des cancers. En effet, 73% des patients en surveillance active et ayant eu un traitement chirurgical en raison d'une progression dans l'année qui suit leur inclusion, avaient un cancer significatif sur la pièce opératoire de prostatectomie totale dans une série de John Hopkins (51). Dans cette étude, 10/48 cancers avaient un volume tumoral important ($> 1 \text{ cm}^3$) sur la pièce opératoire et correspondaient à des cancers antérieurs. Les auteurs ont proposé de réaliser un échantillonnage systématique de la portion antérieure de la glande chez les patients considérés pour une surveillance active. Bott et al. ont également démontré sur une série de 103 prostatectomies totales (62 avec cancer antérieur dominant et 61 avec cancer postérieur dominant) que les cancers de localisation antérieure étaient sous-évalués par les biopsies systématisées avec un faible nombre de biopsies envahies sur une faible longueur comparativement aux cancers postérieurs (52). En effet, la portion antérieure de la prostate est une zone

souvent non accessible aux biopsies systématisées réalisées par voie transrectale et les cancers localisés dans cette portion (cancers antérieurs) représentent environ 20% à 30% des cancers (53).

Dans une étude contemporaine visant à évaluer les critères d'Epstein, 541 patients porteurs d'un cancer de prostate localisé et potentiellement éligible à une surveillance active ont été traités par prostatectomie totale (54). Malgré l'applicabilité des critères d'Epstein sur les biopsies prostatiques préopératoires, environ 30% des caucasiens et 50% des afro-américains avaient un cancer significatif sur la pièce opératoire de prostatectomie. Ce taux d'imprécision était corrélé à la présence de cancers de prostate de localisation antérieure qui représentait 28,5% chez les caucasiens et 44% chez les afro-américains. L'incorporation de l'IRM aux critères de sélection pour une surveillance active devrait réduire le nombre de requalification par une meilleure détection de ces cancers antérieurs et un meilleur échantillonnage des cancers quelque soit leur localisation grâce aux biopsies dirigées. Le couple IRM-mp/biopsies dirigées a le potentiel d'améliorer la performance des biopsies en augmentant la détection des cancers significatifs, en diminuant la détection des cancers non significatifs et en permettant un meilleur échantillonnage des cancers (longueur et grade de cancer sur les biopsies). Il en résulterait une amélioration de l'évaluation donc du pronostic. Cela permettrait également une diminution du nombre de biopsies par patient. L'IRM-mp possède par ailleurs une valeur prédictive négative pour les cancers significatifs d'environ 95% et pourrait servir :1) comme test de triage à la fois avant une première série de biopsies ou avant les indications de re-biopsies,2) pour le

monitoring des patients en surveillance active complétée au besoin par des biopsies ciblées.

Dans une étude, en collaboration avec l'équipe de Cleveland, nous avons démontré le bénéfice potentiel de cette stratégie diagnostique (55). La réalisation de biopsies prostatiques pouvait être évitée chez un peu moins de la moitié des hommes (47%) ayant une IRM-mp non suspecte et ceci permet une réduction du taux de détection de 13% correspondants aux cancers non significatifs. Cela a été corroboré dans une méta-analyse qui a démontré que l'IRM associée à la spectroscopie pourrait être utilisée comme test de triage avant biopsie chez patients à faible risque(56). Ce résultat doit être confirmé par une étude prospective multicentrique à large échelle. Par ailleurs, si l'on souhaite utiliser l'imagerie comme outil de suivi des patients en surveillance active, il convient d'étudier la capacité de cet examen d'imagerie à prédire les résultats anatomopathologiques des pièces de prostatectomie radicale. Toutefois ces résultats ne reflétant pas toujours l'évolution de la maladie, il serait préférable d'analyser les résultats oncologiques à long terme de la maladie traitée ou non en fonction des résultats de l'imagerie au moment du diagnostic.

2/ Rôle du couple IRM-biopsies dirigées dans la détection et l'estimation du volume et du grade des cancers de prostate antérieurs.

L'histoire naturelle des cancers antérieurs a été décrite grâce à l'étude histologique des séries de prostatectomie totale avec analyse morphométrique de ces cancers de prostate détectés avec l'aide de l'imagerie moderne (57): 10% des cancers de la zone périphérique (ZP) naissent dans les cornes antérolatérales et sont localisés dans les 2/3

inférieurs de la glande dans 78% des cas ; les cancers antérieurs qui naissent de la zone de transition (ZT) et/ou du stroma fibromusculaire antérieur (SFMA) sont localisés dans le 1/3 antérieur de la ZT dans 52% et dans les 2/3 inférieurs de la prostate dans 90% des cas(Figure 2).

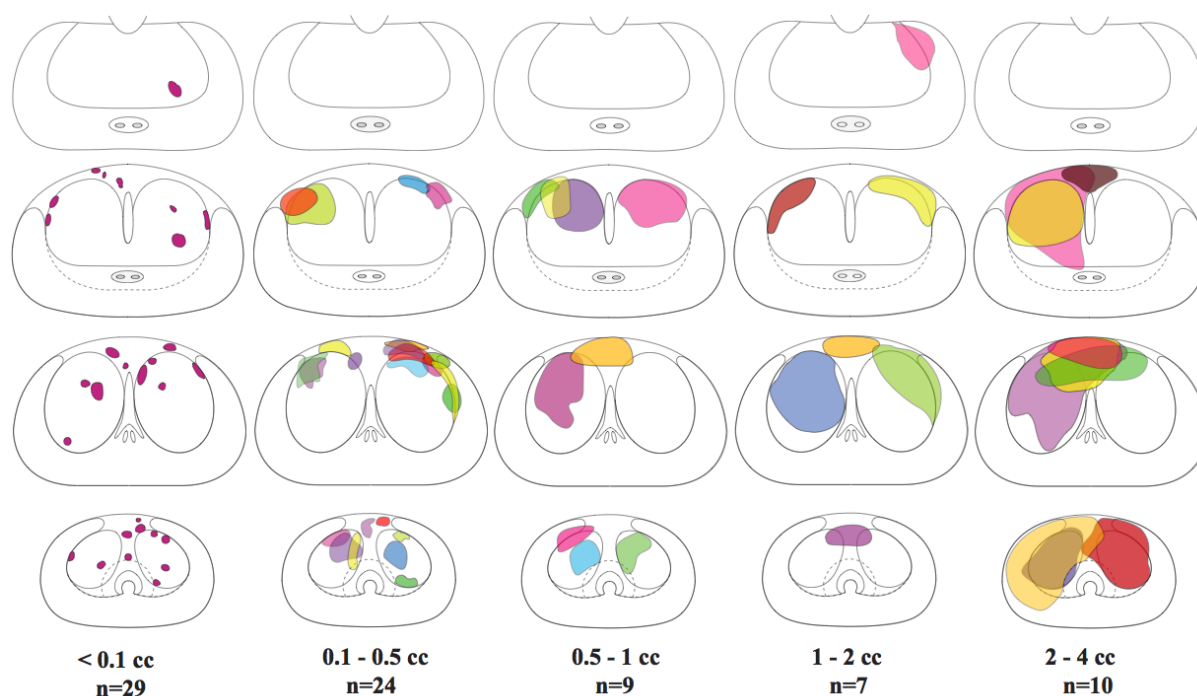


Figure 2. Représentation schématique de 79 cancers antérieurs classés par leur volume sur des coupes moyennes de prostate en quarts niveaux : les contours dessinés sont ceux de la plus grande surface tumorale retrouvée sur la carte morphométrique de la pièce de PT (57).

La prévalence des cancers de la zone de transition était estimée à 33% sur une série de cystoprostatectomie totale chez des patients n'ayant pas de suspicion de cancer de prostate(53). Ces cancers sont souvent sous estimés ou non diagnostiqués par les biopsies systématisées. Par exemple, chez les hommes avec une suspicion de cancer de prostate et une première série de biopsies négative, de nombreux centres ont rapporté de façon indépendante des taux de détection de cancers variant de 30% à 59%

(majoritairement des cancers antérieurs) en utilisant les biopsies dirigées sur des lésions détectées à l'IRM(58). Cependant, aucune n'étude n'a établi la fréquence clinique de ces tumeurs antérieures dans une série consécutive. Le but de ce travail, réalisé au CHRU de Lille entre janvier 2008 et août 2009, était d'établir le rôle de l'IRM et des biopsies dirigées pour la détection, l'estimation du volume tumoral et l'évaluation du grade des cancers de prostate antérieurs comparativement aux biopsies systématisées. Au total, 496 patients avec une suspicion de cancer de prostate en raison d'une élévation du taux de PSA total ($> 3-4$ ng/ml) et/ou une anomalie au toucher rectal étaient inclus. Tous les patients ont eu une IRM-mp incluant des séquences pondérées T2, des séquences dynamiques après injection de Gadolinium et des séquences de diffusion (à B0-B600). Immédiatement après l'IRM, 12 biopsies systématisées par voie transrectale sous guidage échographique étaient réalisées chez tous les patients et en cas de lésion suspecte à l'IRM-mp (score $\geq 3/5$) située en dehors d'un territoire échantillonné par les biopsies standards, 2 biopsies dirigées additionnelles par fusion mentale étaient réalisées. Pour chaque biopsie (systématisée ou dirigée), la localisation exacte, la longueur d'envahissement tumoral en mm et le score de Gleason étaient renseignés. Un cancer de prostate antérieur était défini par une zone suspecte de malignité (score $\geq 3/5$) située dans la portion antérieure de la glande à plus de 17 mm de la surface prostatique postérieure (ZT, AFMS et corne antérolatérale de la ZP) et pour laquelle au moins une biopsie dirigée était positive. En cas de biopsie systématisée positive au niveau d'un secteur postérieur adjacent au secteur contenant le cancer antérieur sans zone suspecte séparée décrite au niveau du secteur postérieur à l'IRM, celle-ci était considérée comme prélevant le cancer antérieur. Pour chaque cancer antérieur détecté,

une comparaison était réalisé entre la biopsie dirigée la plus envahie et la biopsie systématisée échantillonnant le secteur postérieur adjacent : grade et longueur d'envahissement tumoral en mm (tests non paramétriques). Le diamètre antéro-postérieur des cancers antérieurs mesuré à l'IRM (Figure 3) était corrélé à la longueur tumorale de la biopsie dirigée la plus envahie par une régression linéaire bivariée.

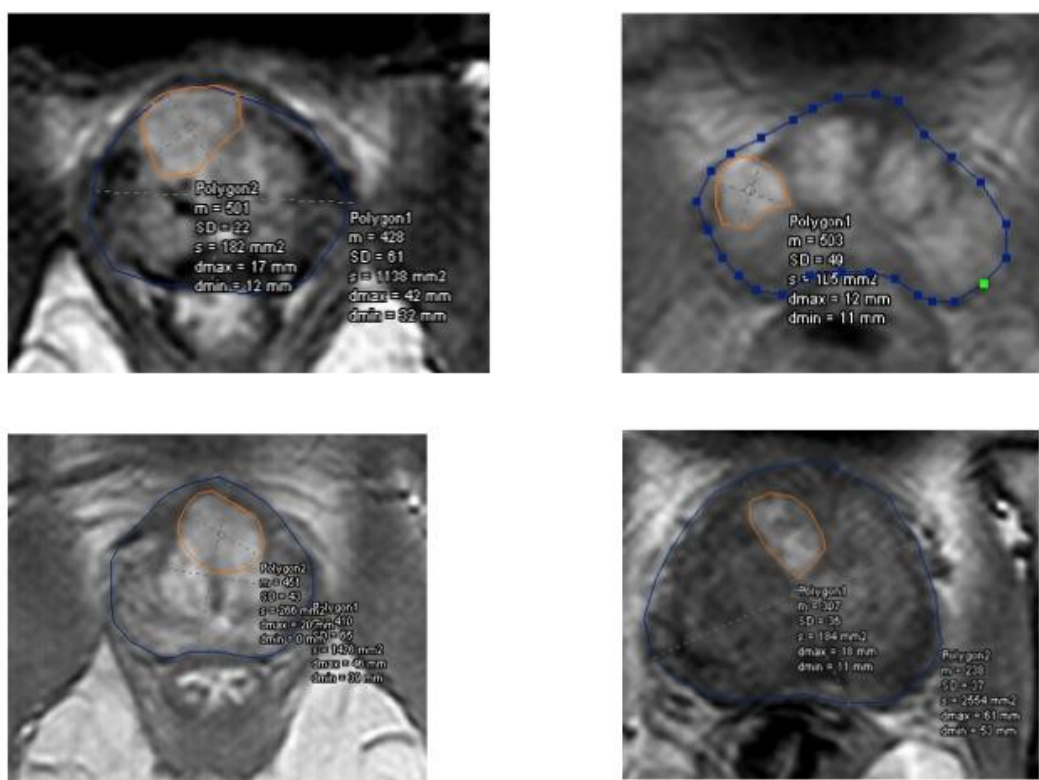


Figure 3. Quatre coupes d'IRM en séquence dynamique passant par la plus grande surface des cancers antérieurs. Le contourage des cancers pour le calcul de la surface tumorale et du diamètre antéro-postérieur se fait par méthode automatique ou semi-automatique à l'aide d'un logiciel de CAD mis au point dans l'U703(59).

Au total, 243 patients ont eu un diagnostic de cancer dont 45 avaient un cancer de prostate antérieur (19%). Les surfaces tumorales maximales des 37 tumeurs de moins

de 4 cc en volume sont représentées dans la figure 4. Un deuxième cancer antérieur séparé était détecté chez un patient (total de 46 cancers antérieurs). Le cancer antérieur n'était pas détecté par les biopsies systématisées dans 21 cas (46%) et détecté dans 25 cas (54%). Pour ces 25 cas, la longueur médiane de cancer de la biopsie dirigée la plus envahie comparée aux biopsies systématisées était de 8 mm vs 1 mm ($P < .001$), respectivement. Le score de Gleason était significativement upgradé dans 11/25 cas (44%) (Tableau 4). Le coefficient de corrélation entre la longueur de cancer sur les biopsies dirigées et le diamètre antéro-postérieur des lésions suspectes de malignité sur l'IRM était $r^2 = 0.6$ ($P < .001$). Des cancers postérieurs séparés étaient diagnostiqués chez 26 patients.

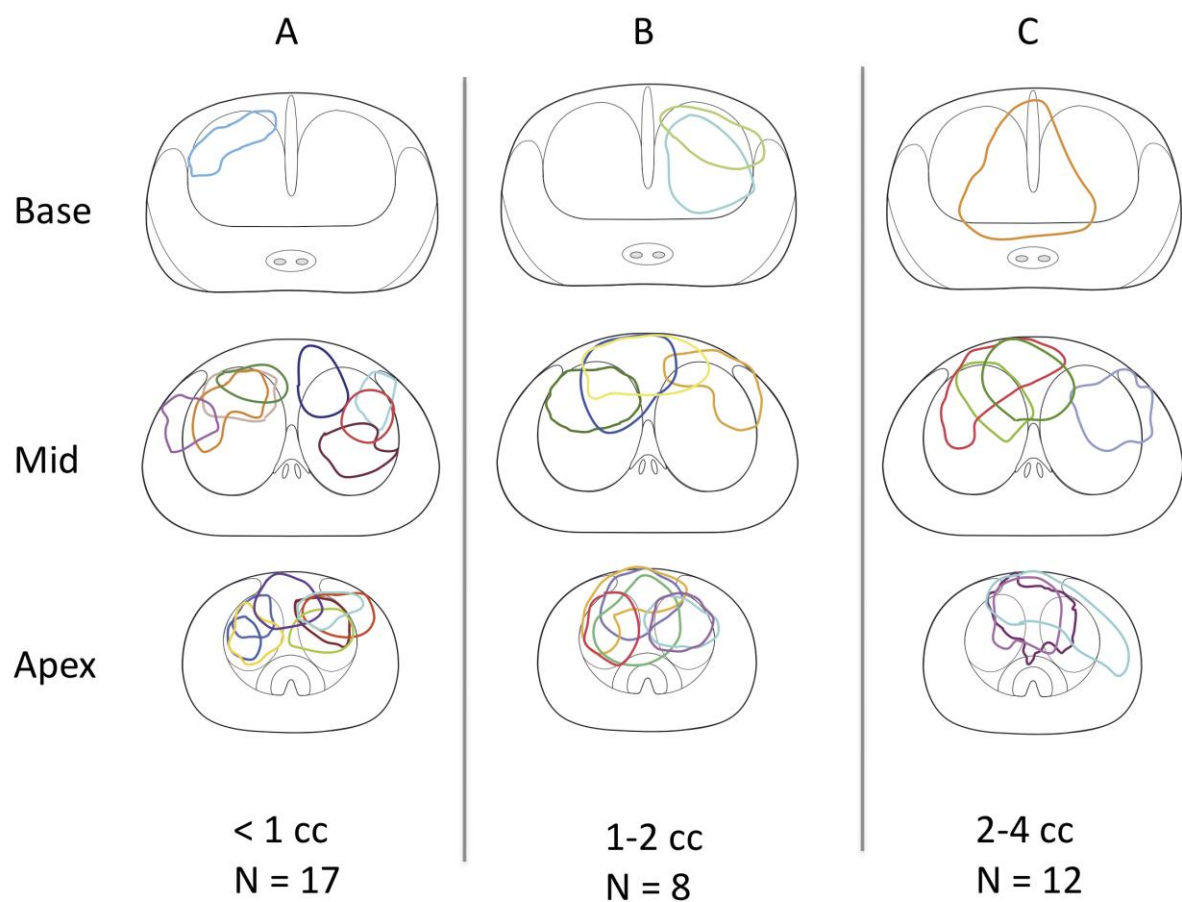


Figure 4. Représentation schématique de 37 cancers antérieurs classés par leur volume (A, B et C) sur des coupes moyennes de prostate en trois niveaux : les contours dessinés sont ceux de la plus grande surface tumorale identifiée à l'IRM pré-biopsique(60).

