



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



INTÉRÊT DE L'IRM DE DIFFUSION DANS LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DE LA PROSTATE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur AMEURAOUI TAOUFIQ
Né le 28/06/1982 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : RADIOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur BOUBBOU MERYEM

Session Juin 2016

A Nos MAITRES

*Pour ce don inestimable, nous vous restons à
jamais reconnaissants, sincèrement
respectueux et toujours disciples dévoués.*

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AUC	: area under the curve
BBS	: Biopsies standard en sextant
BGI	: Biopsies guidées par l'image
CaP	: Cancer de la Prostate
CC/Ci	: rapport choline + créatine/citrate
EPI	: Echo Planar Imaging
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IRM-DCE	: IRM dynamic contrast enhancement
Kep	= constante d'élimination de perfusion
KTrans	: constante de transfert
Mp-IRM	: multiplanaire IRM
PBP	: Ponctions biopsies prostatiques
PSA	: Prostatic Specific Antigen
rCBV	: changements relatifs du volume du sang cérébral
Se	: Sensibilité
SFMA	: stroma antérieure fibro-musculaire
Sp	: Spécificité
T	: Tesla
TR	: Toucher rectal
VPN	: Valeur prédictive du résultat négatif
VPP	: Valeur prédictive du résultat positif
ZC	= Zone centrale
ZP	= Zone périphérique
ZT	= Zone de transition

SOMMAIRE

1 ERE PARTIE	4
I. INTRODUCTION.....	5
II. OBJECTIF DU TRAVAIL.....	7
III. GENERALITES.....	9
A/ RAPPEL ANATOMIQUE.....	10
B/ RAPPEL SUR L'IMAGERIE DE DIFFUSION	13
1. Principe physique de la séquence diffusion	13
2. Description de la séquence de diffusion dans le cancer de la Prostate.....	16
3. Intérêt de la séquence diffusion	20
C/ LES AUTRES SEQUENCES DE L'IRM PROSTATIQUE	23
1. Séquences pondérées T2	23
2. Séquence dynamique	24
3. Séquence spectroscopique.....	29
D/ INTERET DE LA BIOPSIE	33
E/COUPLE IRM BIOPSIE.....	38
IV. LES DONNEES ACTUELLES DE LA LITTERATURE (VALEURS DE L'ADC DANS LA GLANDE PROSTATIQUE.....	39
V. RADIOANATOMIE NORMALE DE LA PROSTATE EN IRM.....	42
2 EME PARTIE	44
PATIENTS ET METHODES	44
I. NOTRE SERIE	45
II. NOTRE PROTOCOLE D'EXAMEN.....	46
III. METHODES D'ANALYSE.....	47

A/ ANALYSE DES IMAGES	47
B/ DONNEES HISTOLOGIQUES	48
C/ CONFRONTATION DIFFUSION-HISTOLOGIE	49
D/ CONFRONTATION SEQUENCE DIFFUSION VERSUS SEQUENCES T2 ET DYNAMIQUE.....	49
E/ ANALYSE STATISTIQUE	50
RESULTATS	51
I. DONNEES GENERALES.....	52
II. CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE	55
III.CORRELATION SEQUENCE DE DIFFUSION ET SEQUENCES T2 ET DYNAMIQUES....	61
3 EME PARTIE	62
DISCUSSION	62
MESSAGES A RETENIR.....	87
CONCLUSION	89
BIBLIOGRAPHIE	90

1 ÈRE PARTIE

INTRODUCTION

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) occupe une place importante dans l'exploration de la pathologie néoplasique prostatique en raison de sa haute résolution en contraste, sa totale innocuité et la possibilité d'obtenir la combinaison d'informations morphologiques et fonctionnelles [1].

L'imagerie de diffusion fait partie des nouvelles méthodes d'imagerie fonctionnelle qui se sont développées en complément des séquences morphologiques. Son application clinique initiale a été décrite en neuroradiologie pour la détection de la pathologie ischémique cérébrale. Elle connaît maintenant des applications dans de nombreux organes abdominaux et pelviens dont la prostate.

La lecture se base sur une analyse qualitative (intensité du signal) et quantitative (calcul du coefficient de diffusion apparent : ADC) de la diffusion tissulaire, et elle ne nécessite pas d'injection de chélates de gadolinium, et peut donc être réalisée chez les patients présentant des contre-indications à l'injection de produits de contraste (patients insuffisants rénaux sévères à risque de fibrose néphrogénique systémique, patientes enceintes) [2, 3].

Plusieurs avancées technologiques récentes ont permis d'améliorer la qualité d'image de l'IRM de diffusion. En effet, Les applications viscérales étaient considérées peu satisfaisantes en raison des multiples artéfacts : respiratoires, cardiaques, liés au péristaltisme intestinal, qui majoraient les contraintes d'acquisition pour l'obtention de résultats fiables et reproductibles. L'utilisation de séquences ultra-rapides de type « Echo Planar Imaging » (EPI) [4], La combinaison d'antennes en réseau phasé, l'utilisation des techniques de synchronisation respiratoire, et utilisation de fort gradients magnétiques ont permis l'amélioration de la qualité de l'imagerie de diffusion [5].

Notre travail, s'intéresse à l'étude de l'imagerie de diffusion pour la caractérisation d'une lésion prostatique, étape importante précédant généralement la réalisation d'une exploration invasive ou une chirurgie.

OBJECTIF DU TRAVAIL

Cette étude rétrospective présente l'objectif d'évaluer la capacité de la séquence de diffusion, dans le cadre d'une analyse multiparamétrique associant des séquences T2 et T1 dynamique après contraste, pour la détection et la caractérisation des lésions prostatiques cancéreuses, en mesurant l'ADC (coefficient de diffusion apparent) moyen au sein de la lésion prostatique. Et ce par :

- Une comparaison des résultats anatomopathologiques (biopsie, prostatectomie) : bénin ou malin avec la cartographie ADC et les résultats des coefficient apparent de diffusion des lésions suspectes de la prostate de notre échantillon.
- Comparaison des séquences diffusion par rapport aux séquences T2 et dynamiques des lésions suspectes de nos patients.

GENERALITES :

A/ RAPPEL ANATOMIQUE

La prostate est une glande exocrine située sous la vessie entre la symphyse pubienne et le rectum. Elle entoure la partie supérieure de l'urètre sur 3 à 4cm, la glande prostatique mesure 3 cm de haut, 4 cm de large et 2 cm de profondeur chez un adulte jeune, sous forme d'une châtaigne. Elle pèse 20 à 25 grammes.(figure1)

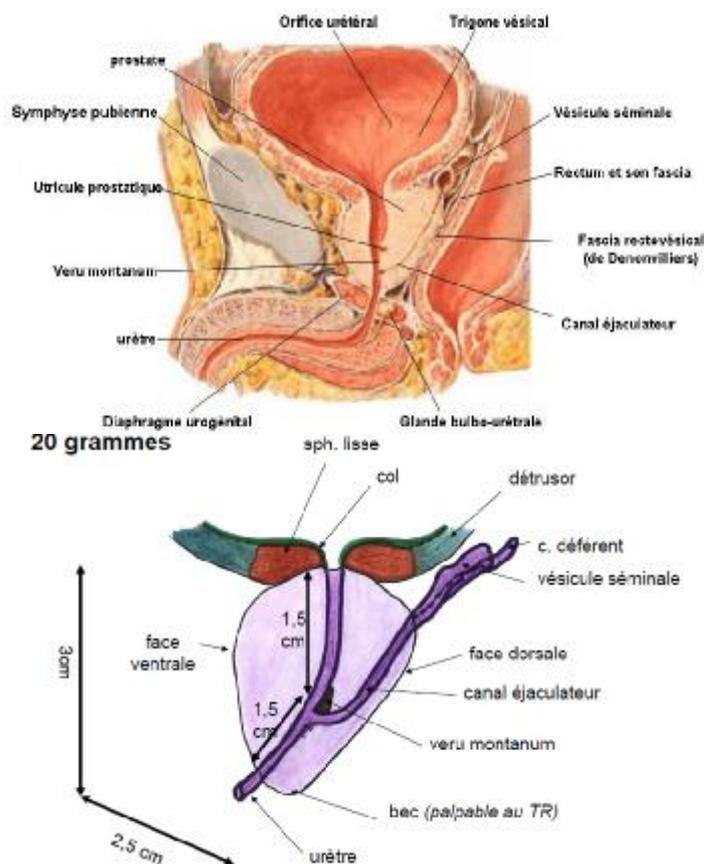


figure1 : coupes anatomiques sagittales descriptives de la prostate .(92)

La prostate excrète directement ses sécrétions dans l'urètre dernier par l'intermédiaire de plusieurs petits canaux. Les vésicules séminales sont des glandes

accessoires appendues à la prostate. La prostate et les vésicules séminales produisent le liquide séminal. Les canaux déférents, qui proviennent des testicules amènent dans la prostate les spermatozoïdes qui sont mélangés au liquide séminal pour former le sperme passant dans l'urètre au moment de l'éjaculation(figure 2)

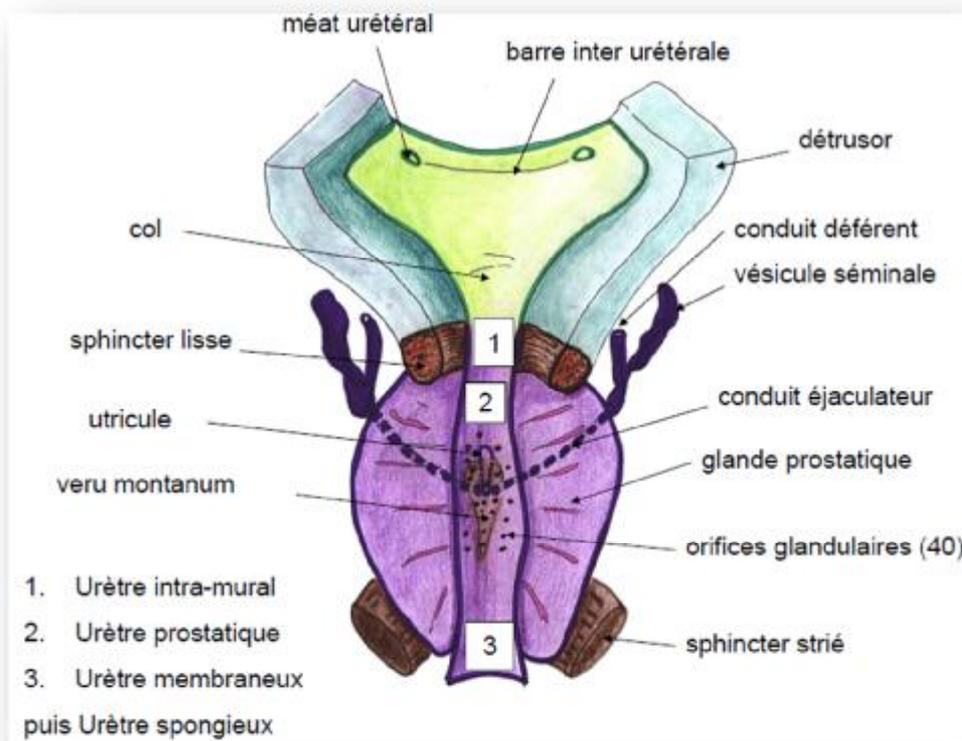


Figure2 : Coupe coronale illustrant l'anatomie intrinsèque du carrefour urogénital prostatique(92)

Selon le modèle anatomique proposé par Mac Neal en 1988, la prostate est composée de quatre zones différentes, une zone antérieure fibro-musculaire SFMA où le cancer de la prostate ne se développe que très rarement, une zone centrale CZ, siège de 8 % des cancers prostatiques, une zone de transition TZ qui donne naissance à 25 % des adénocarcinomes et surtout une zone périphérique PZ qui elle, est le siège de prédilection de l'adénocarcinome puisqu'il prend naissance dans cette zone dans 67 % des cas (Figure 3).

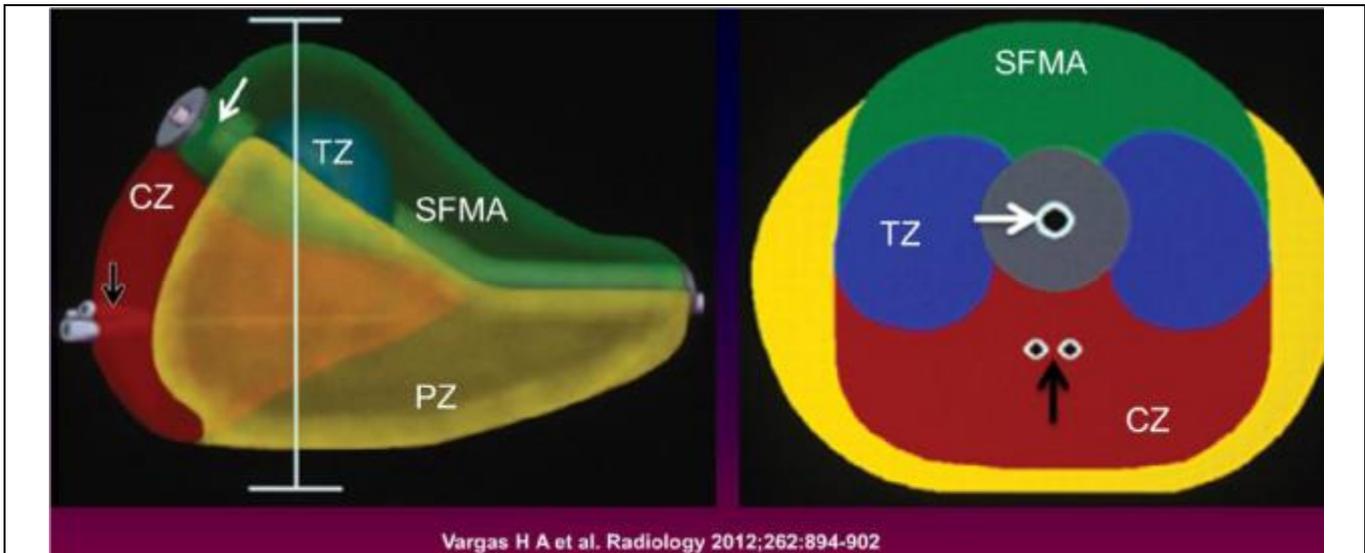


Figure3 : anatomie zonale selon le Modèle de Mac Neal (92)

2 zones principales 95 % masse prostatique

- Périphérique(PZ)
- Centrale(CZ)

Le reste (5% chez le sujet jeune)

- Zones de transition(TZ)
- Zone glandulaire périurétrale
- Zone fibromusculaire antérieure(SFMA)

B/ RAPPEL SUR L'IMAGERIE DE DIFFUSION

1 .Principe physique de la séquence diffusion

L'imagerie de diffusion mesure à l'échelle du voxel la mobilité des molécules d'eau dans un tissu donné. Cette mobilité, appelée classiquement mouvements browniens, est due à l'agitation thermique et dépend fortement du milieu environnant. La mobilité des molécules d'eau étant plus ou moins libre ou restreinte selon la composition et la structure du milieu environnant, l'IRM de diffusion peut donner une information spécifique et quantitative sur les modifications pathologiques d'un tissu donné [6]. La restriction de la diffusion dans les tissus biologiques est corrélée à la cellularité tissulaire, à l'intégrité des membranes cellulaires et à la vascularisation tissulaire [7].