Table 4. Systematic and targeted biopsy results in posterior sectors adjacent and non-adjacent to the 46 anterior prostate cancers (APC) in 45 patients. Gleason Score upgrading and cancer length upstaging of the most invaded core are measured(60).

All targeted and systematic biopsy results in 45 patients	Number of cases with negative biopsies	Number of cases with positive biopsies	Cancer length on the most invaded core, Median (IQR), mm	Presence of GG 4 or 5	
TB results in anterior sector with suspicious MRI	—	46*	8 (4-10)	23/46 (50%)	—
SB results in posterior sectors (45 patients)	11	34	3 (1-4)	9/34 (26%)	—
SB results in posterior sectors adjacent to the 46 APC	Number of cases with negative biopsies	Number of cases with positive biopsies	Cancer length upstaging on the most invaded core, Median (IQR), mm	GS Upgrading (from GS 6 to any GS> 6)	GS Upgrading (any GS) ‡
SB results in posterior sector adjacent to APC with non suspicious MRI in PZ (43 cases)	18	25	1 (1-4)	7/25	11/25 (44%)
	—	TB results (for these 25 cases)	8 (4-10)	16/25	

SB results in adjacent posterior sector to APC with suspicious MRI in PZ ** (3 cases)	0	3	4 (3, 4 and 16)	2/3	—
TB or SB results in posterior sectors non adjacent to the APC (45 patients)	Number of cases with negative biopsies	Number of cases with positive biopsies	Median (IQR) cancer length of the most invaded core, mm	Presence of GG 4 or 5	
SB in non adjacent posterior sector to APC with non suspicious MRI (37 cases)	20	17	1 (2-4)	4/17 (23%)	—
SB in non adjacent posterior sector to APC with suspicious MRI (8 cases)	2	6	1 (2-4)	4/6 (67%)	—

TB, targeted biopsies; SB, systematic biopsies; GG, Gleason grade; GS, Gleason score; IQR, interquartile range.

*One case had 2 separate left and right APC.

** SB positive cases excluded for cancer length and grade comparison with TB

‡Gleason score 6 upgraded to 7 / Gleason score 7 upgraded from 3+4 to 4+3 or ≥8

3/ Rôle des biopsies de confirmation et du couple IRM-biopsies dirigées pour l'up-staging lors de la sélection des patients potentiellement éligibles à une surveillance active du cancer de la prostate évalués dans un autre centre.

L'IRM prébiopsique est réalisée dans notre centre en routine depuis 2004 pour tous les patients qui y sont éligibles et qui ont une suspicion de cancer de prostate. Par conséquent, les patients souhaitant un second avis dans notre centre pour un diagnostic de cancer de prostate localisé porté uniquement sur des biopsies systématisées sans réalisation d'IRM sont systématiquement réévalués. Cette réévaluation comprend dans tous les cas une IRM-mp associée à des biopsies systématisées de confirmation +/- des biopsies dirigées additionnelles en cas d'indication potentielle à une surveillance active ou de discordance entre les résultats de l'IRM et de la première série de biopsie. Pour évaluer l'intérêt de notre pratique pour l'up-staging des patients potentiellement éligibles à une surveillance active, nous avons analysé les données concernant les patients adressés à notre centre en vue d'un second avis pour cancer de prostate diagnostiqué par des biopsies systématisées non précédées par une IRM. L'étude a porté sur 102 patients adressés à notre centre avec un diagnostic récent de cancer de prostate entre janvier 2009 et avril 2012. Parmi eux, 41 patients étaient éligibles à une surveillance active (stade clinique $\leq T2a$, PSA < 10 ng/ml, 1 à 2 biopsie positive avec une longueur maximale de cancer ≤ 5 mm par biopsie et sans grade 4 ou 5) et ont constitué la cohorte finale de cette étude (Figure 5). Une IRM multiparamétrique pré-biopsique incluant des séquences T2, dynamiques et de diffusion et une deuxième série de 12 biopsies systématisées étaient réalisés chez tous les patients avec un intervalle

minimal de 3 mois après la série de biopsie initiale pour éviter les artéfacts hémorragiques. En cas de lésion suspecte à l'IRM-mp (score $\geq$ 3/5), 2 biopsies dirigées étaient réalisées sous guidage échographique avec reconstruction mentale. Les patients étaient considérés comme non éligibles à une surveillance active en cas d'up-staging : $\geq$ 3 biopsies systématisées positives, de présence de grade 4, ou $>$ 5mm d'envahissement sur une biopsie systématisée et/ou dirigée.

L'âge médian était de 63,5 ans et le PSA médian de 5,3 ng/ml. L'IRM-mp était suspecte dans 24/41 cas, les BS étaient positives dans 27/41 cas et les BD positives dans 20/24 cas. Au total, 59%(24/41) des cas étaient requalifiés à un stade supérieur. Parmi les 17 cas non requalifiés, 8(20%) avaient des BS et/ou BD négatives, 8(20%) avaient des BS positives et 1(2%) avait les BD positives mais de stade compatible avec les critères de SA. Parmi les 24 patients requalifiés, 67% (16/24) l'étaient par les BS (39% de l'ensemble des patients), 70% (17/24) l'étaient par le couple IRM-BD (41% de l'ensemble des patients) dont 9 patients requalifiés à la fois par les BS et le couple IRM-BD (Tableaux 5 à 7). Seul 1/15 patients requalifiés avait une IRM non suspecte ($p<0.001$) et du grade 4 sur une BS. La VPP et VPN de l'IRM pour la prédiction de la requalification sur les biopsies de confirmation (BS ou BD) étaient de 79% et 70.5%, respectivement.

Conclusion. Si une nouvelle série de BS a permis de requalifier 67% des 59% des cas requalifiés, l'IRM a permis de requalifier 70% de ces 59% des cas représentant 20% ? des patients en plus par rapport aux BS et devrait faire partie des critères de sélection pour une SA.

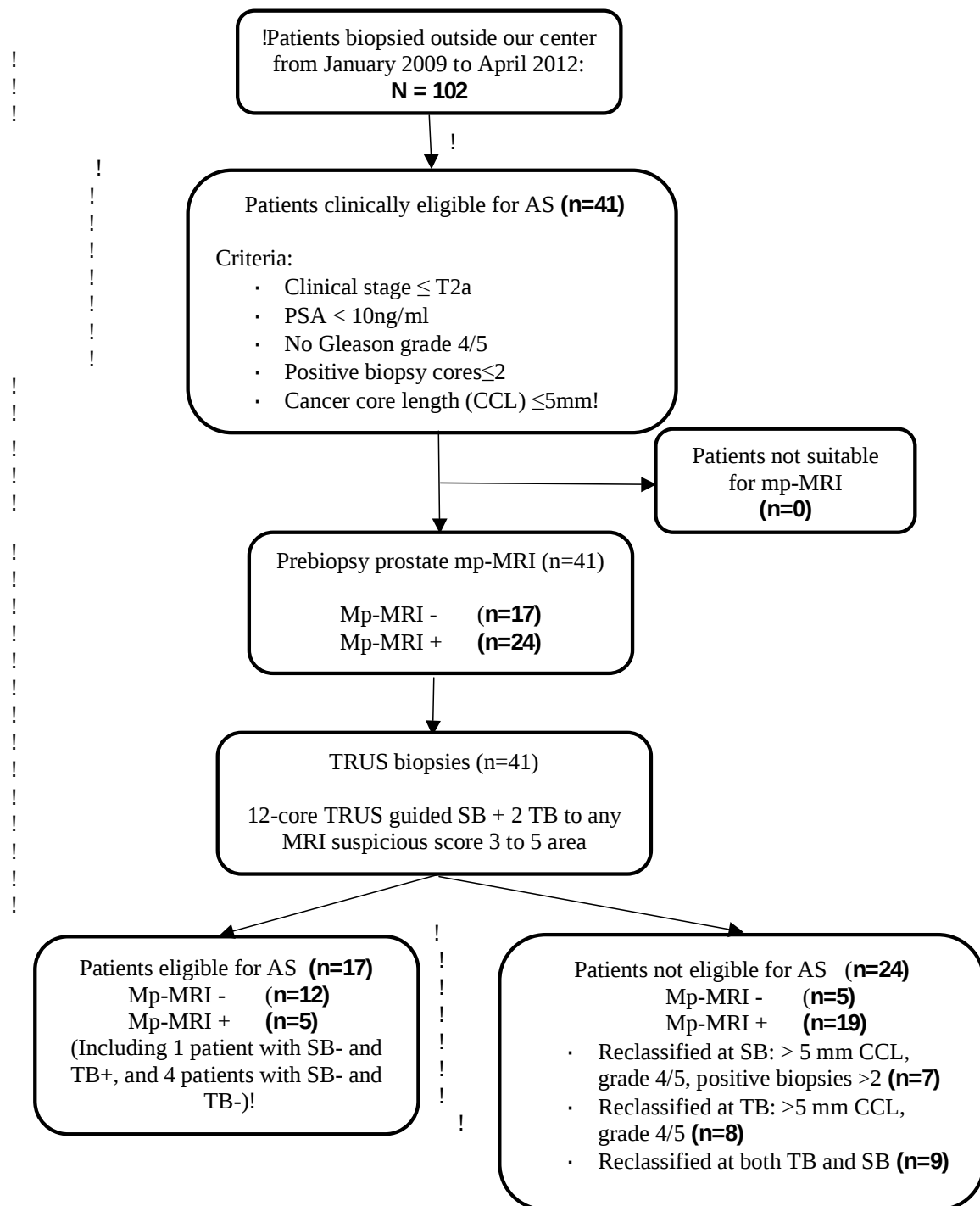


Figure 5.Diagramme de flux montrant le design et les principaux résultats de l'étude(61).

Table 5. Clinical and biopsy characteristics of the 41 patients(61).

Variable		Value
Patients		41
Median age, yr. (IQR)		63.5 (59.5-69.5)
Clinical stage (%)		
-T1c		37 (90.2)
-T2a		4 (9.8)
Median PSA, ng/ml (IQR)		5.3 (4.4-6.9)
Median prostate volume, cc (IQR)		40 (31-52)
Median PSA Density, ng/ml/cc (IQR)		0.13 (0.08-0.18)
Negative prior biopsy (%)	1	5 (12)
	2	1 (2.5)
Number of positive biopsy core (%)		
-One		36 (87.8)
-Two		5 (12.2)
Biopsy Gleason score at first biopsy series (%)		
-3+3		41 (100)
Median delay between entry and confirmatory biopsy, mo. (IQR)		7.2 (3.7-12)
Total number of confirmatory systematic biopsy and targeted cores, median (range)		13 (12-16)

IQR, interquartile range; PSA, prostate specific antigen

Table 6. Overall up-staging rate, Gleason score and cancer core length and up-staging according to biopsy strategy (a) and paired comparison showing the level of concordance between confirmatory systematic biopsy and MRI-targeted biopsy in up-staging cancer (b)(61).

Table 6a.

	Confirmatory SB or MRI-TB	Confirmatory SB	MRI-TB
Overall up-staging	58.5% (24/41)	41% (17/41)	39% (16/41)
Gleason score $\geq 3+4$	56% (23/41)	34% (14/41)	22% (9/41)
Cancer core length >5 mm	41% (17/41)	22% (9/41)	20% (8/41)
Both	32% (13/41)	15% (6/41)	17% (7/41)

Table 6b.

	Up-staged at MRI-TB	Non up-staged at MRI-TB
Up-staged at confirmatory SB	22% (9/41)	17% (7/41)
Non up-staged at confirmatory SB	20% (8/41)	41% (17/41)

SB, systematic biopsy; TB, targeted biopsy

Table 7. Demographics and pathologic outcome comparison between candidates for AS according to MRI status (positive vs. negative)(61).

Variable	MRI finding		P value
	Score 1, 2 (non-suspicious)	Score 3, 4, 5 (suspicious)	
No. of patients (%)	17 (41)	24 (59)	-
Age, median (IQR)	64.7 (61.3-69.3)	62.8 (58.7-69.8)	0.3
PSA, median (IQR)	5 (4.4-6.2)	5.5 (5-7.7)	0.2
Prostate volume, median (IQR)	46 (32.2-71)	40 (30-50)	0.3
Cancer at biopsy	12 (66.7)	21 (91.3)	0.1
Up-staged cases	6 (33.3)	18 (78.3)	0.005
Gleason pattern 4	1 (5.6)	14 (61)	<0.001
Median max cancer core length (IQR)	2 (1-4)	5 (4-7)	0.005
No. of positive biopsies (IQR)	1 (0-4)	3 (2-4)	0.03

IQR, interquartile range; PSA, prostate specific antigen

4/ Le couple IRM-biopsies dirigées améliore la sélection des patients considérés pour une surveillance active avec les critères classiques basées sur les biopsies systématisées.

Les critères d'inclusion pour une surveillance active basées sur les biopsies systématisées sous-estiment le volume et/ou le grade du cancer dans environ 30% des cas. Le rôle du couple IRM-biopsies dirigées en comparaison aux biopsies systématisées a été étudié rétrospectivement dans une série de 555 hommes avec une élévation du PSA (55). L'IRM-mp était positive chez 351 patients (63%) et 302 patients (54%) avaient un cancer détecté lors de biopsies systématiques et/ou dirigées. Ce taux de détection de 54% est cohérent avec le taux de détection de 50% observé moyennement au sein d'une population européenne de patients nouvellement sélectionnée, sans antécédent de biopsie et avec un PSA moyen de 6,75 ng/ml. Le taux de détection de cancers de prostate significatifs par les biopsies dirigées était supérieur à celui des biopsies systématisées ($p < 0,01$). La qualité de l'échantillonnage était également meilleure qu'avec les biopsies systématisées. En effet la longueur moyenne d'envahissement des biopsies dirigées était de 5,56 mm contre 4,70 mm pour les biopsies systématisées ($p = 0,018$). L'IRM a récemment été proposée comme modalité diagnostique pour l'aide dans la sélection et le monitoring des candidats à une surveillance active. Cependant, le rôle de l'IRM prébiopsique et des biopsies dirigées au moment de la sélection initiale pour une surveillance active parmi des patients se présentant avec une suspicion de cancer de prostate n'a pas été étudié comme le souligne une revue de la littérature récente (44). Le but de ce travail était d'évaluer le rôle du couple IRM-biopsies dirigées dans l'upstaging des

patients éligibles pour une surveillance active en se basant sur les biopsies systématisées.

Etude de cohorte prospective dans deux centres français dans lesquels sont réalisées environ 300 à 400 biopsies prostatiques par an et 600 à 800 IRM de prostate par an (CHRU de Lille et la Pitié Salpêtrière à Paris). L'étude a démarré en janvier 2008 à Lille et en octobre 2008 à Paris et les inclusions ont duré jusqu'à décembre 2012. Durant la période de l'étude, 3080 patients avaient une suspicion de cancer de prostate en raison d'une élévation du taux de PSA total ($> 3-4$ ng/ml) et/ou une anomalie au toucher rectal. Au total, 252 patients ont été exclus en raison d'une contre-indication à l'IRM et 2828 ont eu une IRM prébiopsique, 12 biopsies systématisées et 2 biopsies dirigées additionnelles en cas de lésion suspecte (score ≥ 3) décrite sur l'IRM (Figure 6). Le taux de détection global de cancer était de 48% (1370/2828). Parmi ces 1370 patients ayant eu un diagnostic de cancer, 281 (20,5%) était potentiellement éligible à une surveillance active en se basant sur les résultats des biopsies systématisées : stade clinique $\leq T2a$, PSA < 10 ng/ml, 1 à 2 biopsie positive avec une longueur maximale de cancer ≤ 5 mm par biopsie et sans grade 4 ou 5. L'upstaging du cancer par les biopsies dirigées était défini par la présence de grade 4 ou 5 et/ou une longueur de cancer > 5 mm sur une des biopsies dirigées. Au total 58% (163/281) des patients potentiellement éligibles à une surveillance active avaient des lésions suspectes de malignité (score ≥ 3) sur l'IRM et les biopsies dirigées étaient positives dans 49% des cas (80). Les biopsies dirigées étaient réalisées chez tous les patients ayant une lésion suspecte à l'IRM (163) et les résultats montraient : pas de cancer dans 51% (82/163); cancer avec longueur

tumorale ≤ 5 mm et un score Gleason ≤ 6 dans 33% (53/163); et cancer avec longueur tumorale > 5 mm et/ou un score Gleason > 6 dans 17% (28/163).