La diffusion spontanée des molécules d'eau résulte de leur agitation thermique. Les molécules s'entrechoquent ou heurtent d'autres molécules et effectuent des parcours aléatoires dans toutes les directions de l'espace : mouvement « brownien ».

Si l'on considère un grand nombre de molécules, la résultante vectorielle des mouvements individuels est statistiquement nulle. La diffusion ne correspond donc pas à une circulation d'eau telle qu'elle peut avoir lieu dans un vaisseau sanguin. Par contre, la somme des déplacements absolus (quel que soit leur sens) représente une valeur non nulle. Cette valeur est fonction de la durée de la diffusion, de l'espace disponible et des caractéristiques physicochimiques du milieu (température, viscosité).

Dans l'eau, la diffusion en absence de toute contrainte (diffusion « libre ») a lieu de la même façon dans toutes les directions (isotropie). L'espace de diffusion est une sphère dont le diamètre augmente avec le temps. Le déplacement absolu «

moyen » dans une direction donnée est donné par l'équation statistique : $\sigma^2(x) = 2.D.TD$ où σ^2 représente la variance de x c'est-à-dire la moyenne des carrés des déplacements individuels (cette mise au carré permet de ne pas tenir compte du sens), D le facteur de diffusion (mm^2/s) et TD (s) le temps de diffusion. Dans de l'eau à la température du corps, D est de l'ordre de $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et on estime qu'après 50 ms de diffusion libre, 70 % des molécules d'eau se sont déplacées dans une sphère de 17 μm de diamètre, soit un ordre de grandeur comparable à celui d'une cellule [6].

Dans un milieu biologique, la valeur de D est inférieure à celle de l'eau pure à cause de la présence de divers constituants qui augmentent la viscosité. En outre, dans les tissus, le déplacement des molécules d'eau est limité par la présence de cellules, de matériel intracellulaire (organites, vacuoles) et de matériel extracellulaire (fibres de collagène dans le foie), qui constituent des obstacles plus ou moins infranchissables. On parle alors de diffusion restreinte et de coefficient de diffusion apparent, ADC (mm^2/s) [8].

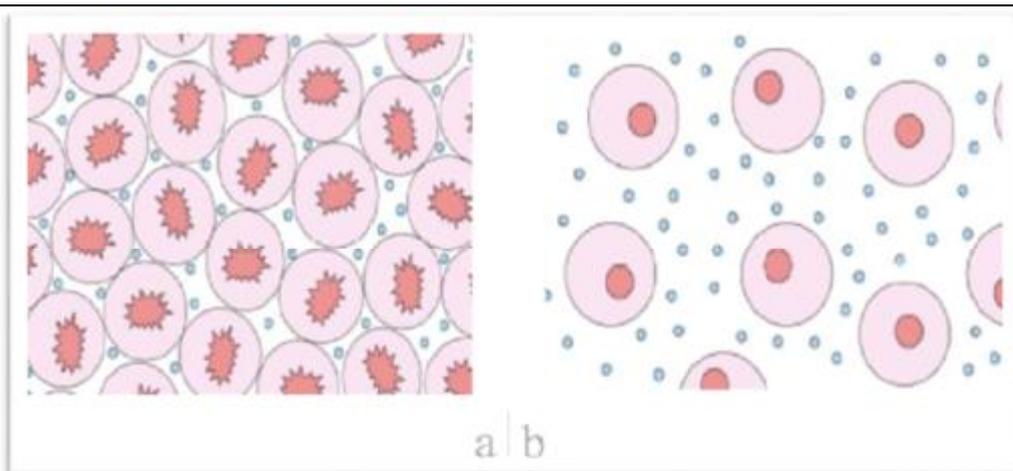


Figure4 : Illustration des mouvements d'eau dans un tissu hypercellulaire, restriction de la diffusion (a) et dans un tissu lâche, la diffusion est libre (b).(6)

L'évaluation de l'ADC repose sur un principe imaginé par E Stejskal, et al. [9] et dont l'application a été théorisée par D Le Bihan, et al. [10]. On sait que la fréquence de précession du moment magnétique d'un spin est influencée par le champ magnétique environnant. Il en résulte que la fréquence de précession du spin du proton d'une molécule d'eau en mouvement dans un gradient de champ magnétique varie en fonction de sa localisation, c'est-à-dire au degré du chemin parcouru dans la direction de ce champ. Si, dans une séquence standard d'écho de spin, on intercale deux gradients de champs magnétiques symétriques de part et d'autre de l'impulsion de radiofréquence à 180°, les spins des molécules d'eau immobiles entre l'application des deux gradients seront déphasés par le premier gradient et rephasés par le second, alors que les spins des molécules d'eau qui se sont déplacées dans la direction des gradients pendant et entre les deux applications de gradient ne seront pas rephasés par le deuxième gradient. Au temps d'écho, la récupération de l'aimantation de ces spins sera donc incomplète et le signal total recueilli sera atténué par rapport à celui obtenu en présence de molécules d'eau immobiles. Plus les molécules d'eau diffusent rapidement, plus elles seront déphasées et moins le signal enregistré sera important [11]. Ainsi, l'atténuation du signal mesure le coefficient de diffusion.

La structure des gradients de diffusion peut varier selon les constructeurs d'appareils d'IRM mais le principe reste le même. Ces gradients peuvent être inclus dans la plupart des séquences d'IRM mais on utilise habituellement une séquence EPI single-shot pondérée T2, permettant une acquisition rapide (100-150 ms) et complète du plan de Fourier après l'excitation.

2- Description de la séquence de diffusion dans le cancer de la prostate :

La restriction de la diffusion dans les tissus biologiques est corrélée à la cellularité tissulaire, à l'intégrité des membranes cellulaires et à la vascularisation tissulaire [7]. L'imagerie de diffusion est aujourd'hui une séquence standard disponible sur la plupart des machines pour les applications neurologiques et non neurologiques. En pathologie abdomino-pelvienne, cette sensibilité de détection peut être mise à profit pour mettre en évidence, plus spécifiquement que les techniques conventionnelles, les lésions qui modifient l'environnement de l'eau tissulaire.

Dans ce domaine, les artefacts dus aux mouvements représentent un handicap majeur puisque l'analyse du déplacement des molécules d'eau nécessite une bonne précision de localisation. Plusieurs améliorations techniques ont permis son application à l'imagerie de la prostate: utilisation de séquences ultrarapides de type « Echo Planar Imaging » (EPI), couplage du déclenchement avec la respiration, réduction du temps de reconstruction par l'imagerie parallèle et utilisation de forts gradients ($> 20 \text{ mT/m}$) [8].

Technique de l'imagerie de diffusion : Les séquences en diffusion utilisent le même plan axial et nécessitent, pour être interprétées correctement, une cartographie du coefficient de diffusion apparent (dit « ADC »).

Pour ce faire, il est indispensable de réaliser deux séries d'images de diffusion, la première, toujours avec un gradient b_0 , et la seconde, généralement avec un gradient de diffusion entre b_{600} et b_{1000} , de qualité optimale, variant selon les protocoles et les machines [12]. Certains auteurs ont récemment rapporté l'utilité potentielle de l'imagerie de diffusion (sans carte ADC) avec gradients élevés (b_{2000}),

afin de mieux distinguer les lésions tumorales [13,14]. Sur les machines les plus récentes ou à 3T, cette question ne se pose plus, car il est possible (et souhaitable) de réaliser plus de deux séquences de diffusion (b0, b100, b500, b1000, b2000, par exemple) dans la même série, afin de calculer un coefficient ADC plus précis.

- IRM fonctionnelle : protocole.

tableau I : résume le protocole d'IRM fonctionnelle, incluant la diffusion qui est réalisée juste après l'imagerie T2. Pour obtenir le maximum de signal, les solutions sont celles de l'IRM en général: antenne de surface ou pelvienne avec 32 canaux et le recours à l'imagerie parallèle (19)

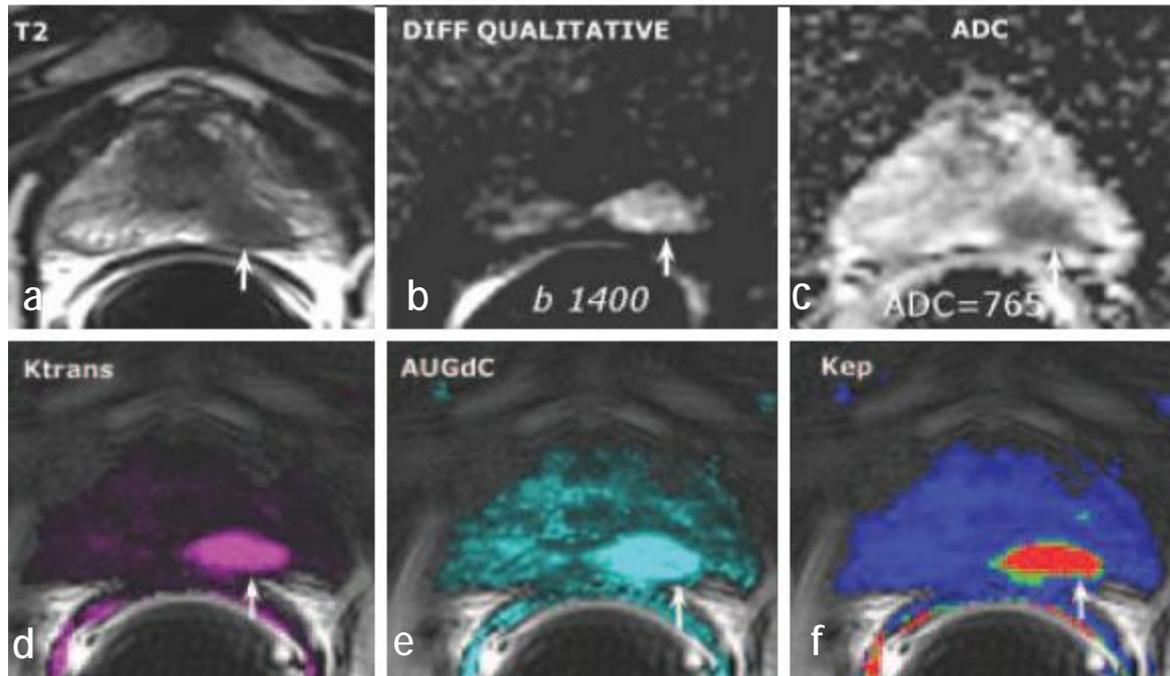
Séquences	Fast Spin Echo_T2	Echo de Gradient_T1	Diffusion
Épaisseur de coupe	1 mm	3,5 mm	3,5 mm
TR/TE (msec)	1 200/154	5,11/1,85	3700/104
Angle de bascule	180	10	-
Orientation de l'encodage de la phase	droite-gauche	droite-gauche	droite-gauche
Train d'échos	15	non applicable	non applicable
Matrice	186 x 256	96 x 128	126 x 126
FOV (cm)	18	18	18
Résolution (mm3)	0,8 x 0,8 x 1	1,25 x 1,25 x 3,5	1,3 x 1,3 x 3,5
Gadolinium	0	bolus de 0,2 ml/kg	0
Nombre d'acquisitions	2	1	3
Phases Dynamiques	35	non applicable	non applicable
Résolution Temporelle	Non applicable	une acquisition/9s	non applicable
Temps d'acquisition	5 mn	5 mn	2,35 mn

- Valeur diagnostique de l'imagerie de diffusion :

Le cancer de la prostate nécessite une preuve histologique avant d'envisager une quelconque prise en charge. Néanmoins, les biopsies écho-guidées, même quand la présomption de carcinome est élevée, peuvent manquer le cancer, compte tenu de l'absence de spécificité des hyposignaux en imagerie T2 et de la fréquence des cancers en isosignal. Les biopsies en sextant, avec un protocole étendu à 10 ou 12 biopsies ont augmenté d'environ 15 % la détection du cancer (15), mais au prix d'une augmentation spectaculaire du nombre de biopsies négatives. La persistance d'une suspicion biologique de cancer après une première série de biopsies négative a également conduit à répéter les biopsies, jusqu'à 6 séries (16). Pour améliorer le taux de détection sans répéter les séries de prélèvements, la tendance est désormais de réaliser des biopsies de saturation comportant un minimum de 20 prélèvements (17). Ceci a pour conséquence d'augmenter la morbidité de l'examen et de détecter les cancers latents dont le traitement radical est contesté (18).

L'idée de se servir de l'IRM pour détecter le ou les sextants suspects pour cibler les biopsies et détecter des tumeurs de volume significatif est donc très légitime. Cependant, l'imagerie T2 en écho de spin rapide a des limites pour localiser le cancer de prostate. Les hyposignaux de la zone périphérique ne sont en effet pas spécifiques (figure 5) du cancer et peuvent correspondre, dans plus de la moitié des cas, à des nodules bénins (19). De plus, l'hyperplasie bénigne de la prostate développée dans la zone de transition a souvent un aspect nodulaire et/ ou hétérogène physiologique (19). Pour éviter les mêmes écueils que ceux de l'échographie, il était nécessaire de développer une imagerie qui permette d'améliorer la caractérisation tissulaire pour différencier le cancer de l'hyperplasie et de la prostate normale. L'IRM dynamique contribue à cette caractérisation et compare la cinétique du gadolinium dans la tumeur, dans la prostate normale et

hyperplasique. Les paramètres sont le flux d'entrée du produit de contraste (rehaussement ou wash-in) et son retour vers le plasma après la diffusion interstitielle (lavage ou wash-out)(33).



a b c

d e f

Fig. 5 : Imagerie de diffusion d'un cancer de prostate de la zone périphérique.(19)

a Hyposignal T2 typique dans la zone périphérique gauche (flèche).

b Hypersignal de la tumeur en diffusion qualitative avec un gradient élevé (b1400).

c Chute de l'ADC en dessous de 1 200.

d En imagerie de perfusion quantitative, valeur élevée de la perméabilité vasculaire (Ktrans).

e En imagerie de perfusion quantitative, valeur élevée de la concentration de Gadolinium après 60 s de perfusion (AUGdC).

f En imagerie de perfusion quantitative, valeur élevée de la constante de lavage (Kep).