Au total, 28/281(10%) patients ont été requalifiés comme non éligibles pour une surveillance active d'après les résultats des biopsies dirigées.

Les zones suspectes de malignité à l'IRM étaient localisées au niveau de la partie antérieure de la glande dans 54% des cas (15/28). Après stratification des patients selon le score de suspicion à l'IRM, 8% des patients avec une lésion suspecte de score 3 étaient requalifiés contre 28% des patients avec une lésion classée 4 ou 5 à l'IRM. Les patients requalifiés avaient un volume prostatique plus faible (37 vs. 52 cc) et étaient plus âgés (66.5 vs. 63 ans) que les patients non requalifiés ($p < 0.05$), mais les deux groupes étaient comparables par ailleurs (Tableau 8).

En conclusion, l'IRM et les biopsies dirigées ont permis le upstaging de 10% des patients considérés comme éligibles à une surveillance active d'après les résultats des biopsies systématisées. L'incorporation de l'IRM aux critères d'éligibilité à une surveillance active pourra réduire le risque de requalification à des stades plus avancés durant le suivi.

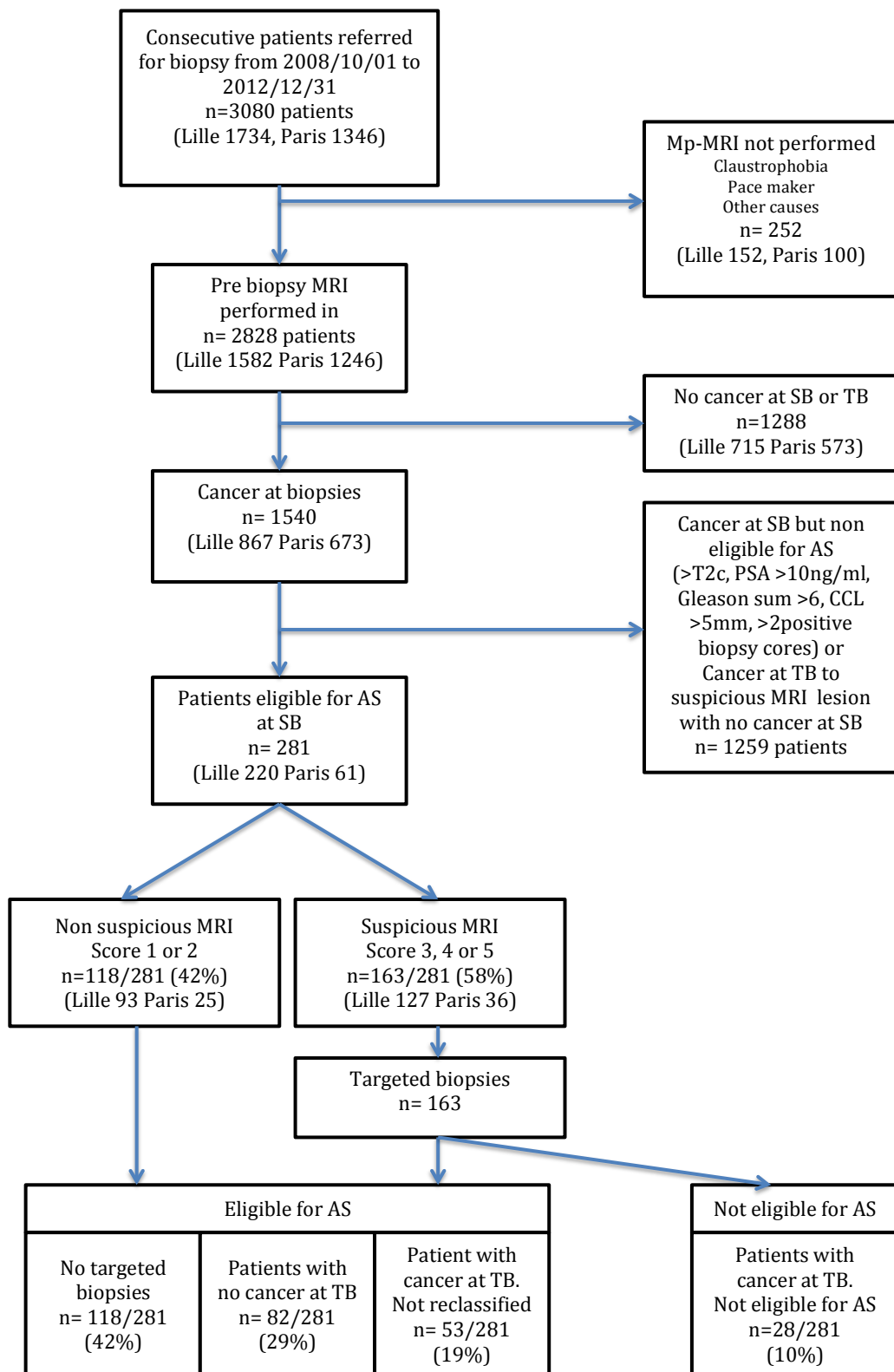


Figure 6. Diagramme de flux montrant le design et les principaux résultats de l'étude (soumis J Urol)

Table 8. Patient characteristics (soumis J Urol)

Variable	All patients (n=281)	Non reclassified (n=253)	Reclassified (N=28)	p-value
Age, yr (median) (IQR)	63 (60-69)	63 (60-68,7)	66,5 (63-69,7)	0,049
PSA level, (ng/ml median) (IQR)	6 (4,7-7,2)	5,88 (4,7-7,14)	6,29 (5,35-7,27)	0,3
Volume, (cc median) (IQR)	49 (35-70)	52 (36,5-72)	37 (26,25- 52,25)	0,03
PSA density, (ng/ml/cc median) (IQR)	0,11 (0,08-0,15)	0,11 (0,078-0,15)	0,17 (0,1-0,22)	0,07
DRE, n (%)				0.5
-Suspicious	28 (9,9%)	24 (9,5%)	4 (14,3%)	
-Non-suspicious	253 (89,7%)	229 (90,5%)	24 (85,7%)	
Previous biopsy series, n (%)	61 (21,6%)	53 (20,9%)	8 (28,6%)	0.3
MRI results, n (%)				-
-Suspicious	163 (58%)	135 (53,3%)	28 (100%)	
-Non Suspicious	118 (42%)	118 (46,7)	0	
Gleason score at SB, n (%)				-
- 3+3=6	281 (100%)	253 (100%)	28 (100%)	
- ≥7	-	-	-	
Gleason score at TB, n (%)				-
- 3+3=6	155 (55,2%)	135 (100%)	20 (71,4%)	
- 3+4=7	4 (1,4%)	-	4 (14,3%)	
- 4+3=7	2 (0,7%)	-	2 (7,1%)	
- 4+4=8	1 (0,35%)	-	1 (3,5%)	
- 5+4=9	1 (0,35%)	-	1 (3,5%)	
TB core per lesion, n (median) (IQR)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	-
Suspicious lesion per patient, median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	-
Positive TB core with cancer, n (%)				-
-0	82 (50,3%)	82 (60,7%)	0	
-1	48 (29,4%)	41 (30,4%)	7 (25%)	
-2	30 (18,4%)	12 (8,9%)	18 (64,3%)	
-3	3 (1,8%)	0	3 (10,7%)	
TB results, n (%)				-
- CCL max >5mm	-	-	20 (71,4%)	
- Gleason score > 6	-	-	8 (28,6%)	
- Both	-	-	9 (32,1%)	

IQR, interquartile range; PSA, prostate specific antigen; DRE, digital rectal examination;
SB, systematic biopsy; TB, targeted biopsy; CCL, cancer core length

III. Partie II. Recherche fondamentale : corrélation quantitative entre l'IRM et l'histopathologie.

1/ Recalage entre l'histopathologie de la pièce de prostatectomie et l'IRM préopératoire.

L'évaluation de l'imagerie de diffusion dans le cancer de la prostate se fait au mieux en la corrélant au test de référence qui est la pièce histopathologique de prostatectomie totale. Un préalable important à cette corrélation consiste à réaliser un recalage entre l'histopathologie de la pièce opératoire et l'imagerie in vivo par IRM pour permettre d'analyser avec la plus grande précision possible les mêmes zones d'intérêt. Le recalage est le calcul d'une transformation permettant de mettre en correspondance deux ensembles de données : une image de référence et une image, dite flottante, à laquelle est appliquée la transformation. Le recalage permet de fusionner des informations issues de modalités différentes (ici l'IRM préopératoire et l'histopathologie de la pièce de prostatectomie) (62). La détermination d'une transformation de recalage nécessite de définir un ensemble de caractéristiques appartenant aux trois classes suivantes : espace des caractéristiques, espace de recherche, type d'optimisation.

-L'espace des caractéristiques permet de définir la façon de comparer les images à recaler. Il s'agit de déterminer les critères de comparaison qui peuvent se faire grâce à des attributs géométriques (repères anatomiques ou externes) ou par mesure du degré de similarité entre les pixels géométriquement correspondants entre deux images (sans segmentation préalable).

-L'espace de recherche permet de déterminer le type de transformation à mettre en place : rigide ou non rigide.

La transformation rigide est formée de trois rotations d'angles (α, β, σ) et d'une translation (x, y, z) , soit six paramètres au total. L'application d'une transformation rigide permet d'aligner les objets imagés l'un par rapport à l'autre, mais ne permet ni de compenser les non-linéarités introduites par les imageurs ni même de réparer les élasticités des objets. Il est donc impossible de prendre en considération les déformations dues aux mouvements physiologiques (respirations, battement de cœur, changement de morphologie).

La transformation non rigide appelée également transformation élastique ou encore déformable. Cette transformation déforme l'image de manière non linéaire. Les paramètres à estimer sont plus importants que pour une transformation rigide, mais offrent plus de degrés de liberté. Deux tendances apparaissent : les méthodes globales si la déformation est répartie sur la totalité de l'image ou locales si elle cible des points ou régions particulières.

L'approche la plus simple pour effectuer des déformations sur une image est de faire des transformations rigides indépendantes sur des régions découpées dans l'image. Outre cette solution simpliste, trois classes de transformations non-rigides existent :

- 1) *Transformation affine*. Appelée également transformation linéaire, elle est globale, nécessite en plus des six paramètres de rotation–translation, trois autres paramètres pour les changements d'échelle (non isotrope) suivant chacun des trois axes de l'espace.
- 2) *Transformation locale paramétrique*. Le calcul d'une transformation de ce

type nécessite l'estimation de $(9 + 3 \times N)$ paramètres où N est le nombre de points de contrôle ou d'ancrage. Le principe de ces méthodes est de considérer l'image comme une plaque métallique déformable par les points d'ancrage dont on connaît la position souhaitée sur l'image flottante. Les fonctions B-Splines ou plaque – mince (*Thin Plate Splines* [TPS]), sont très utilisées dans cette catégorie. 3) *Transformation locale non paramétrique*. Cette classe regroupe des méthodes plus générales dans le sens où aucune hypothèse n'est faite, la transformation est la somme de deux termes positifs appelés énergies, le premier une mesure de similarité entre les deux ensembles (terme des données) et le second une énergie de régulation pour contraindre les déformations.

Une fois l'espace des caractéristiques et le type de transformation définis, il reste à estimer les paramètres de cette dernière. Généralement, le problème est non polynomial et nécessite le recours à des méthodes itératives pour approcher la solution. Différents algorithmes d'optimisation sont utilisés pour le calcul de la transformation optimale: méthodes sans calcul du gradient comme le Simplex, Powell ou les méthodes basées sur le gradient comme : la descente du gradient, gradients conjugués et méthode de Levenberg-Marquardt. D'autres algorithmes plus spécifiques ont fait leurs preuves, notamment dans le recalage des primitives comme l'ICP.

Une fois toutes ces étapes réalisées, se pose la question de la validation du recalage qui ne repose pas que sur la simple convergence des algorithmes d'optimisation utilisés pour estimer les paramètres. Les critères de validation retenus d'après Janin

et al. sont : l'exactitude (degré de justesse des paramètres calculés), la fiabilité (reproductibilité des calculs dans les mêmes conditions), la robustesse (reproductibilité en cas de variations anatomiques ou autres), la détection des défauts (auto-évaluation et alerte en cas d'échec), la complexité et la rapidité(62).

Une synthèse des étapes de recalage est schématisée dans la figure 7.

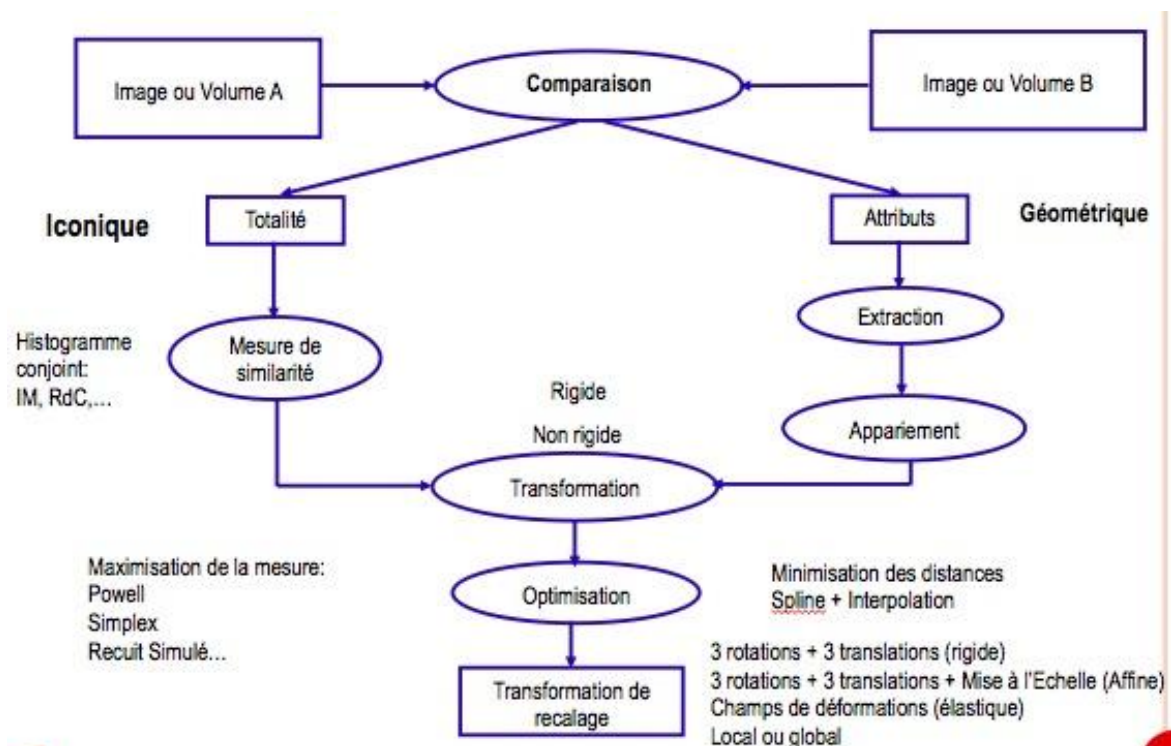


Figure 7. Etapes d'un recalage en imagerie médicale.

La quantification de la précision du recalage en pratique médicale se fait par la mesure de l'erreur moyenne de recalage d'une structure d'intérêt appelée TRE (*target registration error*). Cette mesure nécessite néanmoins une segmentation manuelle préalable et peut donc comporter une variabilité inter-observateur. Les TRE rapportés dans la littérature vont de 0,8 à 3,3 mm(63).Cependant, la précision

requis n'est pas validée mais il semblerait qu'un TRE < 2,87 mm pourrait suffire pour les méthodes de recalage utilisées pour la réalisation des biopsies prostatiques.

Deux approches sont décrites dans la littérature : le recalage 3D et le recalage 2D.

Aucune des études publiées n'utilisait une méthode de recalage automatisée (2D ou 3D) pour corréler l'IRM-mp à l'histopathologie. Le matching était réalisé visuellement lorsque le matériel histologique était la pièce de prostatectomie. Dans ce cas lors du protocole d'IRM, la définition de l'orientation des coupes axiales d'IRM se faisait perpendiculairement à la surface rectale postérieure de la prostate(64–70)(71,72). Cela permettait d'obtenir le même plan de coupe que celui de l'histopathologie. Lorsque la corrélation était réalisée entre l'imagerie et les biopsies de prostate, le matching était cognitif entre la localisation du nodule suspect sur l'IRM et la localisation théorique de la biopsie de prostate. Cette méthode est aléatoire et non validée car le trajet de la biopsie n'est pas contrôlé en temps réel et à posteriori lors du recalage.