3- Intérêts de la séquence de diffusion dans le cancer de la prostate :

L'IRM de diffusion dans un protocole multiparamétrique de la prostate est un examen indispensable pour le diagnostic, l'évaluation préopératoire et la planification thérapeutique du cancer de la prostate.

Cet examen peut détecter avec précision les foyers de cancer dans la glande afin de proposer la prise en charge la plus adaptée, diminuer les risques de surtraitement, mais aussi ne plus méconnaître certaines lésions agressives ou de topographie inhabituelle mettant en jeu le pronostic.

Détection : L'IRM multiparamétrique de la prostate, incluant la séquence diffusion, permet d'une part, de détecter des lésions dans les territoires mal échantillonnés par les biopsies (régions de la base et de l'apex extrêmes, compartiment antérieur, topographie préurétrale...) et, d'autre part, d'écarter la présence d'un cancer significatif grâce à son excellente spécificité. Elle peut donc combler avec efficacité les défauts des biopsies par voie transrectale [20,21].

L'IRM réalisée après les biopsies :

Quand elle est réalisée après les biopsies prostatiques, l'IRM peut :

- Confirmer qu'il n'existe pas de lésion suspecte dans le territoire d'un microfoyer, ce qui rassurera le patient et permettra d'envisager la surveillance active, ou un traitement conservateur avec sérénité ;
- Identifier s'il existe une lésion significative dans le territoire de biopsies qui détectaient à tort un microfoyer ;
- Evaluer l'extension intraprostatique de la lésion, afin de mieux planifier la chirurgie (minimiser le risque de marges, proposer une préservation...) ou de pouvoir éventuellement proposer un traitement focalisé ;
- Identifier d'autres foyers de cancer dans la glande, pouvant modifier l'attitude thérapeutique ;

- Proposer une stadification de la maladie, certes peu sensible, mais très spécifique, notamment pour l'extension séminale. De récentes publications ont ainsi confirmé sa capacité à améliorer l'efficacité des nomogrammes pour prédire l'atteinte séminale [22], extracapsulaire [23] ou encore le caractère « non significatif » d'un cancer [24].

L'IRM réalisée avant les biopsies [25,26], elle peut également :

- diagnostiquer des lésions invisibles en échographie, comme celles du compartiment antérieur (30 % des cancers);
- améliorer le ciblage des biopsies dirigées, pour une évaluation plus précise de la taille et du grade histopathologique du cancer (notion d'upgrading ou d'upsizing), ou affirmer plus précisément une récurrence tumorale après traitement ;
- autoriser des biopsies de sites spécifiques (comme les vésicules séminales en cas de doute sur une atteinte extraprostatique).

Agressivité de la tumeur (volume tumoral et extension) : L'estimation, par les biopsies, du volume d'un cancer de prostate nouvellement diagnostiqué est peu fiable, mais le nombre de sextants envahis ou le nombre de mm de cancer présent sur les prélèvements (histologie quantitative) permet d'évaluer le risque d'extension extraprostatique. Trois risques ont été définis en fonction du taux de PSA et du nombre de biopsies positives. Les risques intermédiaires et élevés sont ainsi bien estimés par les prélèvements. La fiabilité des biopsies est en revanche moindre chez les patients à faible risque (nombre de biopsies positives < 33 %, sans grade élevé et avec PSA < 10 ng/ml), car l'étendue intraprostatique de la tumeur peut être sous estimée (27-28-29). L'IRM fonctionnelle joue un rôle de premier ordre dans cette situation, quand elle révèle une tumeur beaucoup plus étendue que ne le laissait prévoir le résultat de la biopsie (figure 6) (30).

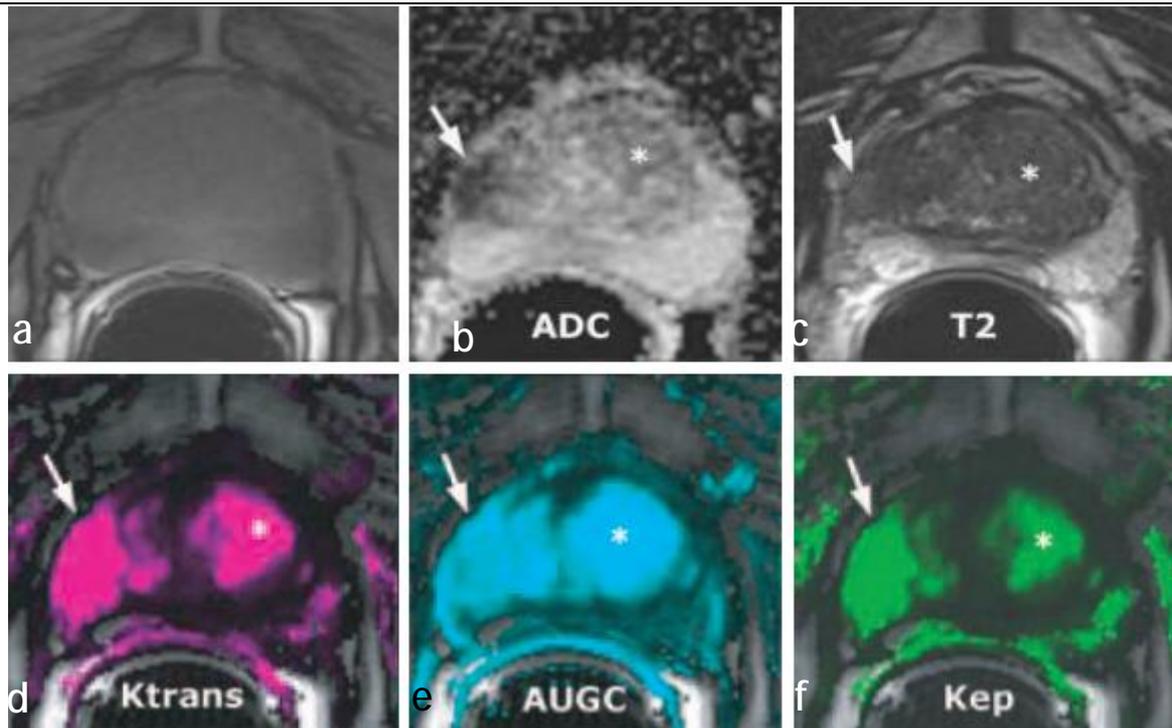


Fig.6 : IRM fonctionnelle et volume tumoral.(30)

a Séquence pondérée T1.

b Restriction de diffusion (flèche).

c Hyposignal T2 dans la corne latérale de la zone périphérique (flèche).

d-f Volume tumoral plus important (flèche) sur la séquence dynamique Ktrans (d) et Kep (f). Noter que le pic du contraste n'est pas élevé dans la tumeur (flèche, AUGC (e)). En revanche, paramètres dynamiques très élevés dans la partie gauche de l'adénome (*), qui est en hyposignal, mais sans restriction notable de la diffusion. Sur la pièce, toute la partie postérieure de la zone périphérique droite était envahie par la tumeur.

C/ Les autres séquences de l'IRM prostatique

1. Les séquences pondérées T2.

Elles sont en général obtenues dans les trois plans orthogonaux, au plan de référence prostatorectal. De bonne résolution spatiale, elles permettent un bon contraste entre zone périphérique qui apparaît en hypersignal et zone transitionnelle, plutôt en hyposignal (figure 7) et souvent siège de remaniements d'hyperplasie bénigne (HPB). Un foyer tumoral est reconnu comme une plage en hyposignal. A noter qu'une séquence préalable en pondération T1 permet de détecter les éventuels foyers hémorragiques secondaires à une biopsie qui peuvent prêter à confusion (31) ; un délai de 6 à 8 semaines entre biopsie et IRM est en général recommandé pour en diminuer l'importance.

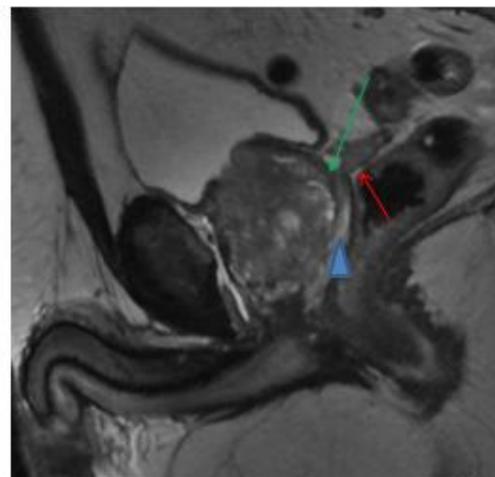
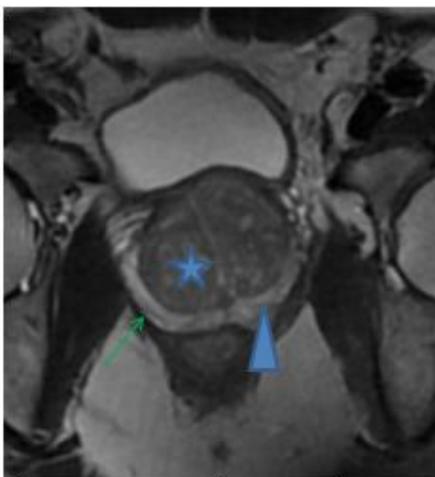


Figure 7: Coupes axiale et sagittale T2 :

ZC hypoT2 ★
ZP hyperT2 ▲

Capsule hypoT2 ↗
Angles prostatorectaux hyperT2 ↘

Figure 7 : Coupes axiale et sagittale T2 illustrant l'intérêt de la séq T2 en IRM de la prostate (31)

2. La séquence dynamique réalisée dans un plan transverse après injection en bolus de chélate de Gadolinium (Dynamic Contrast-Enhanced MRI : DCE-MRI).

Avec une résolution temporelle suffisante (<5sec par volume), elle permet de détecter les plages de rehaussement précoces en faveur d'un foyer carcinomateux. Une cartographie paramétrique exprimant les principaux paramètres de perfusion (temps du pic vasculaire, intensité de rehaussement, courbe de wash-out) peut être facilement obtenue (32).

L'IRM dynamique compare la cinétique du gadolinium dans la tumeur, dans la prostate normale et hyperplasique. Les paramètres sont le flux d'entrée du produit de contraste (rehaussement ou wash-in) et son retour vers le plasma après la diffusion interstitielle (lavage ou wash-out)(33). Il est possible de mesurer les variations de « signal » des tissus (approche semi-quantitative) ou de « concentration » de gadolinium (approche quantitative) après l'arrivée du bolus dans la prostate.

2- a/Protocole :

- Séquences en écho de gradient
 - Bolus Iv de Gadolinium
 - Acquisition rapide : 7 séries T1 toutes les 15 secondes => résolution spatiale dégradée
 - Intérêt dans la détection des lésions et les récidives
- Différentes approches

Qualitative : diagnostic visuel

Semi quantitative : analyse de signal

Quantitative : analyse de concentration de Gadolinium

Estimation semi-quantitative : L'estimation semi-quantitative calcule des modifications du signal T1 engendrées par le pic du contraste (rehaussement maximal), la pente du pic et son lavage (wash-out). Dans le cancer, la pente du pic est raide, le pic est élevé et le lavage décroissant (Fig. 8 et 9) :

-les cancers dans la zone périphérique de volume supérieur à 0,5 cm³ peuvent être localisés avec une sensibilité supérieure à celle de l'imagerie T2, variant de 60 à 97 % et avec une spécificité moyenne de 70 %. Cette variabilité est liée au fait que le paramètre le plus fiable pour prédire le cancer est alternativement la pente d'ascension du contraste ou le pic de rehaussement [34].

-Dans deux études récentes, il est proposé une appréciation visuelle purement qualitative du rehaussement du signal par rapport au reste de la prostate sur la console de traitement. La sensibilité pour localiser les tumeurs de volume supérieur à 0,5 cm³ est de 91 % et la spécificité de 88 % [35,36]. La fiabilité de cette approche séduisante, compte tenu de sa simplicité, nécessite d'autres études pour être validée.

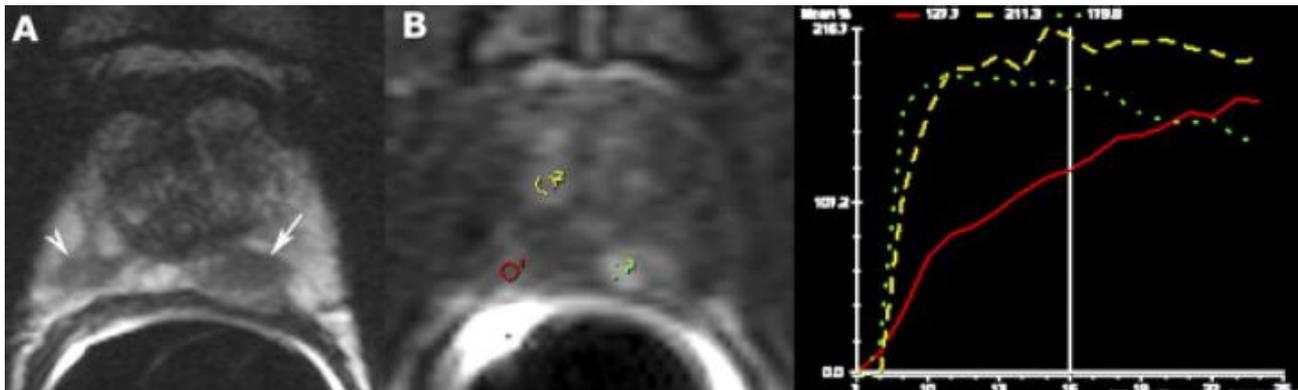


Figure 8 : Imagerie de perfusion semi-quantitative et hyposignaux de la zone périphérique : le cancer est à gauche sur la séquence en T2 (flèche, A). La cinétique du gadolinium (courbe rouge) dans l'hyposignal apical gauche (flèche, A) est très évocatrice de cancer (courbe verte). Celle dans l'hyposignal apical droit (tête de flèche, A) est typiquement bénigne (courbe rouge) et celle de la zone de transition illustre l'hypermétabolisme physiologique de l'hyperplasie (courbe jaune).(32-33)

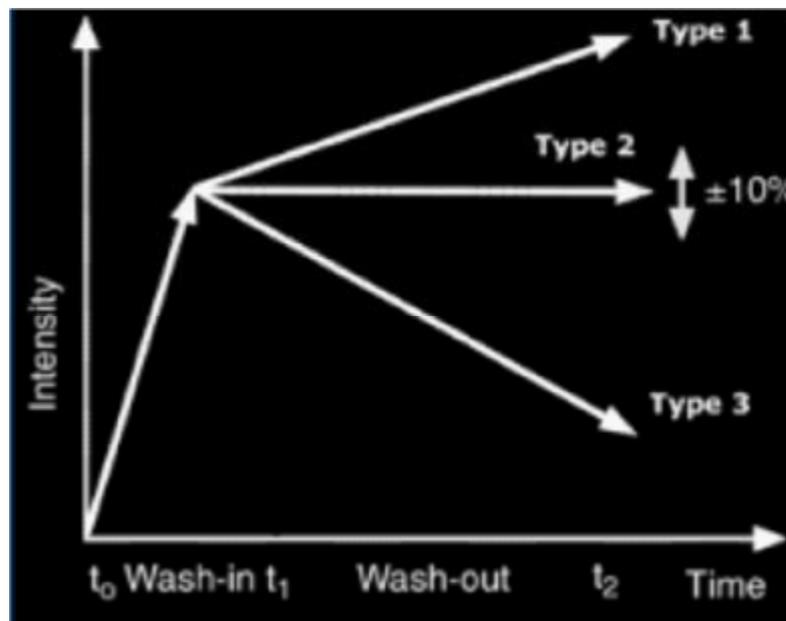


Figure 9: Paramètres :wash-in et wash-out (32-33)

Approche quantitative

L'approche quantitative calcule des modifications de concentration de gadolinium lors des échanges entre le vaisseau et l'espace interstitiel et nécessite un modèle mathématique. Le modèle de Tofts est le plus souvent utilisé [37] :

- les constantes de transfert, calculées en millimoles par minute, sont le K_{trans} (assimilable à la pente du pic), le K_{ep} (assimilable au washout) et la concentration maximale de gadolinium pendant la première minute de perfusion (area under the curve [AUC]), assimilable au pic maximum de rehaussement (Fig.10). Les valeurs du K_{trans} , du K_{ep} , de l'AUC sont élevées dans le cancer, ce qui permet de le localiser dans la zone périphérique avec un gain de sensibilité d'au moins 50 % par rapport à l'imagerie T2 [38,39,40] ;

-les résultats sont exprimés en valeur absolue et sont, en principe, plus reproductibles d'un patient ou d'un équipement à l'autre qu'avec une approche semi-quantitative.

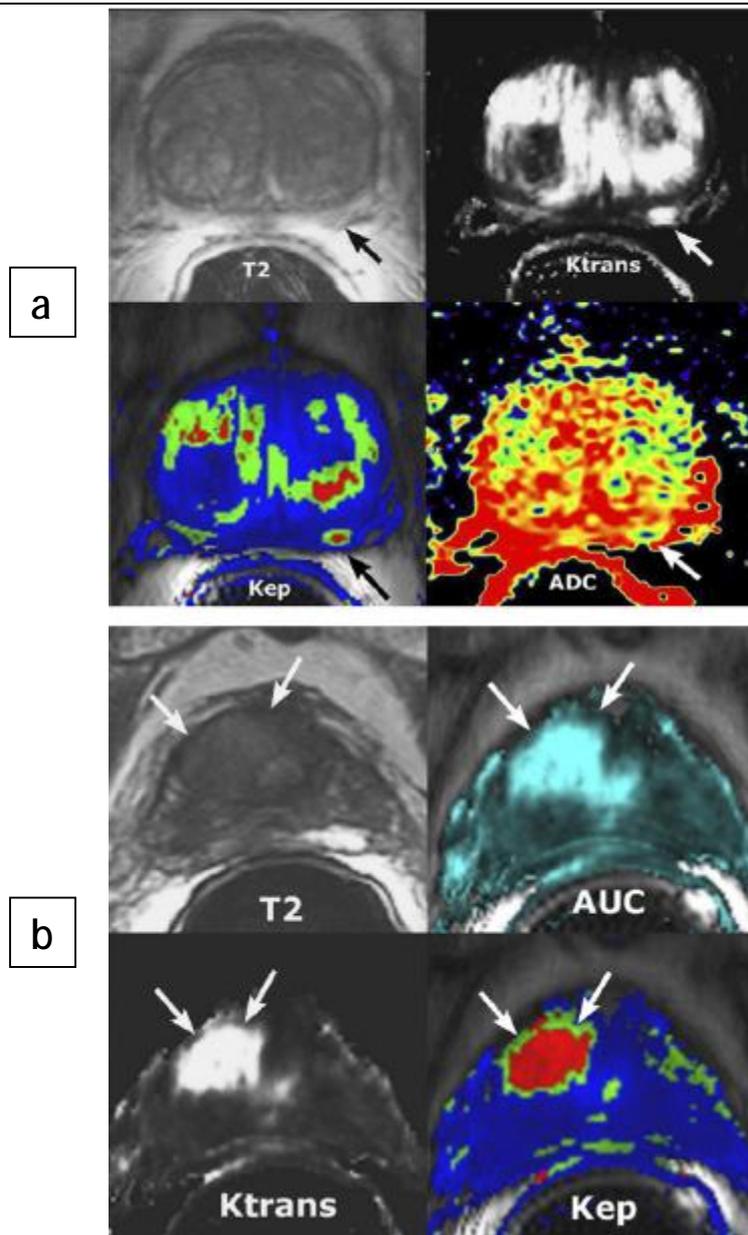


Figure 10 : Imagerie fonctionnelle quantitative. (37)

a : cancer de la zone périphérique.

Prostatic Specific Antigen (PSA) : 6,5 ng/ml. Une série de biopsies négatives. L'hyposignal T2 de la base gauche n'est pas spécifique (flèche noire). L'imagerie fonctionnelle est très en faveur d'un cancer (flèche blanche) : perméabilité (Ktrans) et wash-out (Kep) élevés ; coefficient de diffusion (ADC) bas (< 1).

b : cancer de la zone de transition. PSA : 14 ng/ml, en hausse. Une série de biopsies postérieures négatives. L'hyposignal T2 (flèches) est déjà évocateur. L'imagerie fonctionnelle confirme la forte suspicion de cancer antérieur : forte concentration de gadolinium (AUC), Ktrans et Kep élevés.

2.b/Limites :

Quelle que soit la technique utilisée, l'IRM dynamique a deux limites, l'inflammation prostatique et l'hyperplasie bénigne :

- L'inflammation est couramment détectée par l'IRM dynamique, soit dans des sextants en isosignal, soit dans des hyposignaux bénins ;
- L'hypervascularisation de l'hyperplasie bénigne simule celle du cancer. Dans les deux cas, les valeurs des constantes K_{trans} et K_{ep} peuvent égaler celles du cancer.

3. Séquence spectroscopique

Les signaux des protons d'hydrogène ont des fréquences de résonance qui varient en fonction de la molécule dont ils font partie. Cette propriété (appelée le déplacement chimique) est exploitée par la spectro-IRM pour produire une cartographie des spectres métaboliques des métabolites prostatiques qui sont la choline + créatine (indissociables) et le citrate. Les informations spectrales sont superposées sur les sextants correspondants de la séquence en FSE-T2 (Fig.11a). L'antenne endorectale est indispensable.

Le cancer de la zone périphérique a un rapport choline + créatine/citrate (CC/Ci) élevé qui différencie les cancers des hyposignaux bénins [41]. La fiabilité varie beaucoup avec les résultats de l'imagerie T2 et de la valeur du rapport CC/Ci. Le meilleur score est obtenu en cas d'hyposignal T2 couplé à un rapport CC/Ci supérieur à 0,75 (figure 12)(41).

Limites de la spectro-IRM :

- Dans environ un tiers des cas, les pics des métabolites ne sont pas interprétables en raison d'artéfacts de susceptibilité magnétique [42], de

contamination par l'activité métabolique des graisses périprostatiques ou de rapport signal sur bruit trop faible ;

- L'activité métabolique de la prostatite chronique et de l'hyperplasie stromale [43] peuvent simuler celle du cancer (Fig. 11b) ;

- La spectro-IRM a une sensibilité limitée à 44 % dans la détection des cancers de bas grade [44]. Pour pallier tous ces inconvénients, il est donc recommandé de coupler la spectro-IRM avec une autre imagerie fonctionnelle (Fig.11b).

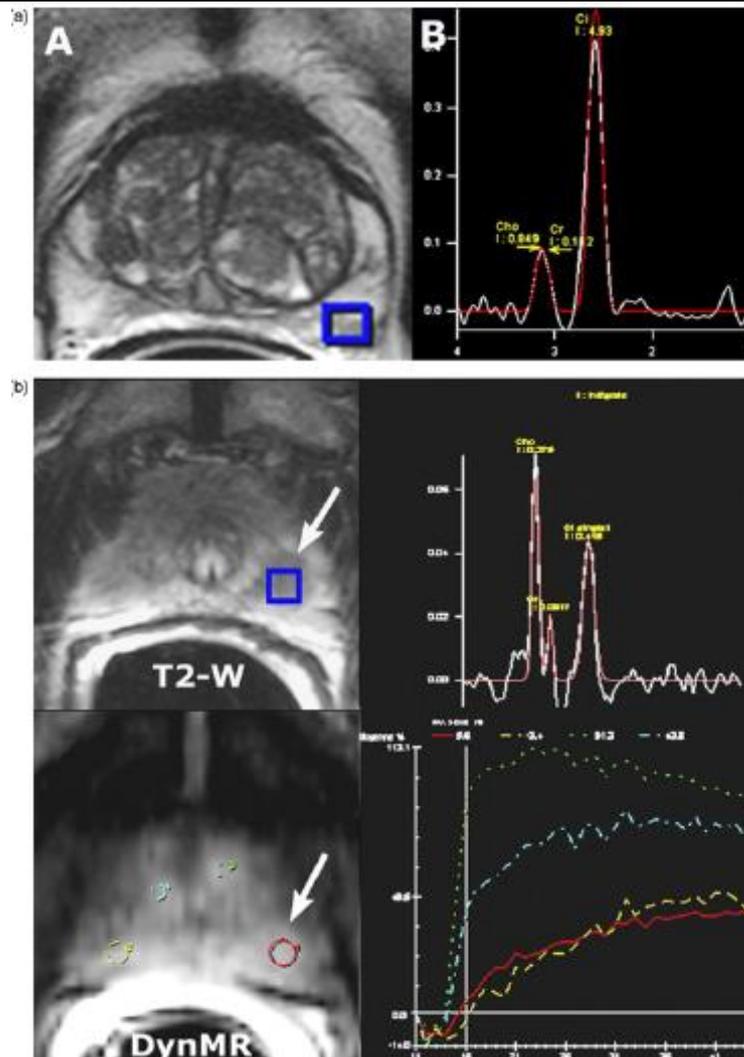


Figure 11 : Spectro-IRM. (43-44)

a : rapport choline + créatine/citrate (CC/Ci) dans un voxel de la zone périphérique normale. Le voxel (carré bleu, A) se superpose à l'imagerie T2. Le rapport est de 0,19, soit une valeur très évocatrice de tissu bénin.

b : limites de la spectroscopie : prostatite chronique. PSA en hausse (9 ng/ml). Deux séries de biopsies négatives, l'une d'entre elles avec six prélèvements dans la zone de transition (ZT). Hyposignal T2 nodulaire apical gauche avec activité métabolique suspecte (CC/Ci > 1). Courbe de rehaussement (DynMR) bénigne sur l'IRM de perfusion (courbe rouge). Prostatite interstitielle sans tumeur sur les 26 prélèvements réalisés.

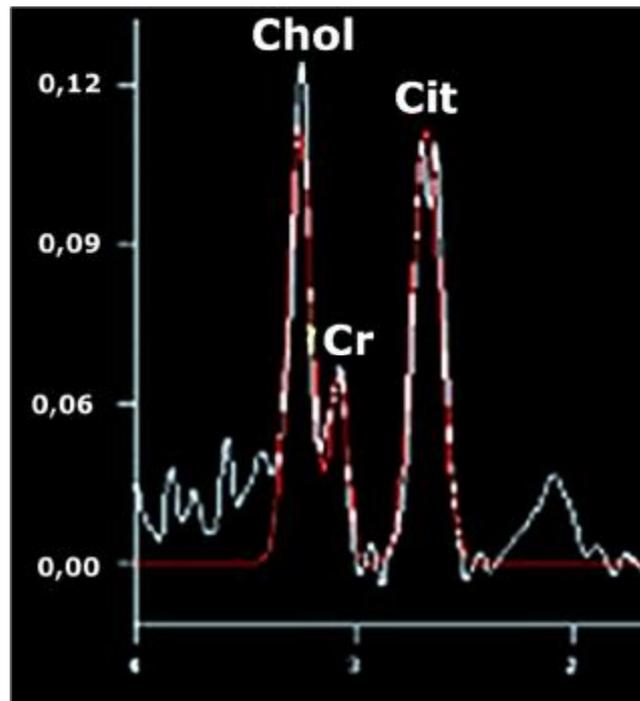


Figure 12 : Résonance magnétique des métabolites prostatiques (41)

- Rapport cho + cr/ci et cancer :
 - > 0.86 : cancer
 - 0.75-0.86 : cancer probable
 - 0.5- 0.75 : cancer possible

Rapport Cho / Cr

- > 2 : cancer
- < 2 : bénin
- < 0.5 : bénin

NB :