Par ailleurs, il a été montré que des modifications morphologiques de la prostate survenaient entre le moment de réalisation de l'IRM-mp in vivo et l'étude des lames anatomo-pathologiques de prostatectomie totale. Lors du geste chirurgical de prostatectomie totale, la glande est désolidarisée des organes de voisinage (vessie, urètre, rectum) et de ses attaches pelviennes (fascia endopelvien, fascia de Denonvilliers, ligaments puboprostatiques...) avec une modification de sa conformation et de son orientation physiologique. La dévascularisation lors du geste ablatif mais aussi les différentes étapes de préparation au laboratoire (fixation,

section en tranche de la pièce opératoire, perte tissulaire...) vont entraîner une déformation et une rétraction du volume glandulaire. Ces modifications ont été décrites par notamment Jonmarker et al qui retrouvait une réduction de 15% de volume total et de 4,5% du diamètre transverse suite à la procédure de fixation pour analyse anatomo-pathologique(73). Ainsi, des méthodes de recalage permettent de compenser ces déformations afin de comparer surfaces ou volumes identiques entre l'IRM et la pièce opératoire.

Le premier concept est le recalage 3D en un ou deux temps. Il débute par un alignement des coupes anatomo-pathologiques pour créer un volume histologique de prostate virtuel. L'alignement peut être réalisé manuellement(74), par l'utilisation de marqueurs fiduciaux (75) ou bien par le recours à une modalité d'imagerie intermédiaire où l'alignement entre les coupes existe déjà. Dans la majorité des cas, il s'agit de photographies macroscopiques des coupes étagées de la pièce opératoire incluses en paraffine. Humm et al ont proposé l'utilisation de tiges en téflon introduites dans la pièce opératoire fraîche et qui permettent après la section étagée, l'alignement des coupes histologiques par l'alignement des repères en téflon(76). D'autres auteurs ont utilisé des aiguilles introduites puis extraites dans la pièce fraîche laissant des défauts visibles lors de la section en tranches de la prostate. Ainsi, cela facilitait l'alignement des coupes histologiques grâce à ces nouveaux repères (75). Enfin, des méthodes statistiques (information mutuelle ou coefficient de corrélation) permettaient un alignement automatisé. Néanmoins, leur principale limite réside dans le fait que la prostate possède peu de détails histologiques et un espacement important entre deux coupes (3 à 5mm). Le recalage automatisé était

réalisé secondairement grâce à différents algorithmes permettant de recalcr les volumes de l'IRM et de l'histologie. Pour certains auteurs, il était calculé en modélisant le volume histologique et le volume IRM par des nuages de points. Un algorithme de recalage réalisait la transformation spatiale minimisant la distance entre les deux nuages de points(63). D'autres algorithmes réalisaient un recalage à partir des caractéristiques structurales communes entre l'IRM prostatique et l'histopathologie ou bien selon la méthode des intensités. Néanmoins, ils étaient peu utilisés dans la pathologie prostatique compte tenu du faible niveau de détail des structures tissulaires. Certaines équipes proposaient des méthodes de recalage 3D en un temps combinant dans une même procédure l'alignement des coupes histopathologiques et l'application de l'algorithme de recalage. A ce jour, elles étaient plutôt destinées à d'autres domaines comme l'étude du cerveau (77)ou du cœur (78).

L'autre concept est celui du recalage 2D. Il s'agit d'une méthode moins complexe et qui peut être utilisée en routine. Ce type de recalage ne peut se concevoir que si les coupes axiales de l'IRM-mp de prostate sont dans le même plan que les coupes histopathologiques de la pièce opératoire. Pour certaines équipes, cette mise en correspondance des deux plans de coupe était réalisée lors du protocole d'IRM-mp (67,72). Dans ce cas, le principe était de réaliser les coupes axiales selon un plan perpendiculaire à la surface rectale postérieure de la glande prostatique. Dans un second temps, l'appariement entre la lame histopathologique de prostate et la coupe d'IRM-mp correspondante devait être réalisée. Langer et al effectuait un appariement visuel à partir de la plus grande surface tumorale qui était identifiée sur chacune des coupes(67). Ainsi, afin de garantir une bonne correspondance, l'épaisseur des coupes

d'IRM-mp et des coupes histopathologiques devaient être identiques, classiquement 4mm. Pour faciliter cette procédure, certaines équipes ont proposé des instruments à fentes régulières permettant de réaliser des sections étagées de la prostate avec une épaisseur et un intervalle identique à celui de l'IRM-mp (79). Néanmoins, ces instruments présentaient le désavantage d'induire des déformations et des modifications d'orientation lors du positionnement de la prostate à l'intérieur. Shah et al a proposé la fabrication d'un moule de prostate par impression 3D qui comportait des fentes régulières pour sectionner la pièce opératoire. Ce moule était produit à partir d'un modèle virtuel de prostate 3D élaboré grâce à l'IRM in vivo du patient (80). Néanmoins, ce moule ne prenait pas en compte la rétraction en volume de la prostate entre la réalisation de l'IRM in vivo et la phase de préparation anatomopathologique. Ceci induisait donc des degrés de liberté entre la glande et le moule avec une variation de l'orientation au moment de la section en tranches. Pour d'autres équipes, la mise en correspondance des plans de l'IRM-mp et celui de l'histopathologie était réalisée à posteriori du protocole d'imagerie. Certains ont proposé des instruments sophistiqués permettant de positionner la prostate dans l'espace, de telle manière à ce que la section en tranches soit réalisée dans le même plan de coupe que l'IRM-mp(76,81,82). Néanmoins, ces procédures nécessitaient la réalisation d'une IRM ex vivo de la pièce de prostatectomie totale. Elles étaient par ailleurs chronophages, complexes et non réalisables en routine. Une fois le matching réalisé, le recalage 2D pouvait utiliser un algorithme de recalage rigide à partir des mêmes repères anatomiques prédéfinis manuellement sur la coupe IRM et sur la coupe histologique de prostate. Le recalage pouvait être de type non rigide (83,84)

et utiliser des techniques d'information mutuelle (84). Enfin, d'autres équipes se contentaient du matching entre les coupes d'IRM et les coupes histopathologiques sans passer par une seconde étape de recalage automatisée (67,69).

Un travail de validation d'une méthode de recalage est en cours dans notre laboratoire. Il consiste à valider une méthode de recalage 2D simple d'utilisation en routine et reproductible entre l'IRM in vivo au cours de laquelle l'orientation oblique, perpendiculaire à la surface rectale est directement faite par le technicien au début du protocole d'IRM, ce qui permet d'être d'emblée dans le même plan que celui de la section transverse de la pièce opératoire au cours de l'examen macroscopique. Ce travail doit porter sur 100 patients consécutifs ayant eu une IRM préopératoire et une prostatectomie totale dans notre centre et sera publié par Jérôme RIZK en premier auteur dans le cadre de la validation de son Master de recherche.

2/ Résultats des études publiées sur la corrélation entre les anomalies de signal à l'IRM de diffusion et les paramètres histopathologiques.

Depuis l'émergence de l'IRM, plusieurs études ont été réalisées sur ce sujet avec des méthodes variées et des résultats hétérogènes. Ces variations concernent notamment les méthodes d'acquisition, de calcul de coefficient de diffusion apparent (ADC), le matériel histologique utilisé (biopsie vs pièce opératoire), le recours ou non à une phase de recalage avec l'histopathologie mais aussi des paramètres histologiques étudiés. En effet, certaines études publiées suggèrent un rôle pronostique de l'ADC avec une corrélation inverse avec le score de Gleason (82).

D'un autre côté, d'autres études ne corroborent pas ces résultats (85). Au total, 29 études étaient répertoriées et les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 9.

Brièvement, les protocoles d'IRM étaient réalisés sur des appareils IRM 1,5 Tesla dans environ 2/3 des cas et 3 Tesla dans 1/3 des cas. L'acquisition était faite dans la majorité des études avec une antenne endorectale (66%). Concernant le choix du nombre de gradient de diffusion «b», seules 4 études (14%) ont réalisé un protocole multi-b. Quarante et un pourcent des études précisaient la méthode de calcul de l'ADC qui dans tous les cas était réalisée selon un modèle mono-exponentiel.

Le matériel histopathologique utilisé pour la corrélation à l'IRM correspondait à des pièces opératoires de prostatectomie totale (69%), des biopsies de prostates seules (21%) ou une combinaison des deux (10%).

Aucune des études de corrélation n'utilisait de système de recalage validé. Le matching était soit visuel entre les coupes d'IRM et les coupes anatomopathologiques ou bien visuel entre les coupes d'IRM et la localisation de la biopsie de prostate étudiée ce qui constitue une limite importante de ces études.

Tableau 9. Principales études publiées portant la corrélation entre l'IRM de diffusion et l'histopathologie

Article	Objectif	Design	IRM	Histopathologie	Recalage (O/N)	Résultats
		Nombre (patients / tumeurs)	- aimant - antenne - endorectale O/N - valeurs du gradient « b » - critères IRM - calcul ADC	- lames PT / biopsies de prostate (BP) - critères histologiques	Méthode de corrélation	
Langer et al 2009 (82)	Corrélation IRM et histo pour cancer et prostate saine	Prospective 24 / 22 (ZP)	- 1,5T - O - b0, b600 - ADC - Formule monoexp (mm²/s) : $= - \frac{\ln(S1 - SC)}{(S1 - b0)}$	- lames PT - dans ROI : Score Gleason, analyse quantitative histo Aperio (surface noyaux, surface cytoplasme + noyaux, surface stroma, surf lumière, ratio surfaces)	- N - Matching visuel : plus grande surface de lésion index, repères anat, distance par rapport base et apex, anat zonale	- Corrélation inverse entre ADC et % surf noyaux et cyto. - Corrélation + entre ADC et % surface stroma, lumière - Différence entre cancer et ZP normale pour tous les paramètres IRM et % surf des composants histo (sauf stroma)
Zelhof et al 2009(64)	Corrélation entre ADC et densité cellulaire	Prospective 32 / 160 ROI (cancer et non cancer, 5 par patient dans la ZP)	- 3T - N - b0, b500 - ADC - Console IRM	- lames PT - densité cellulaire (logiciel d'analyse d'image) dans cancer et ZP saine	- N - Matching visuel : repères anatomiques, coupes histo avec la même orientation que l'IRM	- ADC cancer < ADC ZP saine (1,45 vs 1,9) - Densité cellulaire cancer > ZP saine (18,89 vs 9,22%) - Corrélation entre ADC et densité cellulaire (r = -0,5) dans le cancer et ZP saine
Gibbs et al 2009(65)	Corrélation entre ADC et cellularité dans cancer de prostate et ZP saine	Prospective 20 / 20	- 3T - N - b0, b500 - ADC - NP	- lames PT - Score de Gleason, densité cellulaire (DC) du cancer et ZP saine (analyse d'image)	- N - Matching visuel : repères anatomiques, coupes histo avec la même orientation que l'IRM	- Différence entre ADC cancer et ADC ZP saine (1,88 vs 1,43 ; p<0,0001) - Différence entre DC cancer et DC ZP saine (9,4 vs 19,8 ; p<0,0001) - Corrélation inverse entre ADC et DC (r= -0,695 ; p<0,0001)
Itou et al	Corrélation entre ADC et Gleason	Rétrospective	- 1,5T - O - b0, b1000	- Résultats histologiques pièce PT - score Gleason ≤ 6 / 7 (3+4 et 4+3) / ≥ 8	- N - Matching visuel : repères anatomiques	- ADC : Gleason 6 (1,04), G7 (0,867), G8 (0,729) - Corrélation inverse entre

2011(86)		60 / 60	- ADC moyen - Formule monoexp à 2 reprises 2 jours différents			- Gleason et ADC ($z = -0,437$) - ADC G3+4 (0,88) et G4+3 (0,814) - Variabilité ADC pour un même score Gleason selon composantes histo
deSouza et al 2008(87)	Corrélation entre ADC et groupe cancer à faible risque versus risque intermédiaire et haut risque	Prospective 44 / 59 (groupe 1 : 36, groupe 2 : 23)	- 1,5T - O - b0, b100, b300, b500, b800 - ADC fast (b0-b100), ADC slow (b100-b800), ADC moyen (b0-b800) - Formule monoexp	- Résultats histologiques pièce PT - groupe 1 (Gleason ≤ 6), groupe 2 (Gleason ≥ 7)	- N - Pas de matching : analyse séparée entre IRM et histo	- Différence significative entre 2 groupes pour ADC slow et ADC fast : marqueurs de cancers à haut risque
Yoshimitsu et al 2008(88)	Evaluer ADC dans la localisation du cancer puis le corrélér au score de Gleason	Rétrospective 37 / 147 sextants	- 1,5T - N - b0, b500, b1000 - ADC moyen - Console IRM (avec toutes les valeurs de « b »)	- lames PT - Score de Gleason	- N - Matching visuel entre coupe IRM et cartographie tumorale	- Différence ADC entre cancers bien différenciés et indifférenciés ($p = 0,019$) - Corrélation entre ADC et Gleason ($\rho = -0,18$; $p = 0,014$)
Wang et al 2008(89)	Corrélation entre ADC et densité cellulaire / PCNA (Ag nucléaire de prolifération cellulaire) dans cancer, HBP et ZP saine	Rétrospective 48 / 75	- 1,5T - N - b0, b300, b600 - ADC moyen - Console IRM	- lames PT et BP - densité cellulaire (analyse d'images), PCNA (immunohistochimie) avec PCNA LI (labelling index) = (PCNA+ / cellules tumorales) $\times 100$	- N - Matching visuel	- ADC cancer < ADC HBP < ADC ZP ($p < 0,05$) - PCNA LI cancer > PCNA LI HBP ($p < 0,05$) - Corrélation inverse entre ADC cancer et cellularité / PCNA LI cancer ($r = -0,646$ et $-0,446$ respectivement, $p < 0,05$)
Van As et al 2008(66)	Evaluer l'ADC dans la ZP, ZT et cancer	Rétrospective 11 / 9 cancers (7 ZP, 1 ZP+ZT et 1 ZT), 11 ZT saines, 10 ZP saines	- 1,5T - N - b0, b300, b500, b800 - ADC moyen - NP	- lames PT - cancer, ZP et ZT saines	- N - Matching visuel : même orientation entre IRM et pièce PT, instrument multi-lames, modalité image intermédiaire : photo coupe fraîche	- ADC moyen ZP > ADC ZT > ADC cancer (1,7 vs 1,5, vs 1,3) - Différence de l'ADC plus importante pour b0-b300 entre cancer et pas cancer

Kim et al 2008(90)	Evaluation de l'ADC dans le cancer, ZP, ZT et base prostatique	Rétrospective 47 / 47 cancers, 47 ZP saines, 47 ZT saines et 47 bases saines	- 1,5T - O - b0, b1000 - ADC moyen - Console IRM	- lames PT - cancer $\geq 25\text{mm}^2$, pas cancer : ZP, ZT et base	- N - Matching visuel : repères anatomiques	- ADC moyen cancer (0,96) < non cancer ($p < 0,01$) - ADC différent selon la région anatomique dans prostate saine : ADC ZP > ZT > base
Langer et al 2008(67)	Evaluation de l'ADC dans les cancers denses et clairsemés	Rétrospective 18 / 28 (18 denses et 10 clairsemés)	- 1,5T - O - b0, b600 - ADC - Formule monoexp	- lames PT - cancers denses ou clairsemés (cutoff 50%) / cancers homogènes ou hétérogènes (cutoff 70% du même type tissulaire)	- N - Matching visuel : repères anatomiques, moule pour couper pièce PT (même axe que IRM in vivo), contrôle orientation grâce à IRM ex vivo	- ADC médian cancers denses < ZP ($p < 0,05$) - Pas de différence significative entre ADC cancer clairsemés et ZP saine - Ratios ADC (tumeur/ZP) significativement différents entre cancers denses et clairsemés ($p < 0,01$)
Oto et al 2011(91)	Corrélation entre ADC et score de Gleason	Rétrospective 73 / 73 (64 ZP et 9 ZT)	- 1,5T - O - b0, b1000, b1500 - ADC - Console IRM	- lames PT (divisées en 2 ou 4) - score de Gleason, MVD (mean vessels count per area), MVA (area) : par immunohistochimie et analyse d'image	- N - Matching visuel : lame avec plus grande surface tumorale et repères anatomiques	- corrélation inverse modérée entre ADC et Gleason ($r = -0,376$, $p = 0,001$) - pas de corrélation entre ADC et paramètres de néoangiogénèse
Vargas et al 2011(92)	Corrélation entre ADC et score de Gleason	Rétrospective 51 / 89 (77 ZP, 8 ZT, 4 ZP+ZT)	- 3T - O - b0, b700, b1000 - ADC moyen, ratio ADC (ADC cancer/ADC pas cancer) - Console IRM	- lames PT - score de Gleason	- N - Matching visuel : repères anatomiques	- ADC moyen (cancer et zone saine) inférieur à b1000 vs b700 - ADC moyen cancer < ADC zone saine (quelque soit b) - Corrélation inverse entre ADC et score de Gleason : 1.21, 1.10, 0.87 et 0.69 pour SG 3+3, 3+4, 4+3, ≥ 8 respectivement ($p < 0,017$)
Oto et al 2010(68)	Evaluation ADC dans cancer de ZT, nodules glandulaires (GH) et stromaux	Rétrospective 49 / 38 (26 ZT et	- 1,5T - O - b0, b1000, b1500 - ADC - Console IRM	- lames PT (divisée en 2 ou 4) - score de Gleason, localisation et stade pour cancer de ZT / SH et GH ($\geq 50\%$ de tissu stromal ou glandulaire)	- N - Matching visuel : repères anatomiques, même orientation entre IRM et coupes	- ADC cancer ZT (1,05) < ADC SH (1,27) < ADC GH (1,73) - AUC ADC pour distinguer cancer ZT de GH (0,99) et cancer ZT de SH (0,78)

	(SH) de l'HBP	23 ZP), 38 SH, 38 GH			PT	
Kobus et al 2012(93)	Rôle de DWI dans l'évaluation agressive du cancer	Rétrospective 48 / 61 (42 ZP et 19 ZT)	- 3T - 0 - b0, b50, b500, b800 - ADC min 25th percentile - Console IRM	- lames PT - score de Gleason (faible, intermédiaire et élevé), localisation (ZP et ZT) et taille (cancer $\geq 0,5$ mL)	- N - Matching visuel : photos pièces PT fraîches	- ZP : ADC médian bas grade (1,13) et grade intermédiaire (1,04) différent du haut grade (0,76) ($p<0,05$) - ZP : corrélation significative entre score de Gleason et ADC min 25th ($\rho = -0,63$; $p<0,01$) - ZT : NS entre Gleason et ADC
Verma et al 2011(94)	Corrélation entre ADC, volume tumoral et grade de Gleason	Rétrospective 110 / 197 (128 ZP et 69 ZT)	- 1,5T - 0 - b0, b600 - ADC - Formule monoexp	- lames PT (divisées en 4 puis reconstruction après numérisation) - grade de Gleason (cancer ZP et ZT ≥ 4mm de grand axe)	- N - Matching visuel : repères anatomiques et localisation du sextant positif	- corrélation inverse entre ADC et Gleason ($r = -0,39$ dans ZP) - pas corrélation retrouvée dans la ZT et ZC - ADC et volume tumoral : facteurs prédictifs significatifs de l'agressivité tumorale dans la ZP (AUC=0,78)
Thormer et al 2012(86)	Evaluer la valeur de « b » dans le grading et la détection du cancer de prostate	Rétrospective 44 / 41 (34 ZP, 7 ZT)	- 3T - 0 - b0, b50, b400, b800 - ADC, score visuel (VS) et score de confiance de 1 à 4 - Formule monoexp (4 combinaisons : b0-b800, b50-b800, b400-b800, b0-50-400-800)	- lames PT (divisées en 4) - score de Gleason, localisation (cancer, ZP et ZT)	- N - Matching visuel	- corrélation inverse significative entre ADC moyen du cancer et Gleason : $\rho = -0,38$ à $-0,46$ ($p<0,05$) - influence choix du « b » dans la valeur absolue de l'ADC ($p<0,001$)
Bittencourt et al 2012(95)	Evaluer l'ADC des BP pour prédire le score de Gleason des cancers de la ZP	Prospective 24 / 24 (ZP)	- 1,5T - N - b0, b500, b1000 - ADC médian - Formule monoexp	- lames PT (divisée en 2 ou 4) et BP - score de Gleason (pGS), grade de Gleason PT (pGG), score de Gleason BP (bGG)	- N - Matching visuel	- corrélation inverse entre ADC médian et pGG ($r = -0,55$, $p<0,01$) et GS ($r = -0,63$, $p<0,01$) - NS entre ADC et bGG ($r = -0,095$; $p>0,05$) - meilleure performance pour distinguer bas grade vs intermédiaire/haut grade pour ADC (AUC=0,82) que bGG (AUC=0,46)

Litjens et al 2012(69)	Déterminer la variabilité interpatient de l'ADC au niveau de ZP et effet sur la prédiction de l'agressivité tumorale	Rétrospective 10 (groupe 1 : ZP saine), 51 (groupe 2 : cancer ZP) / 62 (groupe 2 : ZP)	- 3T - N - b0, b50, b500, b800 - ADC médian - Console IRM (à partir tous les « b »)	- lames PT (groupe 2) - score de Gleason (cancer > 0,5mL : bas et haut grade)	- N - Matching visuel : même orientation IRM-histo, même épaisseur de coupe, même niveau des apex et bases, repères anatomiques et anatomie zonale	- ADC de ZP : variabilité interpatient significative - Apport de l'ADC pour distinction bas grade et haut grade (AUC=0,91) - Prise en compte de ADC de ZP améliore la précision diagnostique (AUC de 0,91 à 0,96, p=0,0401)
Hambrock et al 2011(70)	Evaluer relation entre ADC et grade de Gleason des cancers de ZP	Rétrospective 51 / 62 (ZP) avec 251 ROI	- 3T - O - b0, b50, b500, b800 - ADC médian - Console IRM (à partir tous les « b »)	- lames PT - score de Gleason : classification en bas grade, intermédiaire et haut grade	- N - Matching visuel : même orientation IRM-histo, même épaisseur de coupe, même niveau des apex et bases, repères anatomiques et anatomie zonale	- Corrélation inverse entre ADC et groupes à risque ($r = -0,18 \pm 0,04$; $p < 0,001$) - Différence ADC bas grade et grade intermédiaire $0,22 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) - Différence ADC grade intermédiaire et haut grade $0,14 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) - AUC ADC = 0,90 (IC95% = 0,81-0,98) pour différencier bas grade des intermédiaires et haut grades
Riches et al 2009(71)	Evaluer ADC et paramètres micro vasculaires seuls ou en combinaison, dans le cancer et en zone saine	Prospective 20 / 44 (82 ROI), 42 ROI ZP, 15 ZT et 25 ZP+ZT	- 1,5T - O - b0, b300, b500, b800 - ADC moyen - Console IRM (à partir tous les « b »)	- lames PT - cancer, ZP saine et ZT saine	- N - Matching visuel : repères anatomiques, coupe histo/coupe fraîche/coupe IRM T2 (même orientation entre IRM et histo)	- ADC plus faible dans cancer que zone saine ($p = 0,003$)
Kitajima et al 2012(96)	Evaluer ADC dans cancer et zone saine à b1000 et b2000 puis corrélérer ADC au Gleason	Rétrospective 80 / 119 zones suspectes de cancer (72 ZP, 45 ZT et 2 ZP+ZT)	- 3T - N - b0, b1000 et b2000 - ADC (cancer, ZP et ZT) - Formule monoexp	- lames PT - taille, localisation et score de Gleason	- N - Matching visuel : diagramme standardisé	- Corrélation faible mais significative entre ADC et Gleason dans ZP et ZT à b0-1000 et b0-2000 ($r = -0,323$ à $-0,341$) - ADC obtenu avec b0-2000 fait mieux que b0-1000 pour diagnostiquer un cancer de la ZP ($p = 0,033$) et pas mieux pour ZT
Peng et al	Evaluer ADC et autres	Rétrospective	- 3T - O	- lames PT (divisée en 2 ou 4) - score de Gleason,	- N - Matching visuel :	- Corrélation entre ADC moyen et score de Gleason ($\rho = -0,34$;

2013(72)	paramètres pour CAD et évaluation agressivité tumorale	48 / 104 ROI (cancer et ZP saine)	- b0, b50, b200, b1500, b2000 (29 patients) ou b0, b1000 (24 patients) - ADC 10th percentile, ADC moyen - Formule monoexp		repères anatomiques, coupe histo/ IRM T2 (même orientation entre IRM et histo)	- p= 0,008) Corrélation entre ADC 10th percentile et score de Gleason ($\rho = -0,30$; p= 0,02)
-----------------	--	-----------------------------------	---	--	--	---

3/ Corrélation des paramètres IRM de diffusion (carte ADC) et d'histopathologie quantitative.

Il paraît essentiel de pouvoir établir une corrélation entre une anomalie de signal en IRM et les caractéristiques histologiques qui l'expliquent (bénignes ou malignes). Cela permettrait de préjuger avec fiabilité du caractère agressif ou non du cancer vu à l'IRM, donc de la nécessité ou non d'un traitement permettant de réduire le risque de sur-traitement. Idéalement, chaque type de cancer (forme classique, intra-ductale et les différents scores de Gleason...) ainsi que les variations de l'histologie normale (lésions précancéreuses, inflammation, hyperplasie bénigne...) devraient pouvoir être identifiés sur l'imagerie de manière distincte (tableau 10).

Ce travail fait l'objet d'un master 2 que je codirige avec les Professeurs Villers et Puech. L'objectif étant d'étudier la corrélation entre les valeurs d'ADC obtenues sur une IRM de diffusion multi-b et les paramètres histologiques du cancer prostatique en utilisant comme référence des zones bénignes de tissu prostatique.

Tableau 10. Paramètres histologiques prostatiques pouvant être mises en corrélation avec les paramètres radiologiques.

PATHOLOGY	HISTOLOGY (epithelial compartments and deviation from normal histology)	PARAMETERS			QUANTIFICATION	AUTHORS	
Malignant Tissue	ZP	Size	Diameter		<6mm>	(97)	
			Surface		<0.29sc>	-	
			Volume		<0.15cc>	(98)	
		Gleason Grade *	Grade 3		%	(97,98)	
			Grade 4		%	(97,98)	
			Grade 5		%	(97,98)	
			IDC		%	-	
		Architecture	Glands (epithelium +lumen) surface (pixels)	All glands		-	-
				Malignant		-	-
				Benign		-	-
	Lumen Surface (pixels)		-	-			
	Stroma Surface (pixels)		-	(97)			
	Ratios		Malign/Benign		%	(97)	
			Malign/Stroma **		%	(97)	
		<20 20-50 50-80 >80(dense)	Malign/Total		%	(98)	
			Lumen/Total		%	(67)	
			Stroma/Total		%	(67)	
	ZT	Cellular components	Nucléi Surface (pixels) ***		-	(67)	
			Cytoplasm Surface (pixels)		-	(67)	
			Epithelium (nucléi +cytoplasm) Surface (pixels)		-	(67,97,98)	

PATHOLOGY		HISTOLOGY (epithelial compartments and deviation from normal histology)		PARAMETERS		QUANTIFICATION	AUTHORS	
Non Malignant Tissue	Pre-cancerous	LGPIN		Architecture	Glands		-	-
		HGPIN			Lumen		-	-
	Normal	ZP/ZC	Stroma		-	-		
		ZT	Ratios		Glands/Stroma	%	-	
	BPH	Fibrous BPH nodule	<20, 20-50, 50-80, >80		Glands/Total	%	(98)	
		Myomatous BPH nodule			Lumen/Total	%		
					Adenofibromyo-matous BPH nodule	Stroma/Total		%
	Benign	Inflammation		Acute inflammation (inflammatory cells)	Cellular components	Nucléi Surface (pixels)		-
			Post-inflammatory stroma fibrosis and non cystic glandular atrophy					
			Post-inflammatory stroma fibrosis and cystic glandular atrophy	Cytoplasm Surface (pixels)		-		
			Cellularity Surface (pixels)				-	

- * visual estimation
- ** intermixed loose stroma may correspond to a ratio of malignant glands/loose stroma < 50%. Desmoplastic fibroblasts crowded with oedema was also used by Roserkrantz.
- *** Cell density or number of malignant cells measured as the number of malignant nucléi/ ROI tissue surface was used by Langer. This is different from the calculation of nucléi surface in pixels by image analysis.

IDC : Intra-Ductal Carcinoma

Rappel d'équivalence :

Diamètre tumoral	Surface équivalente	Volume équivalent
6 mm	0,29 cm ²	0,15 cm ³
7 mm	0,39 cm ²	0,20 cm ³
10 mm	0,78 cm ²	0,62 cm ³

Notre protocole consistait en la réalisation d'une IRM avec séquences de diffusion « multi-b » selon un protocole expérimental (accord des patients obtenu au préalable). Les inclusions concernaient des patients avec un diagnostic de cancer de prostate pour lesquels une prostatectomie totale était programmée. Afin de permettre une étude de corrélation radio-histologique, le plan axial choisi pour la coupe IRM était perpendiculaire à la surface rectale. Les examens étaient réalisés sur un appareil IRM Philips Achieva 3T (Philips Medical Systems, Best, Pays-Bas) équipé d'une antenne de surface pelvienne en réseau phasé (32 récepteurs avec technologie SENSE).

Des séquences classiques T2 en coupes axiales, coronales et sagittales étaient suivies d'une séquence de diffusion multi-b. Au total, 6 gradients de b étaient utilisés : $b=0$, $b=50$, $b=100$, $b=500$, $b=1000$ et $b=2000$ s/mm². La cartographie ADC calculée par la machine lors de l'examen n'est pas celle que nous utilisons pour notre étude de corrélation (cf. infra).

Les pièces opératoires de prostatectomies totales étaient techniques selon le protocole de Stanford. L'analyse morphométrique des lames histologiques était réalisée sous microscope optique (Olympus BH-2), avec un grossissement x 40, l'anatomie zonale et les repères anatomiques étaient contourés au feutre bleu :

- en trait continu : l'urètre, les canaux éjaculateurs, les vésicules séminales et les lobes adénomateux (ZT)
- en pointillés : les contours de la glande prostatique, définis par la limite des glandes saines.

Cette étape permettait de localiser les foyers de cancer (délimités par des pointillés rouges) et de repérer les régions d'intérêt non tumorales (inflammation, nécrose, atrophie...). La quantification morphométrique du grade histologique de Gleason était exprimée en pourcentage, et les spécificités des régions tumorales étaient précisées (cancer ductal, nécrose, grade 5, absence de lumières, coalescences, présence de cellules claires...). Les lésions bénignes d'intérêt, telles que l'existence d'une inflammation aigue ou chronique, d'une atrophie kystique étaient également notifiés.

La cartographie sur les lames histologiques était ensuite retranscrite à la même échelle sur une feuille de papier calque A4 pour l'analyse morphométrique (Figures 8 a et b).

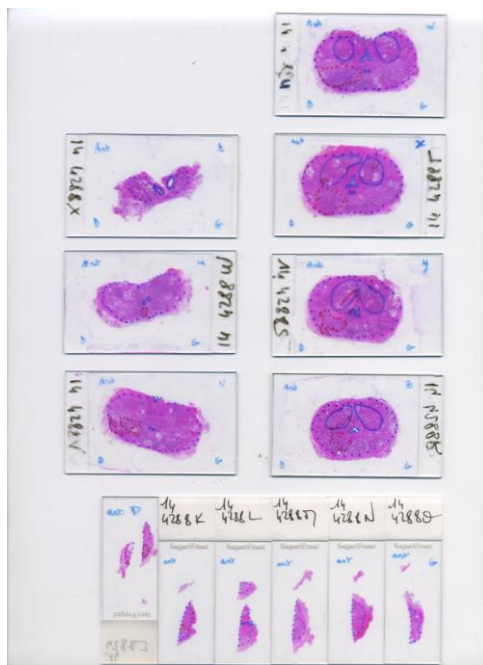


Figure 8a. Lames histologiques cartographiées

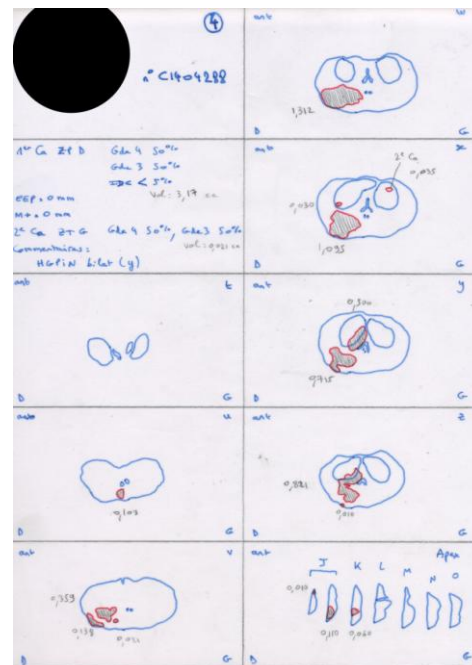


Figure 8b. Cartographie prostatique reproduite sur calque

Le volume tumoral était calculé grâce au logiciel freeware ImageJ, selon la formule suivante :

Volume (cc) = somme des surfaces (cm²) x épaisseur (cm) x coef. dessiccation

= somme des surfaces (cm²) x 0,4 (cm) x 1,5

Après intégration des images IRM de chaque patient sur le logiciel OsiriX[®] (OsiriX Medical Imaging Software), l'orientation des coupes axiales était vérifiée en s'assurant que ce plan soit bien superposable à la perpendiculaire à la surface rectale. Un écart maximal de 7 degrés était accepté (correspondant à une erreur de 4 mm soit la hauteur d'une coupe).

La suite de l'analyse était réalisée à l'aide d'un logiciel créé au sein de l'unité INSERM 703. Après le calcul de la carte ADC en intégrant les 5 valeurs de b selon une méthode bi-exponentielle (b=50, b=100, b=500, b=1000 et b=1000 mm²/s), le logiciel permettait le recalage en 2 dimensions des coupes d'IRM (T2 et ADC) avec les lames histologiques à partir de points de repère définis par l'utilisateur, en se référant à l'anatomie zonale.