Cho = choline,

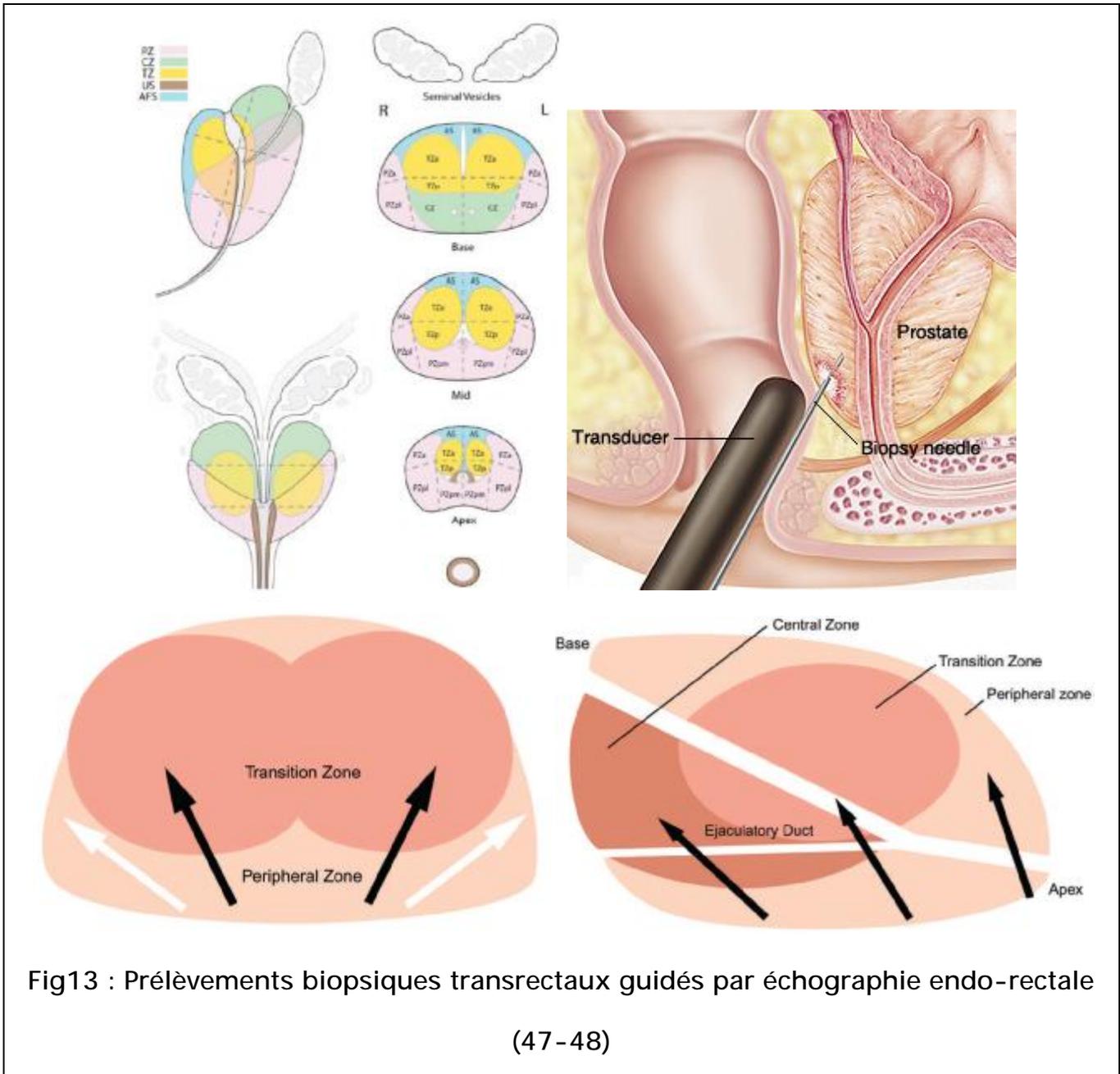
Cr = créatine,

Ci = citrate

D/ INTERET DE LA BIOPSIE

Le diagnostic de cancer de la prostate est fait par l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques transrectaux guidés par échographie endorectale (figure 13) (47-48). Habituellement, 12 biopsies au minimum, réparties sur l'ensemble du volume prostatique, sont réalisées sous anesthésie locale. Du fait des risques hémorragiques (hématurie macroscopique ou hémospérme) et infectieux, la consultation préalable par l'urologue doit prévoir :

- une antibioprophylaxie par quinolone de deuxième génération.
- si nécessaire une adaptation d'un traitement anticoagulant.



C'est le seul examen permettant de porter un diagnostic positif d'un cancer de la prostate. Il permet le recueil d'éléments pronostiques. On ne peut pas affirmer le diagnostic de cancer, et à fortiori instaurer un traitement quel qu'il soit sans avoir biopsié la prostate.

Il y a plusieurs modalités de réalisation de ces biopsies de la prostate :

Les *biopsies de première intention* sont *systématisées en sextant*, au moins 5 à 6 prélèvements par lobe (au total 10 à 12 carottes) étagées de l'apex à la base, et dirigées vers la zone périphérique de la glande, et éventuellement plus particulièrement vers toute zone échographiquement suspecte.

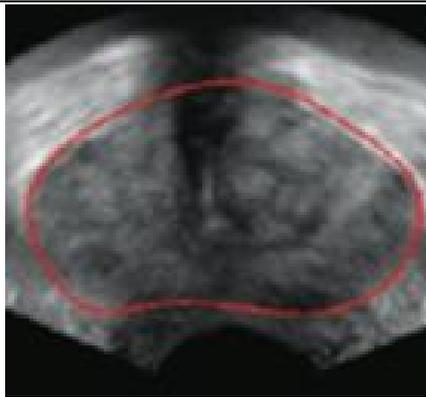
Cette technique échantillonne principalement la partie postérieure de la glande (ses 18 mm les plus postérieurs), mais méconnaît de façon notoire toute sa partie antérieure, où un nombre non négligeable de cancers sont présents (20 % environ) . À l'inverse, cette technique aboutit souvent au diagnostic de foyers de cancer millimétriques, dits « microfoyers », qui ne devraient théoriquement pas mériter un traitement radical par prostatectomie ou radiothérapie, en raison d'un rapport risque/bénéfice médiocre. De surcroît, il arrive également que les biopsies sous-évaluent un volumineux cancer, tout simplement parce qu'une des carottes biopsiques est venue « effleurer » la partie postérieure du cancer et semble n'être qu'un microfoyer. Dans ces cas là, il est possible que la prise en charge du patient devienne inadaptée (mise en surveillance active, décision de reporter une nouvelle série de biopsies, retard de prise en charge, chirurgie conservatrice mal évaluée avec risque :

§ Les *biopsies à saturation* sont beaucoup plus rarement prescrites, en cas de doute persistant dans les mois qui suivent une première série de biopsies.

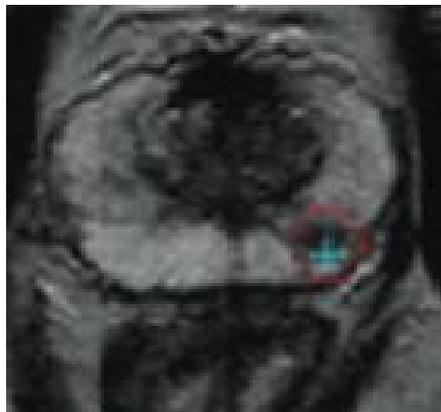
Elles comportent non pas 12 mais 32 prélèvements systématisés dans la

glande et de ce fait sont plutôt réalisées sous neurolept-analgésie ou sous anesthésie générale au cours d'une hospitalisation ambulatoire de la journée.

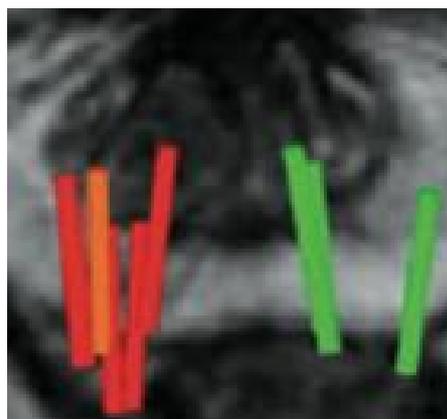
§ Les biopsies ciblées avec fusion d'image représentent l'évolution la plus récente de cet examen (anesthésie locale, pas d'hospitalisation). Les biopsies en termes de diagnostic du cancer de prostate sont plus rentables quand elles sont dirigées vers des zones suspectes de la glande par rapport aux biopsies systématisées réalisées « à l'aveugle ». L'IRM multi paramétrique permet de déceler de façon beaucoup plus sensible ces zones suspectes que l'échographie(49). Cependant il n'est pas possible de réaliser des biopsies IRM- guidées : elles sont obligatoirement écho-guidées. Une application logicielle permet de guider le clinicien dans la réalisation des biopsies de prostate. Elle permet l'affichage en 2 ou 3-D des cibles repérées par l'IRM sur l'écran de l'échographie de guidage. La forme tridimensionnelle de la prostate est obtenue par un contourage morphologique sur les images écho/IRM. Le logiciel ajuste ensuite les contours IRM aux contours échographiques pour apporter une précision optimale pour le ciblage des biopsies.(fig 14).



Un procédé de fusion basé sur une méthode de contourage morphologique de la prostate apporte une précision optimale



Les zones suspectes peuvent être identifiées pour aider le clinicien à cibler les biopsies.



La fusion multimodale permet de visualiser précisément la position des biopsies échoguidées sur l'IRM.

Fig 14 : cibles repérées par l'IRM sur l'écran de l'échographie de guidage (49)

Cette aptitude à distinguer les foyers tumoraux dans les zones sous échantillonnées par les biopsies place le couple IRM + biopsies systématisées et dirigées sous contrôle échographique comme la solution la plus rationnelle pour détecter un cancer occulte chez les patients dont le PSA continue d'augmenter malgré des biopsies négatives.

E/ Le couple IRM et biopsies

Cette aptitude à distinguer les foyers tumoraux dans les zones sous-échantillonnées par les biopsies place le couple IRM + biopsies systématisées et dirigées sous contrôle échographique comme la solution la plus rationnelle pour détecter un cancer occulte chez les patients dont le PSA continue d'augmenter malgré des biopsies négatives [45,46]. Cette indication n'est plus discutée, tant les alternatives (biopsies de saturation, biopsies transpérinéales, schémas de biopsie alternatifs, biopsies dans l'IRM. . .) sont invasives et/ou coûteuses, et/ou cantonnées à la recherche [47,48]. En développant cette approche, certains proposent d'emblée l'IRM avant la première série de biopsies, afin de réaliser une IRM de meilleure qualité (sans artéfact), pour localiser plus précisément les foyers tumoraux, améliorer le rendement des biopsies et le confort du patient. Cette démarche permet d'envisager une stratification optimale des malades et place les médecins dans les meilleures conditions pour décider de l'avenir du patient. Son rapport médico-économique reste à évaluer. Avec un peu d'anticipation, certains auteurs pensent qu'étant donnée son excellente valeur prédictive négative, l'IRM multiparamétrique pourrait bientôt être utilisée avant les biopsies, comme un test de triage entre les patients ne présentant presque aucun risque d'être porteur d'une lésion significative (et ne nécessitant qu'une surveillance), et les patients présentant un risque suffisant de lésion significative qu'il faut prouver par des biopsies prostatiques (dont le guidage sera optimisé par l'IRM) [49]. Elle pourrait donc diminuer significativement le nombre de procédures inutiles.

LES DONNEES ACTUELLES DE LA LITTERATURE (VALEURS
DE L'ADC DANS LA GLANDE PROSTATIQUE) Fig 15 :

Le « coefficient de diffusion apparent » (CDA ou ADC en anglais) permet de supprimer la part du signal qui correspond au signal T2 de base et de ne garder que la partie du signal correspondant aux mouvements de l'eau. Ce coefficient est dit « apparent » car il ne supprime pas les mouvements macroscopiques de l'eau. L'ADC est une constante physique théoriquement indépendante du matériel et des b choisis, mais qui dépend de la température.

Les premières études utilisaient divers protocoles de mesures de la diffusion (en particulier une grande variabilité dans les valeurs de b utilisée, centrée toutefois dans la zone 600-1000 s/mm²). Elles assumaient un modèle mono-exponentiel pour décrire le changement du signal de la prostate associé avec une augmentation des gradients utilisé pour mesurer la diffusion. L'ADC se calcule ainsi de façon linéaire à partir de 2 images de diffusion à b différents (ex : b=0 et b=800) et pour chaque pixel, ce qui permet d'établir une cartographie de l'ADC sur une coupe donnée.

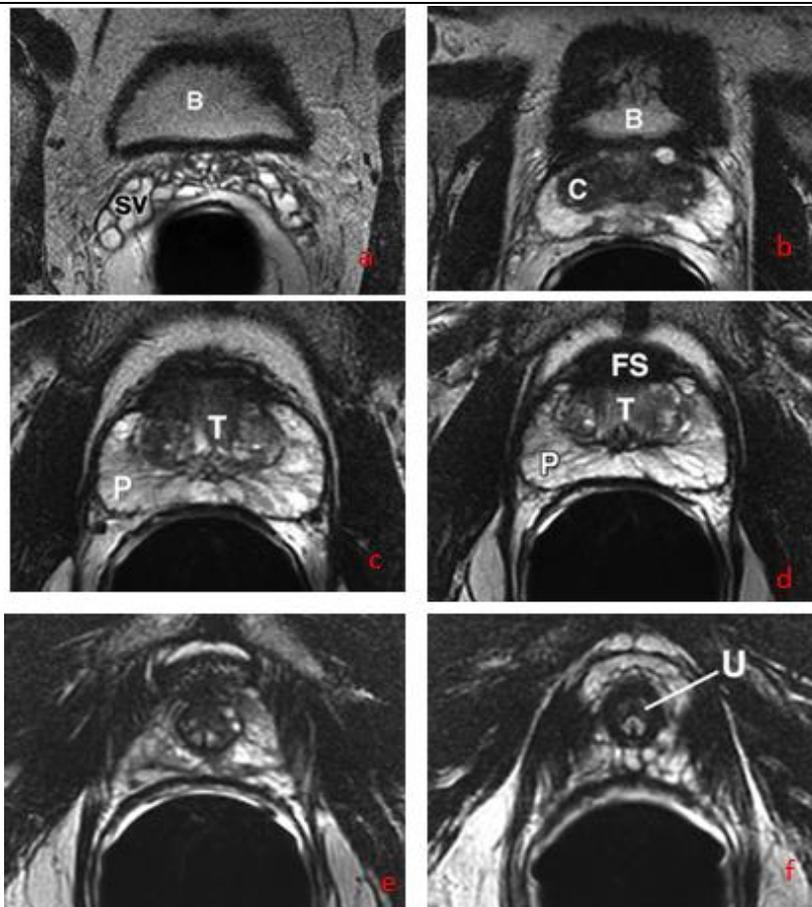
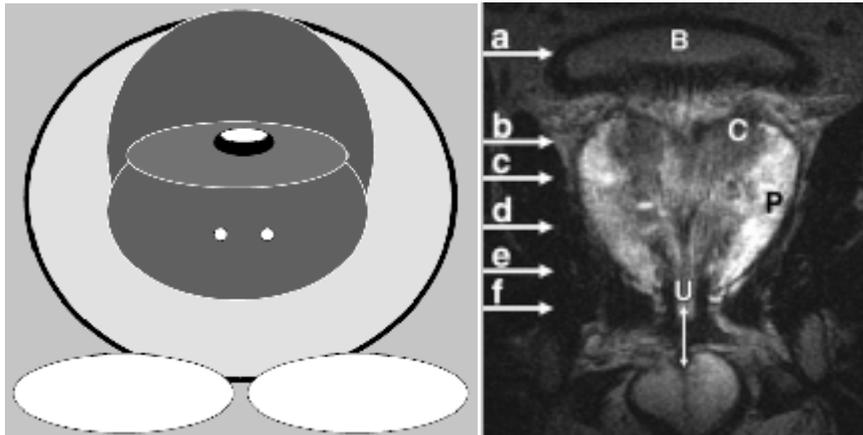
Références	Champs tesla	B	ADC (10^{-3}) Prostate bénin	ADC (10^{-3}) prostate cancer
Hosseinzadeh J Magn resonance Imaging 2004	1,5	1000	1,61+/-0,27	1,34 +/- 0,38
Gibs Invest radiology 2006	3	500	1,86+/-0,47	1,33+/-0,32
Kozlowski J Magn resonance Imaging 2006	1,5	600	1,5730+/-0,32	0,993+/-0,158
Pickles J Magn resonance Imaging 2006	3	500	1,95+/-0,27	1,38+/-0,32
Sato J Magn resonance Imaging 2006	1,5	600	1,68+/- 0,4	1,11+/-0,44

Fig 15 : Les données actuelles de la littérature: valeurs de l'ADC dans la prostate périphérique .