La première étape de ce recalage consistait à établir une relation entre une lame histologique et une coupe IRM en séquence T2. Le recalage utilisait la séquence T2, dite « anatomique », car elle offre le plus de précision en termes d'anatomie zonale et de points de repères (kystes...).

Le recalage débutait par la mesure du nombre et de l'épaisseur des coupes histologiques.

Sachant que :

Hauteur (prostate) = [Epaisseur (coupes) x n coupes] + Hauteur (coupe apicale)

L'épaisseur de coupe se calculait :

$E_{\text{coupes}} \text{ (mm)} = [H_{\text{prostate}} - H_{\text{coupe apicale}}] / n \text{ coupes}$

On déterminait sur l'IRM, pour une lame histologique d'intérêt, la hauteur depuis l'apex où doit être observée la coupe correspondante. Elle est égale à la somme de la hauteur de coupe apicale et de l'épaisseur cumulée des lames précédentes.

Cette hauteur depuis l'apex était ensuite reportée sur le logiciel OsiriX en coupe sagittale, tandis qu'une coupe axiale ouverte dans une fenêtre adjacente permettait de sélectionner la coupe IRM passant à ce niveau. Le numéro de cette coupe IRM était noté.

L'appariement par la suite des coupes ADC avec les coupes T2 correspondantes se faisait grâce au logiciel de l'unité 703 en choisissant une coupe à l'anatomie zonale identique.

On obtenait ainsi un rapprochement entre une lame histologique, une image T2 et une image ADC. On considérait alors comme appariées entre elles les coupes sus- et sous-jacentes en histologie et IRM.

La deuxième étape consistait en un recalage le plus précis possible entre ces différentes coupes grâce à l'utilisation de points de repères (structures de l'anatomie zonale susceptibles d'être observées à la fois en histologie et en IRM sur séquences T2 et ADC). Il peut s'agir de l'urètre, des canaux éjaculateurs, de kystes ou encore des limites entre les différentes zones prostatiques (jonction entre zone de transition et zone périphérique) souvent bien visibles en imagerie. Une fois ces structures déterminées, ils étaient marquées au sein du logiciel d'abord sur l'histologie puis sur la séquence T2, et enfin sur la cartographie ADC en respectant l'ordre de placement des points sur chacune des images (la structure repérée en premier sur l'histologie devait aussi l'être sur les imageries), le logiciel effectuant un alignement point par point.

Après validation des points de repères, le logiciel U703 réalisait un double recalage : la séquence T2 sur l'histologie d'une part et la cartographie ADC sur la séquence T2 d'autre part.

Une marge d'erreur est indiquée par le logiciel. Un ajustement manuel (par des mouvements de translation, rotation ou agrandissement) peut être réalisé afin de diminuer au maximum cette erreur. L'erreur maximale acceptée était de 2 mm. Le logiciel permettait par un jeu de transparence de s'assurer de la superposabilité des images (Figure 9).

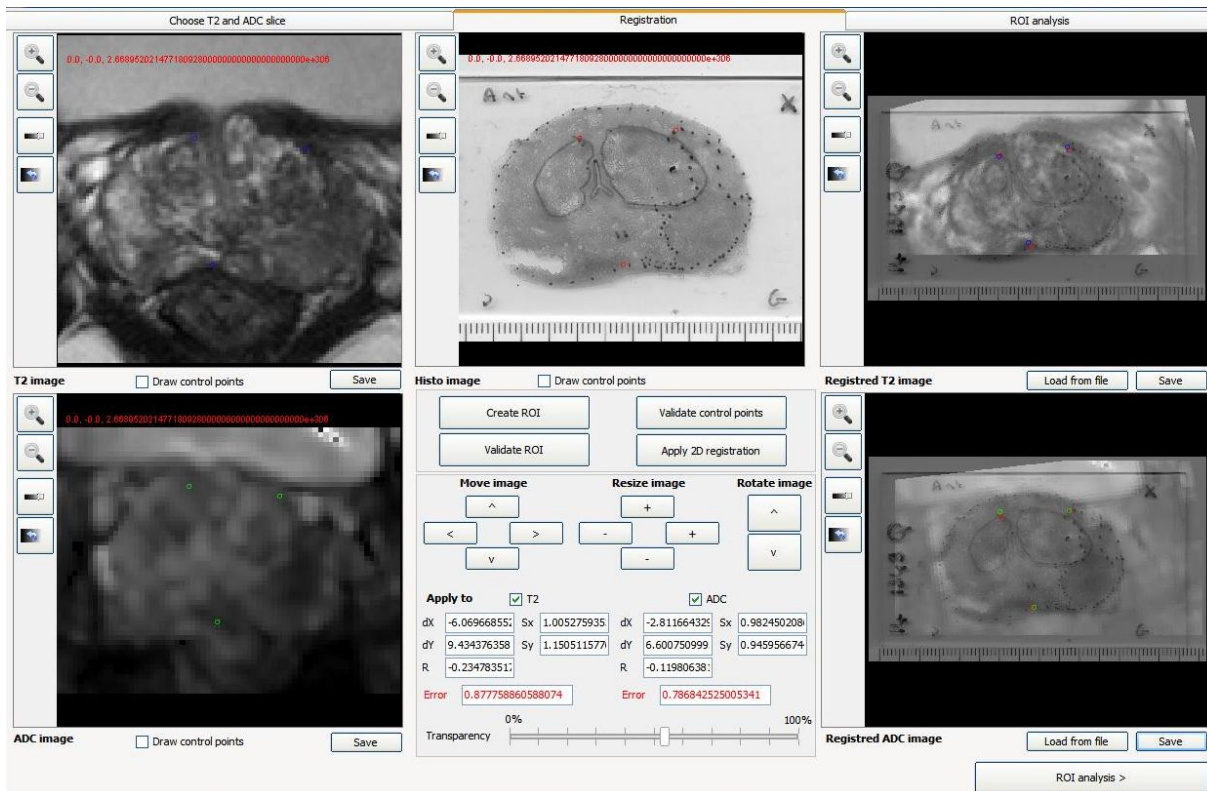


Figure 9. Fenêtre de recalage 2D réalisé entre l’histologie et l’IRM à l’aide d’un logiciel développé par l’U703.

Une fois le recalage entre les images histologiques et radiologiques terminé et validé, la dernière fenêtre du logiciel U703 permet de contourer sur une des 3 images (histologie, T2 ou ADC) des surfaces d’intérêt. Ces 3 images étant superposables, la surface contourée est extrapolée automatiquement aux 2 autres images (Figure 10). Une reproduction du contourage du foyer tumoral principal en histologie est obtenue automatiquement en T2 et en ADC. La restriction ADC n’est pas présente sur la totalité de la surface histologique tumorale (délimitée sur la coupe histologique et extrapolée à l’IRM). A l’inverse, une restriction peut aussi exister dans des zones non tumorales.

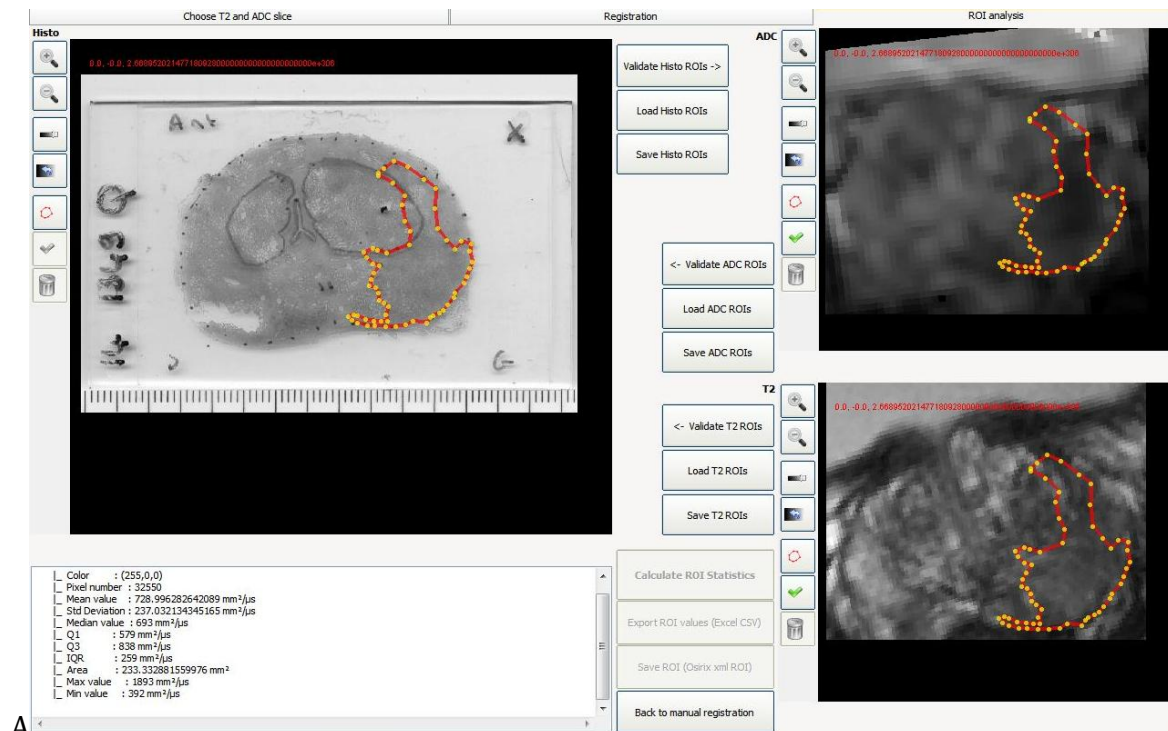
Notre but était de corrélérer les valeurs d'ADC avec les différents paramètres histologiques du cancer, nous avons donc étudié les zones de :

- Vrai Positif (VP) : zone histologique tumorale correspondant à une restriction ADC à l'IRM
- Faux Négatif (FN) : zone « marginale » du cancer où la restriction ADC est moindre voire absente
- Faux Positif (FP) : zone de restriction ADC sans cancer à l'histologie (seuil volumique fixé à 0,2 cc afin d'ignorer les artefacts)

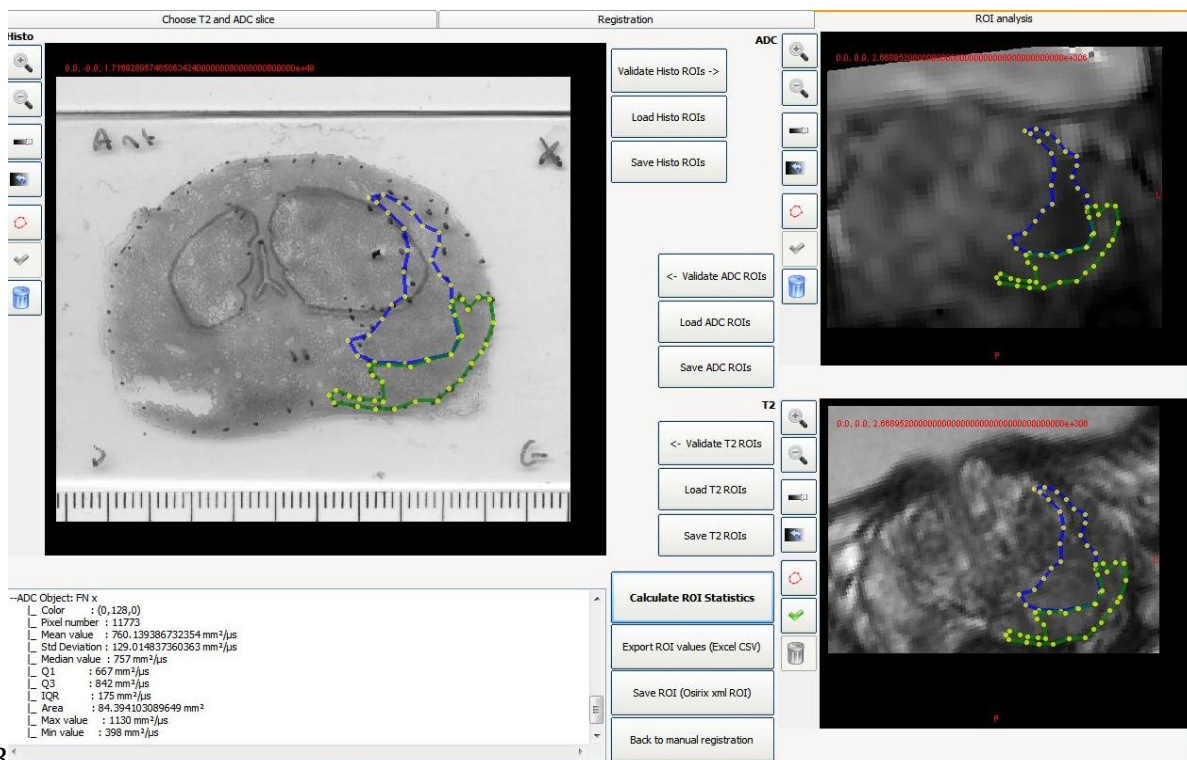
Et comme zone témoin :

Vrai Négatif (VN) : zone non cancéreuse et sans restriction d'ADC

Les figures 10a et 10b montre des fenêtres de contourage du logiciel U703.



A



B

Figure 10.A : Contours de la tumeur en histologie extrapolés à l'IRM. **B :** Distinction entre VP et FN au sein de la tumeur contourée en histologie.

La première étape est le contourage sur le logiciel de la tumeur en histologie. Son extrapolation sur la cartographie ADC y définit une surface/volume dont le logiciel peut extraire des valeurs quantitatives de l'ADC :

- Surface zone avec restriction (en pixels et en mm²)
- Moyenne et Ecart-Type
- Médiane et Ecart Inter-Quartile (avec Q1 et Q3)
- Valeurs minimales et maximales

Enfin, on analyse de manière quantitative une zone de restriction non cancéreuse (FP) et une zone sans restriction ni cancer (VN).

Le logiciel U703 permettait aussi de calculer (sur l'ensemble des coupes ADC du patient) le volume total de la zone de restriction ADC au sein du cancer choisi, correspondant au volume de la tumeur telle qu'elle est suspectée au moment de l'IRM (VP a posteriori).

Utilisant l'épaisseur de la coupe IRM, le calcul est le suivant :

Volume (cc) = somme des surfaces (cm²) x épaisseur (cm)

L'analyse quantitative et semi-quantitative histologiques se faisait sur 10 régions d'intérêt (ROI) choisies sur la cartographie ADC et qui étaient reportées sur les lames histologiques correspondantes pour être analysées. Les ROI se répartissaient de la manière suivante :

- 4 ROI de VP (sur 4 coupes différentes)
- 4 ROI de FN (sur 4 coupes différentes)

- 1 ROI de FP
- 1 ROI de VN (Figure 11)

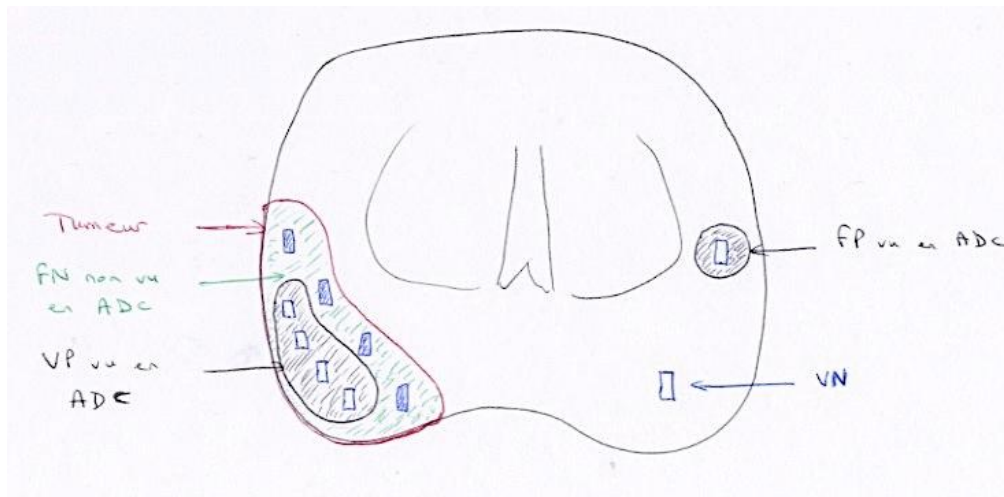


Figure 11. 10 ROI: 4 VP et 4 FN (sur 4 coupes différentes, ici en perspective), 1 FP et 1 VN.

En effet, afin d'être le plus représentatif de l'ensemble du cancer et ainsi quantifier le plus justement ses différents paramètres, l'analyse est réalisée sur 4 coupes de cancer consécutives. Un deuxième lecteur (AV ou AO) validait le choix de ces ROI.

Les valeurs quantitatives ADC sont mesurées pour ces 10 ROI (cf supra).

Les analyses quantitatives des composants histologiques au sein de ces ROI étaient mesurées, soient 10 valeurs par paramètre.

Un microscope LEICA relié à un appareil photo (LEICA DM1000) permettait de numériser les ROI et de les collecter sur ordinateur grâce au logiciel Image50 fourni avec le microscope (LEICA IM50, Image Manager).

Sous un grossissement x 25, on sélectionnait au sein de chaque ROI une plage histologique la plus représentative de cette ROI. Avec une résolution de 1276 pixels x 1021 pixels, on pouvait noter que la photo réalisée sous cette amplification (x25) couvrait une surface de 6,31 mm² en histologie.

Au total, 1 cliché par ROI était réalisé pour chaque patient, soient 10 clichés par patient, identifiés par le nom de la ROI qu'ils représentaient (VP, FN...).

La suite du travail était effectuée sur le logiciel ImageScope d'Aperio Technologies. Grâce à un algorithme choisi (ici Positive Pixel Count, v9.1), il permettait d'identifier des pixels comme positifs ou négatifs selon des seuils ajustés par l'utilisateur et de les comptabiliser ce qui permettait une analyse histologique quantitative.

Les seuils fixés concernaient l'intensité colorimétrique au delà de laquelle un pixel sera considéré comme faiblement positif (« lwp(High) ; lwp(Low) = lp(High) »), moyennement positif (« lp(Low) = lsp(High) »), fortement positif (« lsp(Low) ») ou négatif (« lnp(High) »). Des réglages devaient être ajustés pour chaque image qui ne présentait pas toutes les mêmes caractéristiques colorimétriques (densité cellulaire, lumière vide ou avec sécrétions...). Plusieurs ajustements étaient souvent nécessaires pour obtenir le résultat escompté, à savoir une différenciation entre stroma, glandes, noyau et lumière.

Après application de l'algorithme, la fenêtre « Annotations » du logiciel permettait de recueillir les valeurs quantitatives de chaque type de pixels selon un code couleur (faible intensité en jaune, moyenne en orange, forte en rouge, négatif en bleu). Nous nous sommes intéressés principalement au nombre total de pixels de la ROI et à celui de chaque sous-groupe de couleurs afin de pouvoir établir des ratios nécessaires pour notre

travail de corrélation. En effet, un nombre de pixels nous indique une surface totale (de glandes, de lumière, de stroma...).

L'algorithme sur l'image entière (avec $lwp(High)$ à sa valeur maximale 255) était d'abord appliqué afin que les pixels les plus blancs soient inclus dans l'analyse et pour relever le nombre total de pixels de la photo.

Dans un second temps, le contourage sur tablette graphique (WACOM Pen Device) des glandes prostatiques était réalisé. Le même algorithme était ainsi appliqué à l'intérieur des zones contourées (Figure 12), calculant le nombre de pixels, donc la surface de :

- glandes.
- stroma (soustraction Photo – glandes).

On diminuait ensuite la valeur de « $lwp(High)$ » (environ 200) pour que les lumières ne soient plus prises en compte. La valeur de « $lp(Low) = lsp(High)$ » était augmentée (environ 130) pour obtenir une différenciation entre les noyaux (couleurs rouges) et le reste des glandes. L'application de cet algorithme nous fournissait le nombre de pixels (surface) de :

- lumières (soustraction Glandes avec lumière – Glandes sans lumière),
- de noyaux (Figure 13),
- d'épithélium (soustraction Glandes – lumière).

On quantifiait également séparément les glandes bénignes afin de connaître les proportions de glandes bénignes et malignes.

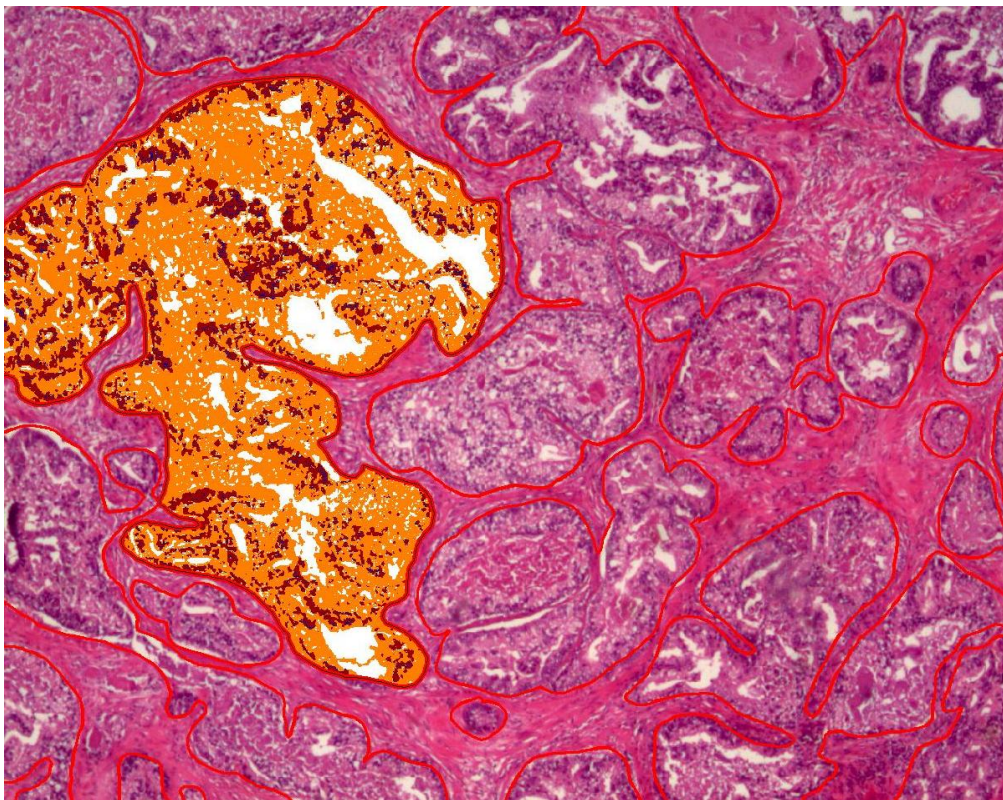
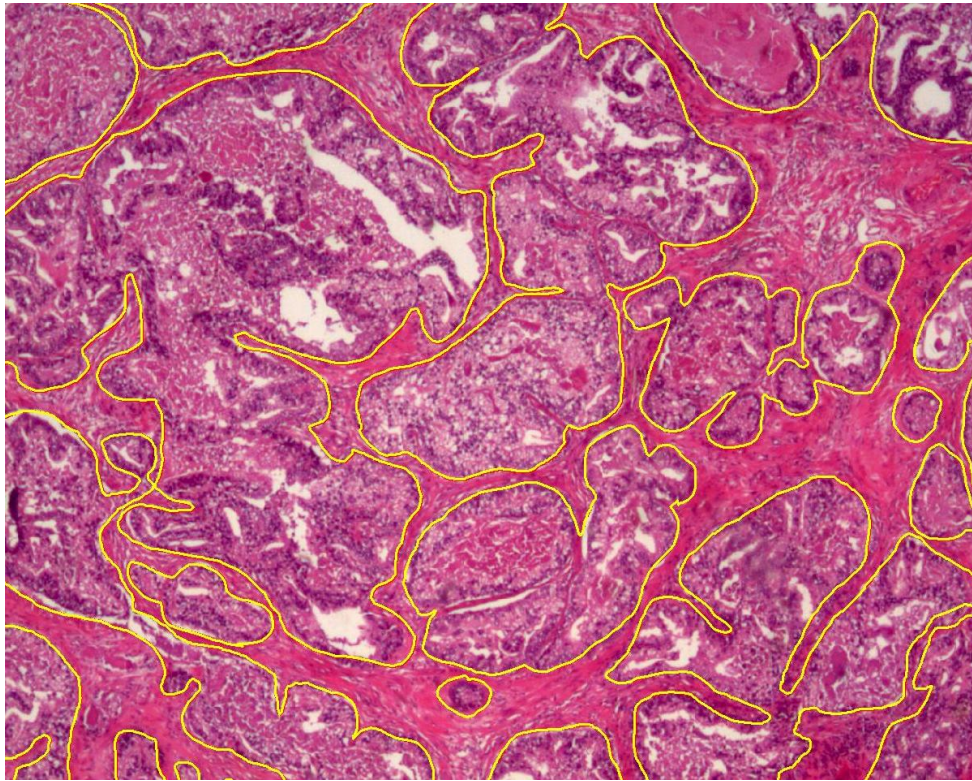


Figure 12.Contourage des glandes pour calcul de leur surface (pixels) par algorithme (en jaune-orange).

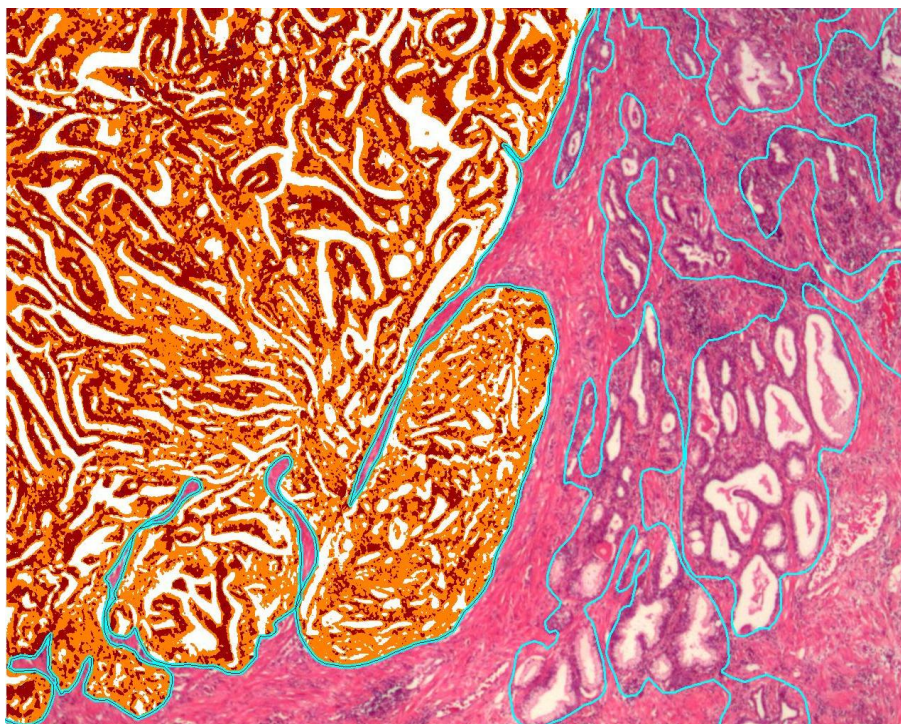
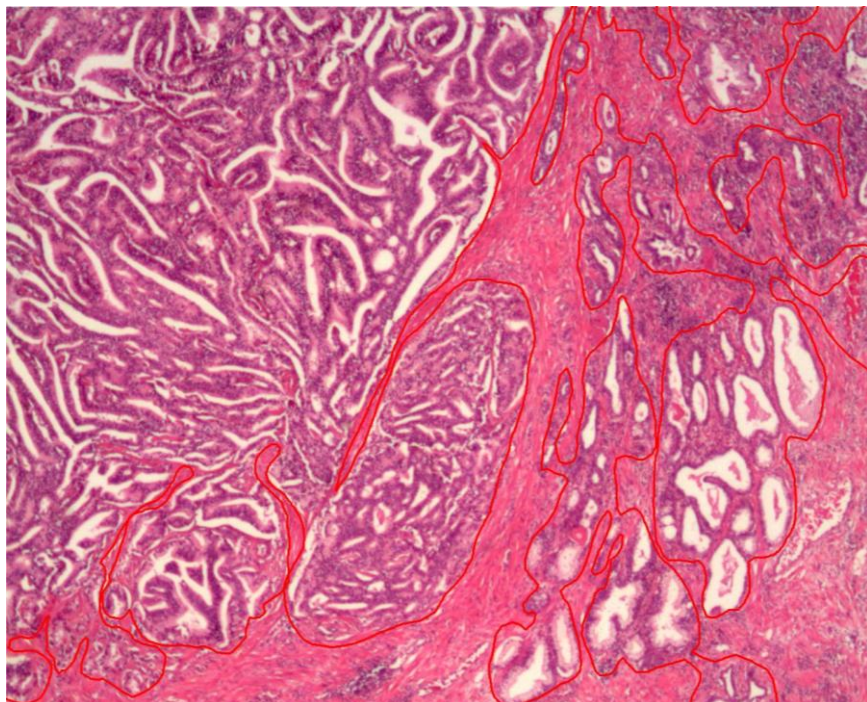


Figure 13. Calcul de surface nucléaire par application d'un algorithme identifiant les noyaux en couleur marron.

Lorsque toutes ces valeurs étaient calculées, nous réalisons les ratios de surface suivants :

- glandes malignes / glandes bénignes
- glandes malignes / stroma
- glandes malignes / ROI
- lumière / ROI
- stroma / ROI
- noyaux / ROI
- épithélium / ROI.

Les analyses statistiques étaient réalisées sur les logiciels IBM SPSS Statistics v20.0 et Microsoft Excel v14.4.1. Outre les statistiques purement descriptives, qui consistent en une comparaison entre les différentes zones histologiques (bénigne, maligne, VP, FN...) par un test t pour échantillons indépendants, une étude de corrélation entre ADC et histologie était réalisée par un test de Pearson.

Parmi les 50 patients devant bénéficier d'une prostatectomie entre janvier et mai 2014 au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, 17 présentaient une lésion prostatique visible et supra-centimétrique en IRM de diffusion. Parmi eux, 8 étaient exclus (3 ayant eu un traitement préalable du cancer, 4 indisponibilités aux dates d'IRM proposées et 1 refus).

Au total 10 patients étaient inclus dans notre étude. Un patient était exclu après lecture anatomopathologique retrouvant un volume tumoral insuffisant pour permettre une étude de corrélation. 2 cas n'ont pour l'instant pas pu être analysés, en raison du report des dates d'intervention chirurgicale pour événement intercurrent. Ils feront l'objet d'une étude ultérieurement à ce travail.

Au moment de la rédaction de cette thèse, les résultats concernant 7 patients ont été analysés, soit 70 ROI. L'étude est toujours en cours.

Les tableaux 11 à 15 présentent les résultats préliminaires obtenus à ce jour.

	Moyenne (Ecart Type)	Médiane (Espace Inter-Quartile)	Pourcentage
Age (années)	67,1 (4,5)	68 (7,5)	
PSA (ng/mL)	8,11 (5,86)	6,72 (2,71)	
Voie ouverte / Coelio	-	-	43% / 57%
Gleason	-	7	
TNM	-	pT2N0M0	-
Volume tumoral (cm ³)	7,75 (8,47)	3,48 (6,58)	
Cancer significatif (>0,5cc)	-	-	100%
Multifocalité	-	-	85%
ZP / ZT	-	-	76% / 24%

Tableau 11. Caractéristiques de la population (ZP : Zone périphérique ; ZT : Zone de Transition)

	Moyenne (ET)	Médiane (EIQ)
Delta d'orientation du plan choisi avec le plan perpendiculaire (de référence) à la surface rectale (degrés)	1,71 (1,11)	1 (1)
Delta d'orientation de la perpendiculaire à la surface rectale avec le plan axial strict (degrés)	13,3 (10,36)	13 (15)
Erreur de recalage T2 (mm)	0,73 (0,15)	0,73 (0,09)
Erreur de recalage ADC	0,66 (0,17)	0,59 (0,17)
% Volume du cancer vu en IRM (Volume VP) (%)	26,14 (2,41)	26 (2)

Tableau 12. Caractéristiques radiologiques de recalage

Médiane (EIQ)	VP	FN	FP	VN
ADC (mm ² /sec)	625,8 (183,3)	954 (344,8)	745 (141)	1513 (392,5)
	Cancer (VP + FN): 753,5 (322,4)		Bénin (FP + VN): 928 (723,3)	
Maligne/Glande (%)	100 (15)	73 (38)	-	-
Maligne/Stroma (Ratio)	5,31 (6,4)	1,99 (2,55)	-	-
Malin/Total (%)	79 (24)	51 (27)	-	-
Lumière/Total (%)	11 (14)	16 (11)	13 (16)	21 (6)
Stroma/Total (%)	15 (18)	29 (20)	39 (53)	53 (23)
Nucléi/Total (%)	24 (9)	18 (6)	14 (12)	14 (4)
Epithélium/Total (%)	68 (17)	55 (20)	40 (39)	26 (24)
Grade 4 (%)	80 (50)	80 (50)	-	-

Tableau 13. Médianes et Espaces Inter-Quartiles pour les groupes Vrai Positif, Faux négatif, Faux Positif et Vrai Négatif.