RADIOANATOMIE NORMALE DE LA PROSTATE EN IRM

L'IRM est la seule technique approchant l'anatomie zonale en contraste en T2 :

- Capsule : liseré d'hyposignal (noir)
- Urètre, canaux éjaculateurs, vésicules séminales : en hypersignal (blanc)
- Prostate périphérique : hypersignal (gris clair)
- Prostate centrale et ZT : hyposignal (gris foncé)
- Zone fibromusculaire antérieure : hyposignal (noir)



2ème PARTIE

PATIENTS ET MÉTHODE

I. NOTRE SERIE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 24 patients, colligés au service de radiologie du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2010 et décembre 2015. À partir de notre système d'archivage PACS, nous avons relu de façon rétrospective 24 dossiers de patients ayant une IRM prostatique. Ces patients ont été adressés soit pour la caractérisation de lésion découverte sur un autre moyen d'imagerie (échographie), soit pour des bilans pré thérapeutiques.

- Les critères d'inclusion sont :
 - Des antécédents familiaux de cancer prostatique.
 - Des signes évocateurs, cliniques et/ou des signes biologiques : PSA > 4 ng/ml ou < 4 ng/ml mais avec vélocité > 0,75 ng/ml/an.
 - Une confirmation histologique.
 - Un âge < 70 ans et susceptible d'être traité par prostatectomie.
- Les critères d'exclusion sont :
 - Les contre-indications classiques à l'IRM : pace-makers, claustrophobie, clips ...
 - Examen IRM de qualité insuffisante (artefacts, mouvements du patient)
 - Un patient qui, après IRM, n'aurait pas eu de biopsie, ou réalisée avec un délai > 6 mois,
 - Toute condition ne permettant plus la comparaison entre les 2 méthodes (IRM, anapath) de façon normale, dans les cas où un patient a des biopsies négatives sur IRM négative
 - Lors du suivi à 4 mois, le taux de PSA baisse, rendant moins probable la présence d'un cancer prostatique
 - Une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/mn, une allergie au chélate de Gadolinium.

II. NOTRE PROTOCOLE D'EXAMEN

Les examens sont tous réalisés sur l'imageur 1.5T GE. Le plan de coupe axial principal est en légère oblique (parallèle à la ligne prostato-rectale), pour mieux pouvoir être comparée aux coupes de prostatectomie si disponibles. Les Séquences principales et les plans sont les suivants : T2 (axial oblique, frontal oblique, sagittal), séquence axial T1, séquence axial et sagittal T1 fat sat , séquence de diffusion (axial) puis une séquence dynamique post-Gadolinium (axial ;oblique), 20 minutes environ d'acquisition au total.

Les données IRM sont archivées sur le réseau images du CHU, comme pour tout patient externe ou hospitalisé. La lecture est effectuée sur ces données, à partir du post-traitement réalisée sur console spécifique (Advantage Window, GE) .

III.METHODES D'ANALYSE

A/ ANALYSE DES IMAGES

Les IRM ont été interprétées séparément, en connaissance du taux de PSA, par deux radiologues un senior et un junior. Ils se sont prononcés sur la présence ou non de zone suspecte en la localisant (zone périphérique ou transitionnelle) et en déterminant sa plus grande dimension.

En pondération T2, un segment de la zone périphérique était dit suspect en cas d'hyposignal nodulaire, focalisé avec ou sans bombement externe ou disparition capsulaire.

Un segment de la zone de transition était dit suspect en cas de zone mal délimitée de signal intermédiaire à faible par opposition aux nodules d'hyperplasie bien limités à bords nets en hyposignal franc ou hypersignal hétérogène.

En pondération T1 dynamique, un segment de zone périphérique ou de transition était dit suspect en cas de prise de contraste intense, précoce et fugace, nodulaire ou focale, par rapport au parenchyme adjacent.

En séquence de diffusion, un segment était dit suspect en cas de chute de signal focale ou nodulaire sur la cartographie ADC. L'interprétation débutait sur la cartographie ADC avant celle de l'imagerie de diffusion car elle permet de s'affranchir du contraste en T2 avec un contraste entre la zone suspecte et le reste de la glande. Mesure d'ADC : valeurs d'ADC moyen au sein des lésions focales hépatiques

Les cartographies d'ADC ont été automatiquement obtenues à partir du logiciel Functool, en utilisant une station de post traitement (Advantage Workstation VS 2, GE Healthcare).

Les performances de l'IRM ont été recueillies en deux étapes. La première

étape a consisté durant le déroulement de l'examen à l'arrivée de chaque séquence dans un ordre identique selon notre protocole (pT2, diffusion, pT1 Gd) à noter séparément son aspect suspect ou non par un radiologue confirmé et un junior, il a été considéré comme positif au moins deux séquences suspectes dans la même localisation. Dans la seconde étape les résultats anatomopathologiques ont été corrélé aux donnés IRM.

B/ Données histologiques

Pour l'ensemble des patients et afin d'homogénéiser la série, la corrélation a été faite avec les résultats anatomopathologiques des ponctions biopsie. Pour les patients ayant subi une prostatectomie radicale après ponction biopsie positive, une évaluation isolée à partir des pièces opératoires a été réalisée, les paramètres suivants étaient notés :

- le poids et les dimensions de la glande ;
- l'existence ou non de tumeur dans chaque sextant de la glande ;
- la taille et la localisation des foyers tumoraux ;
- le grade de Gleason des principaux foyers tumoraux ;
- l'existence d'une extension extra capsulaire, sa taille et sa localisation ;

Les biopsies ont été réalisées dans notre centre avec un délai médian de 28 jours, par l'urologue en possession de résultats de l'IRM.

Le protocole de biopsie utilisé est classique en sextant avec 4 niveaux (apex, partie moyenne centrale et périphérique, base) et des prélèvements supplémentaires sur la zone de transition et les zones suspectes.

Le nombre de tirs moyen a été de 18 (de 14 à 22). L'étiquetage des prélèvements était fait par l'opérateur avec identification soigneuse de chaque fragment selon sa localisation pour chaque hémiprostata droite et gauche.

C/ CONFRONTATION DIFFUSION-HISTOLOGIE

Nous avons procédé à une comparaison de façon indépendante analysant l'existence ou non d'une lésion suspecte sur l'IRM et les résultats anatomopathologiques sur les biopsies ou la pièce de prostatectomie. Cette confrontation permettant de classer l'IRM de chaque patient en :

- Vrai positif : lésion suspecte en IRM, biopsie positive
- Faux positif : lésion suspecte en IRM, biopsie négative
- Vrai négatif : lésion non suspecte en IRM, biopsie négative
- Faux négatif : lésion non suspecte en IRM, biopsie positive

D/ CONFRONTATION SEQUENCE DIFFUSION VERSUS SEQUENCES T2 ET DYNAMIQUE

Pour un même niveau de coupe, nous avons interprété quatre images simultanément : T2, Diffusion, T1 Dynamique : phase précoce et tardive.

Cette tâche n'est pas simple et nécessite une certaine organisation pour la lecture des images, en s'équipant d'un logiciel de lecture sur notre station de lecture ADW capable d'afficher toutes les séries de façon synchronisée, et d'afficher un pointeur sur toutes les séries en temps réel pour analyser rapidement la sémiologie d'une zone suspecte.

Cette confrontation étant effectuée en évaluant la performance diagnostique (VPP, VPN, Sensibilité, Spécificité) pour deux groupes de nos patients :

- Le premier bras 02 séquences de nos patients : la combinaison des séquences T2 et de perfusion seule (T2+T1DYN)

- En comparaison avec la performance diagnostic chez le deuxième bras
03 séquences : la séquence diffusion lue en complément des séquences
T2 et de perfusion (T2+DIFF+T1DYN),

E/ ANALYSE STATISTIQUE :

Les valeurs prédictives positives, négatives, les sensibilités et les spécificités correspondantes ont été mesurées comme suit : (Fig 16)(93)

		La vérité		
		Atteintes de la maladie	Pas atteintes de la maladie	
Résultat du test	Positif	Vrais positifs (VP) a	Faux positifs (FP) b	$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$
	Négatif	Faux négatifs (FN) c	Vrais négatifs (VN) d	
		Sensibilité	Spécificité	
		$\frac{VP}{VP + FN}$	$\frac{VN}{VN + FP}$	
Ou		$\frac{a}{a + c}$	$\frac{d}{d + b}$	

Fig 16 : tests diagnostiques et de dépistage : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et rapports de vraisemblance (93)

RESULTATS

I. Données générales

1 - Age de nos patients :

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge, fait expliquant le constat d'un pic de recours à l'IRM entre 60 et 70 ans dans notre série avec 16 cas. 2 patients étaient âgés de moins de 60 ans, alors que l'âge moyen était de 64 ans avec des extrêmes allant de 59 à 80 ans (Fig. 17).

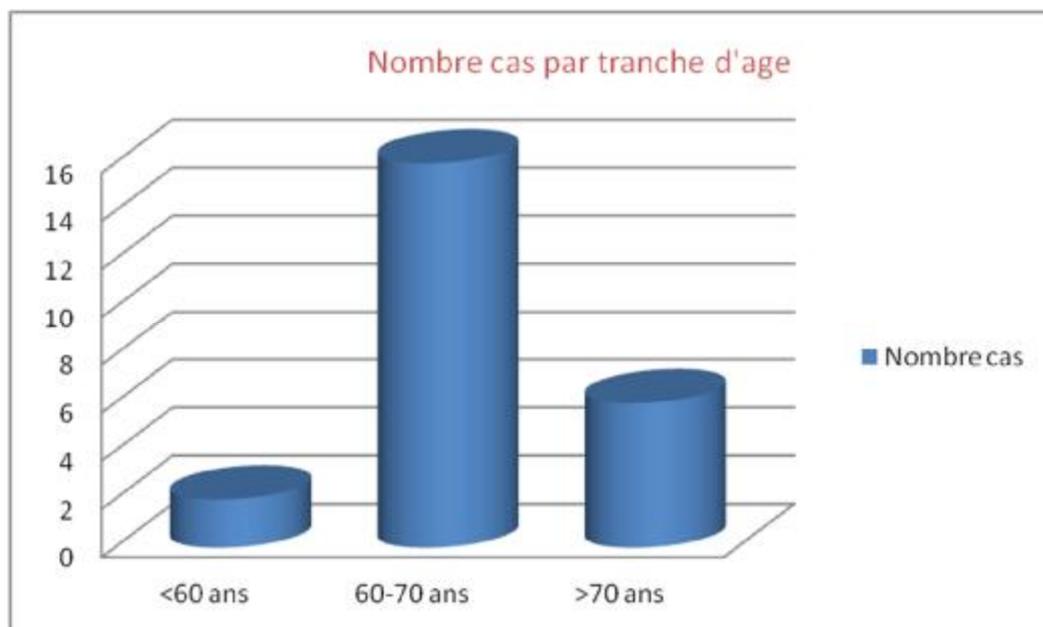


Fig.17 : histogramme à cylindres représentant le nombre de patients porteurs de lésions suspectes par tranches d'âge.

2 - Motifs de consultation :

La dysurie était le maître symptôme induisant une consultation chez nos patientes avec 07 cas (29%). La RAU vient en seconde position chez 05 patientes (21%). L'augmentation de la PSA était la circonstance diagnostique chez 4 patientes. L'association de symptômes et les autres situations cliniques sont moins fréquentes et ont été représentées sur le diagramme suivant (Fig.18).

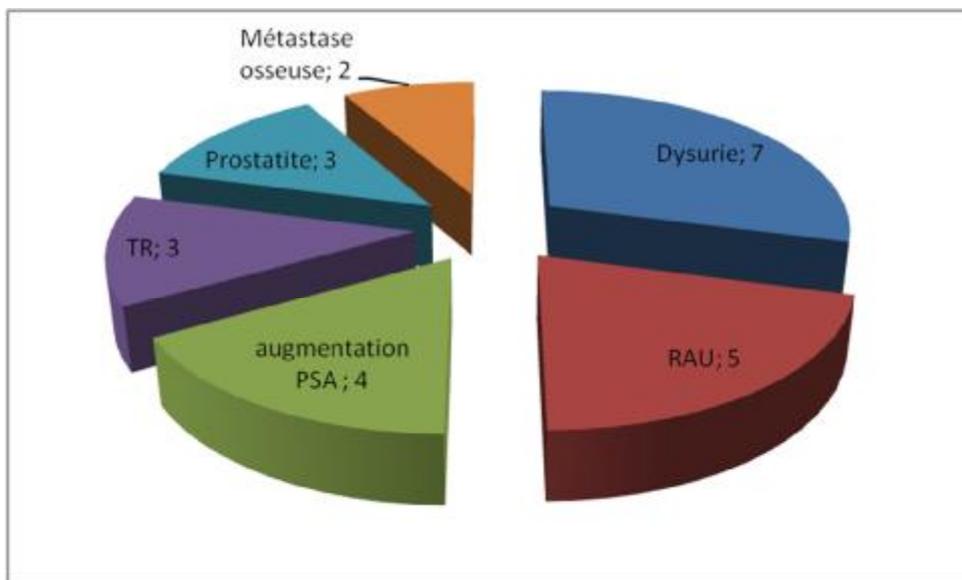


Fig. 18: Graphique à secteurs éclatés illustrant le nombre de cas selon des motifs de consultation.

3 - PSA :

Les formes localisées de cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif à l'aide d'une classification appelée la classification de d'Amico.

Cette classification a établi 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute, c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : un risque faible, intermédiaire et élevé.

Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques biologiques sont :

- le cancer de la prostate localisé à faible risque : Valeur du PSA (ng/ml) : ≤ 10
- le cancer de la prostate à risque intermédiaire : Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20
- le cancer de la prostate localisé à risque élevé : Valeur du PSA (ng/ml) : > 20

La moitié de nos patients (54%) ont un cancer à risque intermédiaire : (Fig 19)

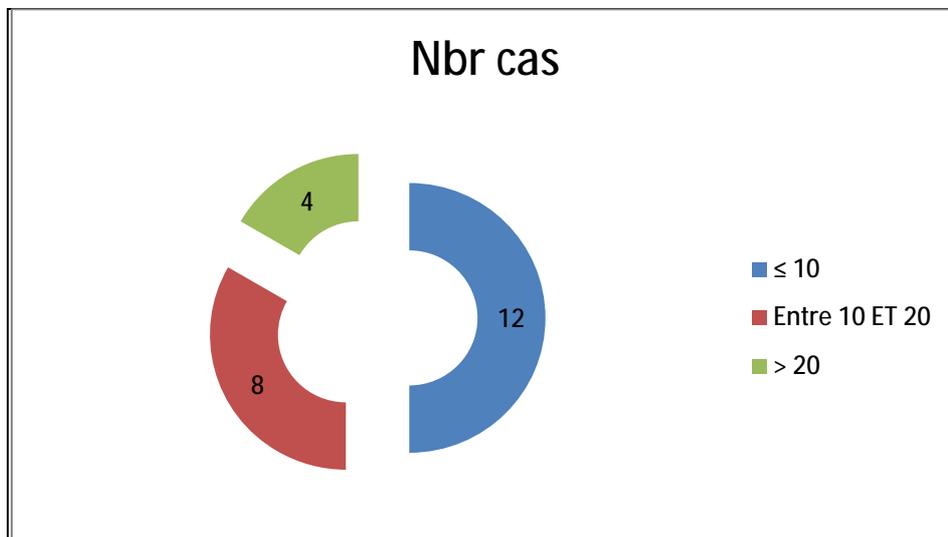
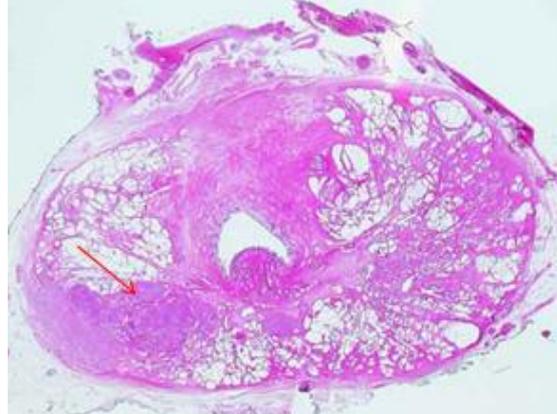
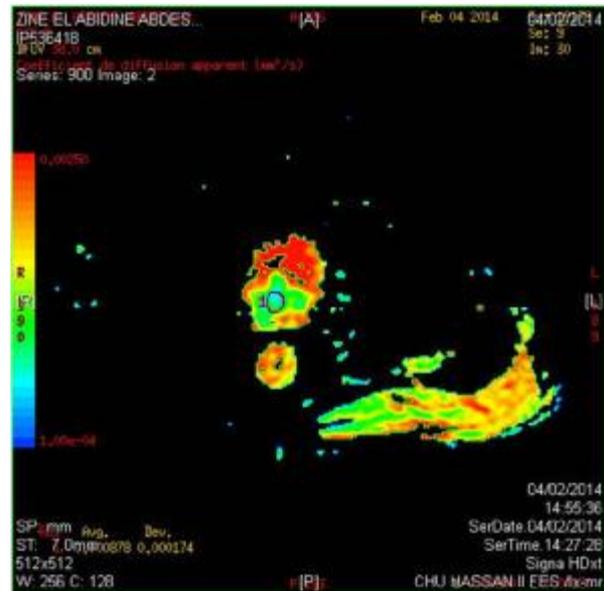
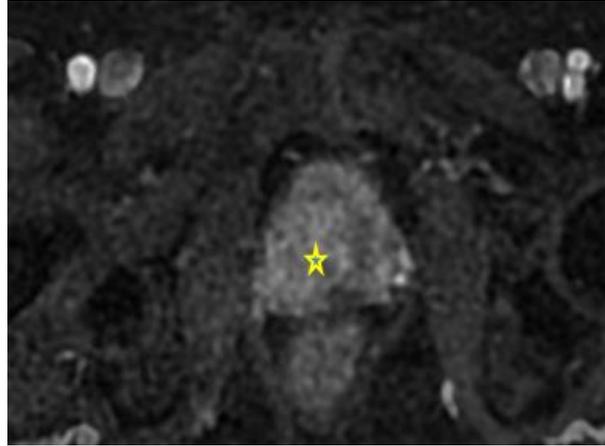
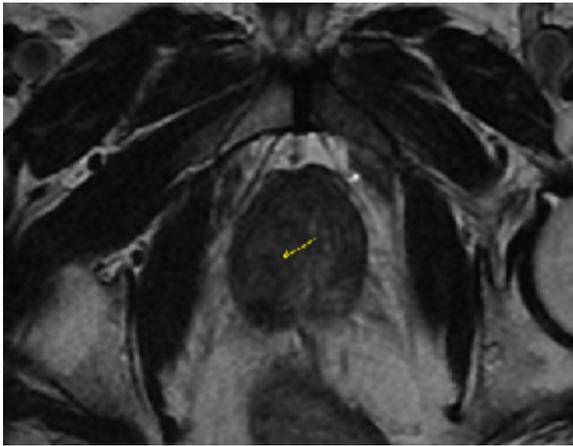


Fig. 19: Graphique en anneau illustrant le nombre de cas selon la valeur PSA

II. Corrélation IRM-histologie :

- Vrai positif : lésion suspecte en IRM, biopsie positive

Sur 17 patients avec une biopsie positif (ADK histologique), l'IRM avait mis en évidence une lésion suspecte pour 12 patients.



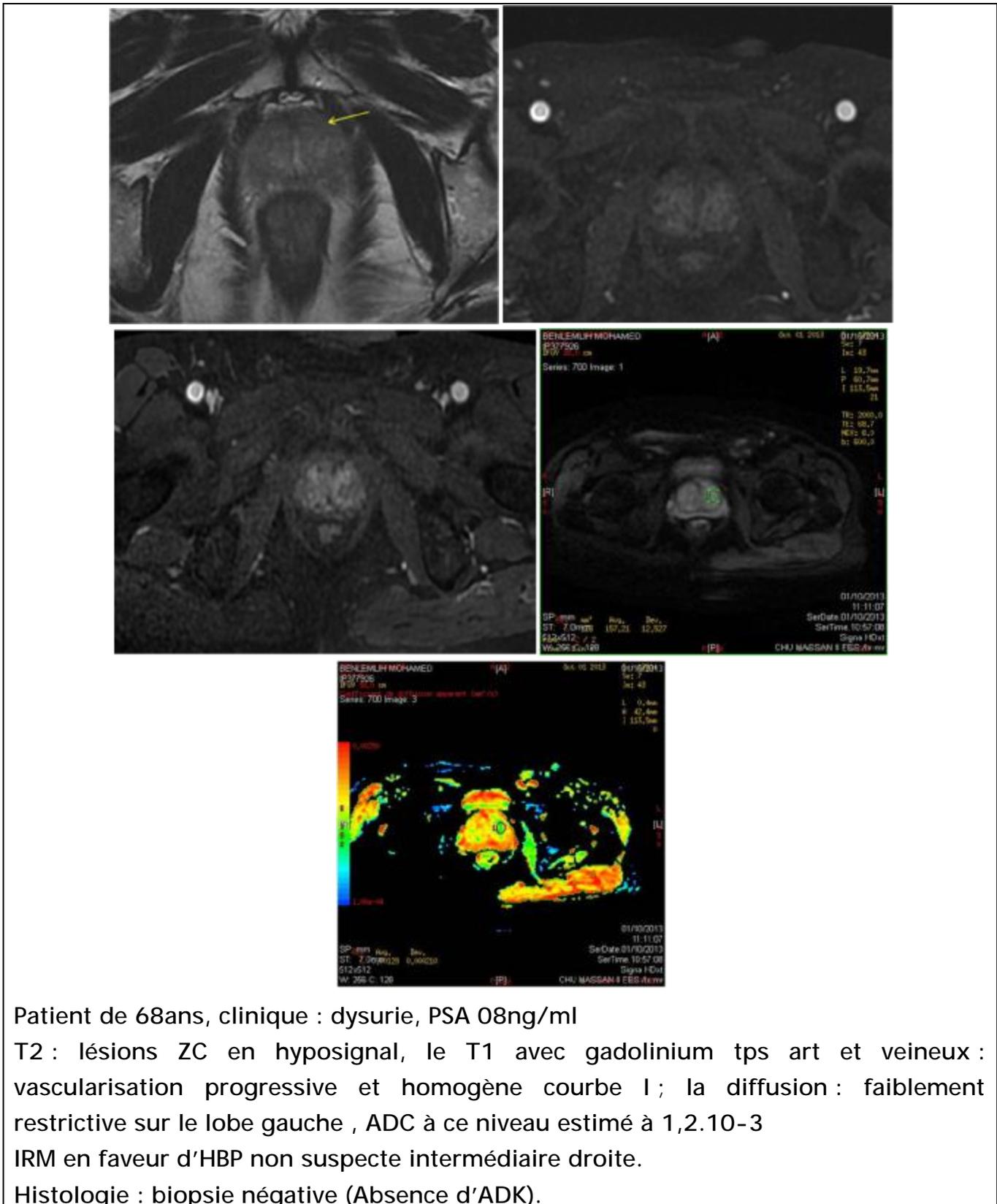
Patient de 69ans, augmentation de la PSA , Toucher Rectal= stade T2 clinique, PSA 10ng/ml

Le T2, le T1 avec gadolinium et la diffusion sont en faveur d'une lésion suspecte au niveau de la zone intermédiaire droite, avec nette baisse de l'ADC à ce niveau (0,8 .10⁻³)

Histologie : adénocarcinome pT2

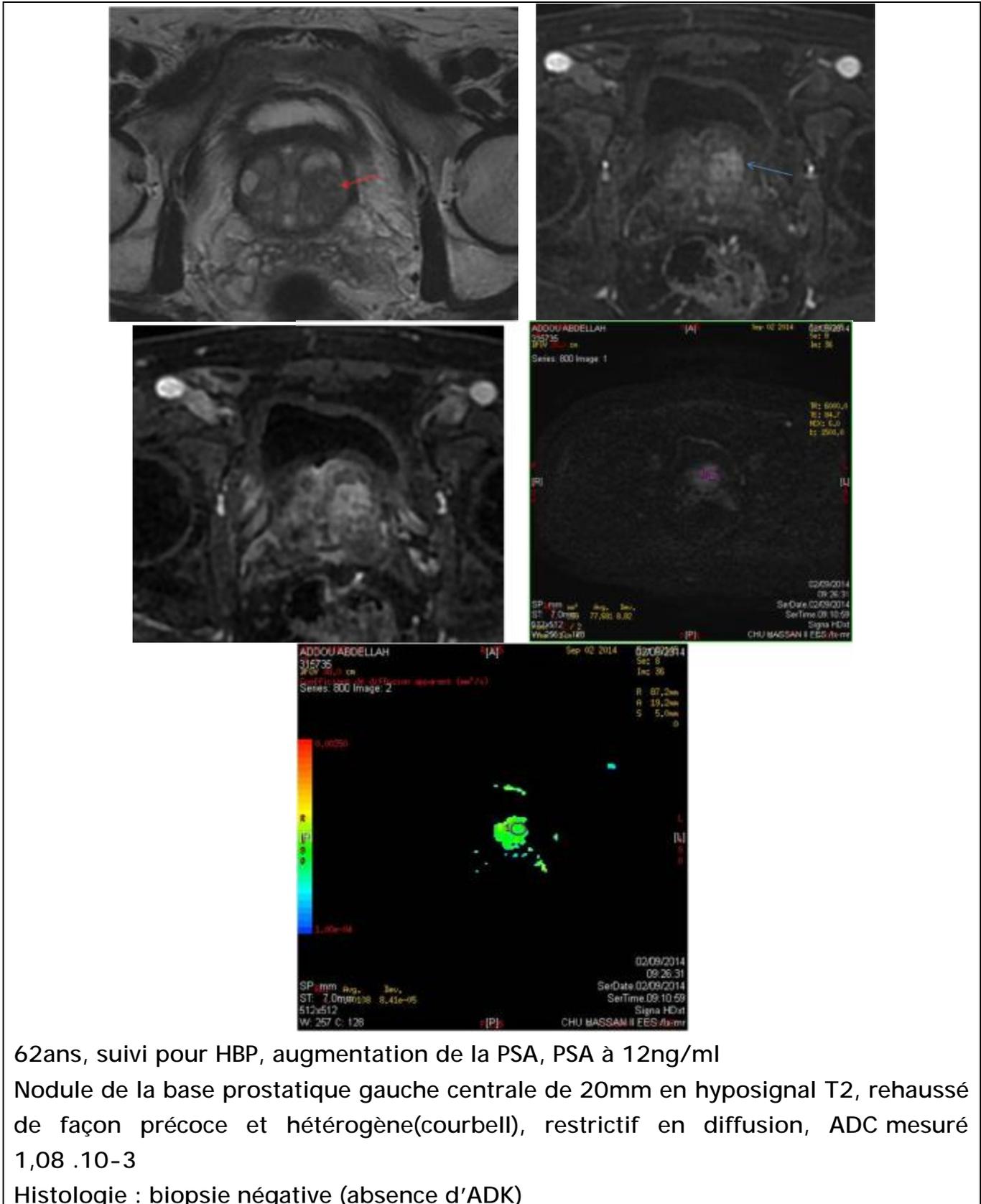
- Vrai négatif : lésion non suspecte en IRM, biopsie négative

Sur 07 patients avec une biopsie négative (absence d'ADK histologique), l'IRM n'avait pas mis en évidence de lésion suspecte pour 04 patients .