Test t (p)	Cancer Bénin vs	VP vs FN	VP vs FP	FN vs FP	VP vs VN
ADC (mm ² /sec)	-2,90 (0,005)	-8,22 (<0,001)	-1,28 (0,21)	3,71 (0,001)	-10,82 (<0,001)
Maligne/Glande (%)	17,36 (<0,001)	3,49 (0,001)	18,98 (<0,001)	10,26 (<0,001)	18,98 (<0,001)
Maligne/Stroma (Ratio)	3,15 (0,002)	3,37 (0,001)	2,63 (0,01)	3,43 (0,002)	2,62 (0,01)
Malin/Total (%)	12,11 (<0,001)	4,46 (<0,001)	12,14 (<0,001)	7,87 (<0,001)	12,14 (<0,001)
Lumière/Total (%)	-1,18 (0,24)	-1,40 (0,17)	-0,44 (0,66)	0,48 (0,63)	-1,88 (0,06)
Stroma/Total (%)	-5,04 (<0,001)	-3,45 (0,001)	-4,37 (<0,001)	-3,29 (0,002)	-4,35 (<0,001)
Nucléi/Total (%)	5,61 (<0,001)	3,73 (<0,001)	5,12 (<0,001)	3,64 (0,001)	5,07 (<0,001)
Epithélium/Total (%)	7,64 (<0,001)	3,66 (0,001)	5,73 (<0,001)	4,64 (<0,001)	7,78 (<0,001)
Grade 4 (%)	12,36 (<0,001)	0 (1)	8,61 (<0,001)	8,61 (<0,001)	8,61 (<0,001)

Tableau 14. Comparaison des groupes par test t pour échantillons indépendants.

Corrélation ADC – Histologie	Coefficient prenant en compte toutes les valeurs (p)	Coefficient prenant en compte les médianes
ADC et % Maligne/Glande	-0,38 (0,001)	-1 (0,01)
ADC et ratio Maligne/Stroma	-0,37 (0,002)	-1 (0,001)
ADC et % Maligne/Total	-0,41 (<0,001)	-1 (0,001)
ADC et % Lumière/Total	0,21 (0,08)	0,99 (0,05)
ADC et % Stroma/Total	0,38 (0,001)	0,85 (0,001)
ADC et % Nucléi/Total	-0,23 (0,05)	-0,71 (0,01)
ADC et % Epithélium/Total	-0,23 (0,05)	-0,83 (0,05)
ADC et % Grade 4	-0,34 (0,004)	-0,49 (0,05)

Tableau 15. Test de corrélation de Pearson entre les paramètres radiologique et histologiques

IV. Conclusion.

Conclusion partie I.

La première partie de ce travail a porté sur les études cliniques de l'IRM dans la sélection des candidats à une surveillance active. L'IRM a permis la détection et/ou le meilleur échantillonnage des cancers antérieurs qui représentaient 20% des cancers de prostate dans notre série. Elle a permis la requalification de 59% des patients éligibles à une surveillance active après une première série de biopsies réalisée dans un autre centre et de 10% des patients par rapport aux biopsies systématisées réalisées dans le même temps.

Perspectives partie I.

Le risque de requalification actuel publié varie de 20 à 30% dans les 2 années qui suivent l'inclusion en l'absence d'IRM pour la sélection. L'incorporation de l'IRM aux critères de sélection en vue d'une surveillance active permettra de réduire le risque de sous-estimation initiale des tumeurs et par conséquent le risque de requalification précoce à un stade plus élevé au cours des protocoles de surveillance. Nos résultats ont favorisé l'initiation et ont contribué à la rédaction des méthodes d'études prospectives sur la surveillance active sous forme de registres multicentriques internationaux qui débiteront en 2015 : il s'agit de la base de données Movember GAP3 et de la base de données PRIAS modifiée. L'objectif est de proposer des recommandations sur les critères de surveillance active en tenant compte des données de l'IRM. Le centre du CHRU de Lille est investigateur de ces deux études.

Conclusion partie II.

La seconde partie de ce travail a porté sur la corrélation entre les anomalies de signal à l'IRM de diffusion et les zones tumorales intra-prostatiques. L'utilisation d'une technique simple et reproductible de recalage et d'un logiciel développé au sein de notre unité de recherche nous a permis ensuite une analyse comparative des anomalies de signal enregistrées sur l'IRM et des paramètres histo-pathologiques quantitatifs des pièces opératoires de prostatectomie.

Perspectives partie II.

La question posée reste celle de la cause déterminant l'anomalie de signal sous forme de restriction de diffusion visible sur la carte ADC. Cette restriction a été corrélée au score de Gleason dans la littérature. Cependant certaines études ont montré également une corrélation à une cellularité élevée. Les cancers ont une cellularité qui dépend de leur zone d'origine et de leur architecture glandulaire. Certains cancers comme ceux de la zone de transition peuvent avoir une cellularité élevée et une architecture bien différenciée (grade de Gleason 3), liée à la croissance de masse compacte de glandes au sein d'un nodule d'HBP. Les cancers de la zone périphérique quant à eux ont une cellularité élevée lorsqu'elles sont peu différenciées (grade de Gleason 4 ou 5). Les prochaines études de corrélation entre les anomalies de signal à l'IRM de diffusion et les zones tumorales devront s'intéresser indépendamment aux paramètres de cellularité, à l'architecture (classification de Gleason) et à la localisation.

V. Références.

1. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. [Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2013 Nov;23 Suppl 2:S57–65.
2. Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, Wheeler TM, Montironi R, Polascik TJ. Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. *BJU Int*. 2011 Oct;108(7):1074–85.
3. Postma R, de Vries SH, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH, van der Kwast TH. Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer*. 2005 Feb 15;103(4):708–16.
4. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):933–8.
5. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368–74.
6. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RCN, Hoedemaeker RF, van Leenders GJLH, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):121–5.
7. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2008 Mar 1;112(5):971–81.
8. Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, Arya M, Anastasiadis E, Charman SC, et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Mar;17(1):40–6.
9. Chamie K, Sonn GA, Finley DS, Tan N, Margolis DJA, Raman SS, et al. The role of magnetic resonance imaging in delineating clinically significant prostate cancer. *Urology*. 2014 Feb;83(2):369–75.
10. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA

level--can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):45.e17–22.

11. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):761–9.
12. Kasivisvanathan V, Dufour R, Moore CM, Ahmed HU, Abd-Alazeez M, Charman SC, et al. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):860–6.
13. Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol*. 2012 Nov;62(5):902–9.
14. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Turkbey B, Stamatakis L, Logan J, Hoang AN, et al. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging suspicion levels for detecting prostate cancer. *J Urol*. 2013 Nov;190(5):1721–7.
15. Rouse P, Shaw G, Ahmed HU, Freeman A, Allen C, Emberton M. Multi-parametric magnetic resonance imaging to rule-in and rule-out clinically important prostate cancer in men at risk: a cohort study. *Urol Int*. 2011;87(1):49–53.
16. Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Guided Diagnostic Biopsy Detects Significant Prostate Cancer and could Reduce Unnecessary Biopsies and Over Detection: A Prospective Study. *J Urol*. 2014 Feb 8;
17. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber G-P, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2009 Nov;74(5):1094–9.
18. Ouzzane A, Puech P, Villers A. How accurately can MRI detect indolent disease? *Curr Opin Urol*. 2014 May;24(3):264–9.
19. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):809–15.
20. Numao N, Yoshida S, Komai Y, Ishii C, Kagawa M, Kijima T, et al. Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce

initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):502–8.

21. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol*. 2012 Nov;188(5):1732–8.
22. Yerram NK, Volkin D, Turkbey B, Nix J, Hoang AN, Vourganti S, et al. Low suspicion lesions on multiparametric magnetic resonance imaging predict for the absence of high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B):E783–788.
23. Somford DM, Hoeks CM, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, Fütterer JJ, Witjes JA, et al. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging at inclusion in an active surveillance protocol for low-risk prostate cancer. *Invest Radiol*. 2013 Mar;48(3):152–7.
24. Turkbey B, Mani H, Aras O, Rastinehad AR, Shah V, Bernardo M, et al. Correlation of magnetic resonance imaging tumor volume with histopathology. *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1157–63.
25. Borofsky MS, Rosenkrantz AB, Abraham N, Jain R, Taneja SS. Does suspicion of prostate cancer on integrated T2 and diffusion-weighted MRI predict more adverse pathology on radical prostatectomy? *Urology*. 2013 Jun;81(6):1279–83.
26. Lee DH, Koo KC, Lee SH, Rha KH, Choi YD, Hong SJ, et al. Tumor lesion diameter on diffusion weighted magnetic resonance imaging could help predict insignificant prostate cancer in patients eligible for active surveillance: preliminary analysis. *J Urol*. 2013 Oct;190(4):1213–7.
27. Park BH, Jeon HG, Choo SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, et al. Role of multiparametric 3.0-Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):864–70.
28. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981–90.
29. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):126–31.
30. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203–13.

31. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001 Sep;220(3):757–64.
32. Spajic B, Eupic H, Tomas D, Stimac G, Kruslin B, Kraus O. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology*. 2007 Oct;70(4):734–7.
33. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2007 Nov;52(5):1309–22.
34. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2013 Nov;23 Suppl 2:S69–101.
35. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2185–90.
36. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008 Jun 15;112(12):2664–70.
37. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*. 2010 Dec;58(6):831–5.
38. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):981–7.
39. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S19–25; discussion S25.
40. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):597–603.
41. Mottet N. Place de la surveillance active dans le cancer de prostate: présentation du protocole français. *Prog Urol FMC* 2008;18:F12-6.

42. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):976–83.
43. Stattin P, Holmberg E, Johansson J-E, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jul 7;102(13):950–8.
44. Van den Bergh RCN, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1023–31.
45. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 May 1;19(9):2442–50.
46. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):534–8.
47. Makarov DV, Marlow C, Epstein JI, Miller MC, Landis P, Partin AW, et al. Using nuclear morphometry to predict the need for treatment among men with low grade, low stage prostate cancer enrolled in a program of expectant management with curative intent. *The Prostate*. 2008 Feb 1;68(2):183–9.
48. Isharwal S, Makarov DV, Carter HB, Epstein JI, Partin AW, Landis P, et al. DNA content in the diagnostic biopsy for benign-adjacent and cancer-tissue areas predicts the need for treatment in men with T1c prostate cancer undergoing surveillance in an expectant management programme. *BJU Int*. 2010 Feb;105(3):329–33.
49. Jhavar S, Bartlett J, Kovacs G, Corbishley C, Dearnaley D, Eeles R, et al. Biopsy tissue microarray study of Ki-67 expression in untreated, localized prostate cancer managed by active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(2):143–7.
50. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2359–2364; discussion 2364–2365.
51. Duffield AS, Lee TK, Miyamoto H, Carter HB, Epstein JI. Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2274–8.
52. Bott SRJ, Young MPA, Kellett MJ, Parkinson MC, Contributors to the UCL Hospitals' Trust Radical Prostatectomy Database. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU Int*. 2002 Jun;89(9):886–9.

53. Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, Emberton M, Montironi R, Presti JC, et al. Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. *BJU Int*. 2012 Aug;110(4):517–23.
54. Kryvenko ON, Carter HB, Trock BJ, Epstein JI. Biopsy criteria for determining appropriateness for active surveillance in the modern era. *Urology*. 2014 Apr;83(4):869–74.
55. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, 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 Int*. 2011 Oct;108(8 Pt 2):E171–178.
56. Umbehre M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):575–90.
57. Bouyé S, Potiron E, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, Villers A. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *The Prostate*. 2009 Jan 1;69(1):105–13.
58. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SAW, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):520–7.
59. Puech P, Betrouni N, Makni N, Dewalle A-S, Villers A, Lemaitre L. Computer-assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2009 Jan;4(1):1–10.
60. Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L, Leroy X, Nevoux P, Betrouni N, et al. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology*. 2011 Dec;78(6):1356–62.
61. Marliere F, Puech P, Benkirane A, Villers A, Lemaitre L, Leroy X, et al. The role of MRI-targeted and confirmatory biopsies for cancer upstaging at selection in patients considered for active surveillance for clinically low-risk prostate cancer. *World J Urol*. 2014 Aug;32(4):951–8.
62. Betrouni N, Lacornerie T, Vermandel M. [Image registration: principles, validation and routine practice]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2009 Oct;13(6-7):588–93.
63. Reynier C, Troccaz J, Fournier P, Dusserre A, Gay-Jeune C, Descotes J-L, et al. MRI/TRUS data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary results. *Med Phys*. 2004 Jun;31(6):1568–75.

64. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int*. 2009 Apr;103(7):883–8.
65. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol*. 2009 Sep;44(9):572–6.
66. Van As N, Charles-Edwards E, Jackson A, Jhavar S, Reinsberg S, Desouza N, et al. Correlation of diffusion-weighted MRI with whole mount radical prostatectomy specimens. *Br J Radiol*. 2008 Jun;81(966):456–62.
67. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Sun L, Yaffe MJ, Trachtenberg J, et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2--sparse versus dense cancers. *Radiology*. 2008 Dec;249(3):900–8.
68. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010 Dec;257(3):715–23.
69. Litjens GJS, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO, Huisman HJ. Interpatient variation in normal peripheral zone apparent diffusion coefficient: effect on the prediction of prostate cancer aggressiveness. *Radiology*. 2012 Oct;265(1):260–6.
70. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients at 3.0-T MR Imaging and Gleason Grade in Peripheral Zone Prostate Cancer. *Radiology*. 2011 Dec 14;
71. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, Sandhu S, Fisher C, Germuska M, et al. MRI in the detection of prostate cancer: combined apparent diffusion coefficient, metabolite ratio, and vascular parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Dec;193(6):1583–91.
72. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Sethi I, et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score--a computer-aided diagnosis development study. *Radiology*. 2013 Jun;267(3):787–96.
73. Jonmarker S, Valdman A, Lindberg A, Hellström M, Egevad L. Tissue shrinkage after fixation with formalin injection of prostatectomy specimens. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2006 Sep;449(3):297–301.

74. Bauer JJ, Zeng J, Weir J, Zhang W, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology*. 1999 May;53(5):961–7.
75. Taylor LS, Porter BC, Nadasdy G, di Sant'Agnese PA, Pasternack D, Wu Z, et al. Three-dimensional registration of prostate images from histology and ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2004 Feb;30(2):161–8.
76. Humm JL, Ballon D, Hu YC, Ruan S, Chui C, Tulipano PK, et al. A stereotactic method for the three-dimensional registration of multi-modality biologic images in animals: NMR, PET, histology, and autoradiography. *Med Phys*. 2003 Sep;30(9):2303–14.
77. Goubran M, Crukley C, de Ribaupierre S, Peters TM, Khan AR. Image registration of ex-vivo MRI to sparsely sectioned histology of hippocampal and neocortical temporal lobe specimens. *NeuroImage*. 2013 Dec;83:770–81.
78. Feygin J, Mansoor A, Eckman P, Swingen C, Zhang J. Functional and bioenergetic modulations in the infarct border zone following autologous mesenchymal stem cell transplantation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Sep;293(3):H1772–1780.
79. Drew B, Jones EC, Reinsberg S, Yung AC, Goldenberg SL, Kozlowski P. Device for sectioning prostatectomy specimens to facilitate comparison between histology and in vivo MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2010 Oct;32(4):992–6.
80. Shah V, Pohida T, Turkbey B, Mani H, Merino M, Pinto PA, et al. A method for correlating in vivo prostate magnetic resonance imaging and histopathology using individualized magnetic resonance-based molds. *Rev Sci Instrum*. 2009 Oct;80(10):104301.
81. Rouvière O, Reynolds C, Le Y, Lai J, Roberts LR, Felmlee JP, et al. Fiducial markers for MR histological correlation in ex vivo or short-term in vivo animal experiments: a screening study. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2006 Jan;23(1):50–9.
82. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2009 Aug;30(2):327–34.
83. Mazaheri Y, Bokacheva L, Kroon D-J, Akin O, Hricak H, Chamudot D, et al. Semi-automatic deformable registration of prostate MR images to pathological slices. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2010 Nov;32(5):1149–57.
84. Patel P, Chappelow J, Tomaszewski J, Feldman MD, Rosen M, Shih N, et al. Spatially weighted mutual information (SWMI) for registration of digitally reconstructed ex vivo whole mount histology and in vivo prostate MRI. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2011;2011:6269–72.

85. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0T. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2006 Feb;23(2):130–4.
86. Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2011 Jan;33(1):167–72.
87. deSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol*. 2008 Jul;63(7):774–82.
88. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2008 Jan;27(1):132–9.
89. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology*. 2008 Jan;246(1):168–76.
90. Kim JH, Kim JK, Park B-W, Kim N, Cho K-S. Apparent diffusion coefficient: prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2008 Nov;28(5):1173–9.
91. Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C, et al. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Dec;197(6):1382–90.
92. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):775–84.
93. Kobus T, Vos PC, Hambrock T, De Rooij M, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Barentsz JO, et al. Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. *Radiology*. 2012 Nov;265(2):457–67.
94. Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Feb;196(2):374–81.
95. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LCD, Gasparetto EL. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol*. 2012 Feb;22(2):468–75.

96. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Yoshikawa T, Ohno Y, Obara M, et al. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm²) and standard high b-value (1000 s/mm²). J Magn Reson Imaging JMRI. 2012 Jul;36(1):198–205.
97. Rosenkrantz AB, Mendrinios S, Babb JS, Taneja SS. Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. J Urol. 2012 Jun;187(6):2032–8.
98. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. Eur Radiol. 2013 Jul;23(7):2019–29.

.