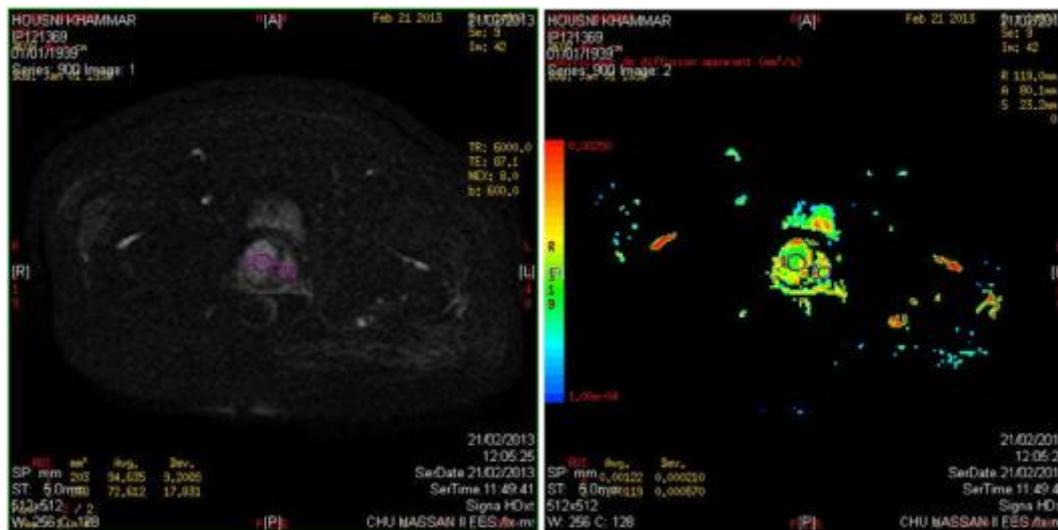
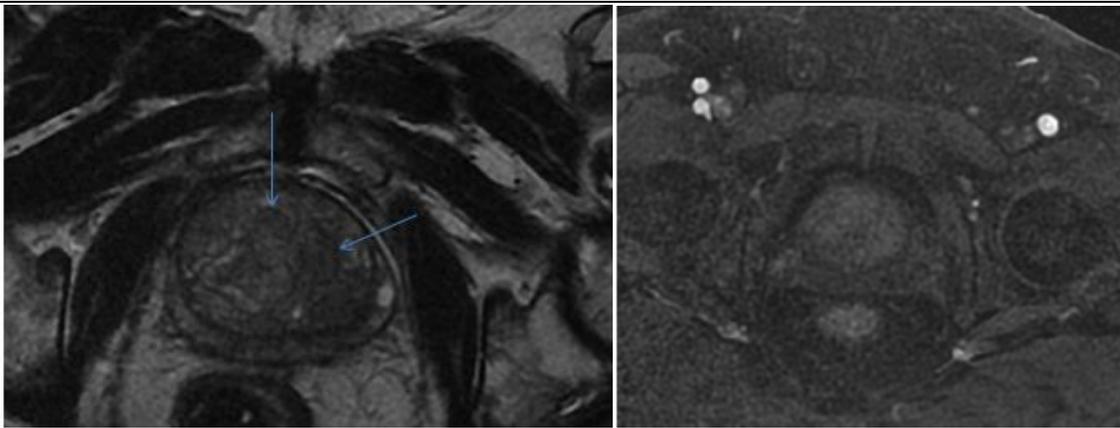
- Faux positif : lésion suspecte en IRM, biopsie négative

Sur 07 patients avec une biopsie négative (absence d'ADK histologique), l'IRM avait mis en évidence une lésion suspecte pour 03 patients .



- Faux négatif : lésion non suspecte en IRM, biopsie positive

Sur 17 patients avec une biopsie positif (ADK histologique), l'IRM n'avait pas mis en évidence de lésion suspecte pour 05 patients .



74ans, HBP, PSA 6ng/ml, 2 biopsie antérieures négatives

Deux nodules de la prostate moyenne ZC lobes gauche et droit, en hyposignal T2, à rehaussement homogène et progressif, discrètement restrictifs, ADC mesuré à : 1,2 et 1,19.10⁻³ ; Histologie : ADK

- Tableau récapitulatif des cas de notre série illustrant les résultats d'interprétation de l'IRM avec et sans séquence diffusion en fonction des données anatomopathologiques :

age	PSA	T2	Diffusion	T1 dynamique	ADC 10-3	Anapath	T2+T1DYN+DIFF	T2+T1DYN
67	14	HYPO	RESTRICTIF	COURBE III	1,07	ADK	vrai posit	vrai posit
59	20	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,1	ADK	vrai posit	FAUXposit
69	12	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,1	ADK	vrai posit	FAUX posit
79	22	HYPO	RESTRICTIF	COURBE II	0,8	ADK	vrai posit	vrai posit
74	15	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,08	biop -	faux posi	faux posi
66	25	HYPO	RESTRICTIF	COURBE II	0,9	ADK	vrai posit	vrai posit
61	10	HYPO	non RESTRICTIF	COURBE I	1,3	biop -	vrai neg	vrai neg
69	17	HYPO	non RESTRICTIF	COURBE I	1,86	ADK	faux neg	faux neg
69	19	HYPO	RESTRICTIF	COURBE II	1,07	ADK	vrai posit	vrai posit
63	30	HYPO	RESTRICTIF	COURBE III	1,2	ADK	faux neg	faux neg
69	12	HYPO	NON RESTRICTIF	COURBE II	0,8	ADK	vrai posit	vrai posit
75	8	HYPO	NON RESTRICTIF	COURBE III	1,08	ADK	vrai posit	vrai posit
61	23	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,4	ADK	faux neg	faux neg
63	13	HYPO	NON RESTRICTIF	COURBE I	1,06	biop -	vrai neg	vrai neg
62	9	HYPO	NON RESTRICTIF	COURBE I	1,6	biop -	vrai neg	vrai neg
68	8	HYPO	NON RESTRICTIF	COURBE III	1,1	biop -	faux posit	faux posit
65	7	HYPO	RESTRICTIF	COURBE II	1,2	ADK	vrai posit	vrai posit
59	10	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,05	ADK	vrai posit	FAUX posit
80	11	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,2	ADK	faux neg	faux neg
74	6	HYPO	NON RESTRICTIF	COURBE III	1	biop -	faux posi	faux posi
69	14	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,2	ADK	faux neg	faux neg
69	16	HYPO	RESTRICTIF	COURBE I	1,02	ADK	vrai posit	FAUX posit
62	12	HYPO	RESTRICTIF	COURBE II	1,2	biop -	faux posi	faux posi
70	19	HYPO	RESTRICTIF	COURBE III	1,09	ADK	vrai posit	vrai posit

- Performance diagnostic chez le bras 03 séquences avec combinaison des séquences T2 ,perfusion et diffusion (T2+T1DYN+ Diffusion) était comme suit:

En prenant les biopsies et la prostatectomie comme référence, nous avons mis en évidence pour le bras 3 séquences (T2+T1DYN+diffusion) une sensibilité à 71%, une spécificité à 43% une VPN à 37% et une VPP à 75%.

III - Corrélation séquence diffusion et séquences T2 et dynamique :

- Performance diagnostic chez le bras 02 séquences avec combinaison des séquences T2 et perfusion seule (T2+T1DYN) : En prenant les biopsies et la prostatectomie comme référence, nous avons mis en évidence pour le bras 2 séquences (T2+T1DYN) une sensibilité à 62%, une spécificité à 30% , une VPN à 37% et une VPP à 50%.
- En comparaison avec la performance diagnostic chez le bras 03 séquences de patients avec combinaison des séquences T2, perfusion et diffusion (T2+T1DYN+diffusion) nous avons conclu aux résultats figurés sur le tableau suivant:

Nous avons mis en évidence une supériorité du bras 3 séquences (T2+T1DYN+diffusion) sur le bras 2 séquences (T2+T1DYN) pour la sensibilité (71% vs 62%). La spécificité est supérieure dans le bras 3 séquences (43% vs 30%) et la VPP (75% vs 50%) .Cependant Il n'y a pas de différence significative pour la VPN entre les paires de séquences .

Performance diagnostique	T2+T1DYNAMIQUE	T2+T1DYNAMIQUE+DIFFUSION
Sensibilité (%)	62	71
Spécificité (%)	30	43
Valeur Prédictive Positive (%)	50	75
Valeur Prédictive Négative (%)	37,5	37,5

3ème PARTIE

DISCUSSION

La pratique aujourd'hui répandue du dosage du PSA à partir de 50 ans chez des patients présentant des troubles urinaires ou même totalement asymptomatiques, détecte des cancers de la prostate localement moins évolués et chez des patients plus jeunes qu'il y a quelques années. Les formes palpables sont moins fréquentes et les lésions correspondent à des lésions plus petites et mieux différenciées (50). Le taux de PSA n'est ni spécifique de cancer de la prostate ni témoin de son agressivité. Parmi les critères d'agressivité, les données histologiques sont essentielles, faisant de la rentabilité des biopsies un enjeu majeur. En cas de négativité, le risque est de laisser progresser un cancer agressif surtout si le dosage de PSA reste élevé voire continue d'augmenter. Le taux de détection par une deuxième série de biopsies est faible, de l'ordre de 21 à 34 % en fonction des critères de sélection des patients et des protocoles plus ou moins agressifs de biopsie (51). Dans ce cadre l'IRM prostatique trouve une place pour repérer une zone suspecte afin d'améliorer le rendement d'une nouvelle série de biopsies écho guidées, en cas de négativité de la ou des précédentes.

L'objectif de cette étude est d'évaluer de façon rétrospective l'apport de l'IRM de diffusion dans le cadre d'une analyse multiparamétrique associant des séquences T2 et T1 dynamique avec injection de contraste pour la détection et la localisation d'un éventuel cancer de la prostate avant la ponction biopsie.

1) Récapitulatif des résultats et comparaison à la littérature :

a. Récapitulatif des résultats

En prenant les biopsies et la prostatectomie comme référence, nous avons mis en évidence une supériorité du bras 3 séquences (T2+T1DYN+diffusion) sur le bras 2 séquences (T2+T1DYN) pour la sensibilité (71% vs 62%). Ces résultats corroborent ceux publiés en IRM 1.5 Tesla (52, 53, 54, 55). La spécificité est supérieure dans le bras 3 séquences (43% vs 30%) et la VPP(75% vs 50%) .Cependant Il n'y a pas de différence significative pour la VPN entre les paires de séquences .

Nous avons donc eu la puissance statistique suffisante pour dégager une supériorité de l'IRM multiparamétrique incluant la diffusion en référence aux biopsies (figure20), comme cela est publié dans la littérature (56, 57, 58, 59, 60).



Figure 20 : Patient de 65 ans, Toucher Rectal= stade T2 clinique, PSA 7,8ng/ml (56,57)

- Le T2 montre un hyposignal à l'apex G
- Le T1 IV montre une prise de contraste au niveau des deux apex mais plus intense à G
- La diffusion lève le doute sur l'apex droit :
 - Diminution de l'ADC à l'apex gauche $0,87 \times 10^{-3}$
 - ADC limite inférieure de la normale à Dt $1,44 \times 10^{-3}$
 - Le cancer est uniquement localisé à l'apex G

b. Comparaison à la littérature :

Nous avons comparé les résultats de notre étude à 2 publications récentes dont le design est proche du notre :

La première étude est celle de C.Roy et all publiée dans le Journal De Radiologie en novembre 2010 (58). La population étudiée est proche de la notre (PSA moyen = 12) et le critère principal est l'évaluation de la séquence de diffusion en IRM. En revanche dans cette étude, les patients bénéficient d'une antenne endorectale. Leur séquence de diffusion utilise un b0 et un b1000 (vs b0 et b1400 dans notre étude). Leur séquence injectée possède une résolution temporelle proche de la notre. En comparaison aux biopsies (111 patients), leur sensibilité est de 80% (71% dans notre étude) leur spécificité de 68% (43% dans notre étude). Nos résultats sont donc globalement similaires aux leurs concernant la sensibilité et inférieurs concernant la spécificité en comparaison aux biopsies .

La deuxième étude est celle de K. Kitajima et all, publiée dans le Journal Of Magnetic Resonance Imaging en 2010 (57). La population étudiée (53 patients) diffère légèrement de la notre puisque leur taux moyen de PSA est plus élevé (14 vs 12 dans notre étude). Comme dans notre étude les patients bénéficient d'une IRM 1.5T sans antenne endorectale. Comme pour l'étude précédente, leur séquence de diffusion utilise un b0 et un b1000. Leur référentiel est uniquement basé sur les biopsies. Leur protocole de biopsies intègre 20 biopsies (12 dans notre étude). La prostate est divisée en 8 secteurs (6 dans notre étude). Leur critère d'évaluation principal est le T2, les paires T2+diffusion et T2+perfusion et l'association des 3 séquences.

La sensibilité du couple T2+perfusion (équivalent de notre bras 2 séquences) est de 77% (62% dans notre étude) et la spécificité de 63% (30% dans notre étude). La sensibilité des 3 séquences est de 81% (71% dans notre étude) et la spécificité

de 56% (43% dans notre étude). Leurs résultats sont donc supérieurs aux nôtres, concernant la sensibilité et la spécificité du couple T2+perfusion et l'association T2+perfusion+diffusion. Les différences sont peut-être à *nuancer compte tenu d'un taux de PSA moyen supérieur au nôtre dans leur étude.*

2) Commentaires sur les résultats obtenus :

a. Puissance statistique

Une première constatation est le nombre faible de patients inclus dans notre étude dû essentiellement au nombre important de patients qui n'ont pas eu de biopsie et n'ont pas été opérés.

Faute d'avoir atteint un bon effectifs de patient avec données histologiques, les tests statistiques ont manqué de puissance. Notre étude a pu mettre en évidence un gain de sensibilité significatif pour l'ajout de la séquence de diffusion au T2 et à la perfusion, mais le faible effectif n'a pas eu la puissance suffisante pour dégager une différence significative de spécificité, VPP ou VPN, comme cela est pourtant publié dans la littérature à 1.5 et 3 T (52, 53, 57 , 54, 55, 61).

Le faible nombre de patients biopsiés et surtout opérés n'a pas permis de dégager suffisamment de lésions de score de Gleason et nous n'avons pas pu effectuer de corrélation satisfaisante de la performance IRM au score de Gleason. Nous n'avons pas pu vérifier l'hypothèse selon laquelle la diffusion permettrait de distinguer les lésions plus agressives comme cela a été démontré dans d'autres études (62,63 ,64) avec notamment l'intérêt potentiel de la mesure quantitative de l' ADC (62).

Parmi les explications aux exclusions on notera un refus par le patient de subir des biopsies ou une intervention, une normalisation du PSA (prostatite), une

alternative à l'opération (surveillance active, radiothérapie ou curiethérapie) ou un délai de réflexion réclamé par le patient. On signalera également qu'en cas d'IRM strictement normale, certains urologues n'ont pas jugé nécessaire de réaliser les biopsies, faisant confiance à l'IRM pour exclure le cancer. Cette attitude, encore prématurée, a vraisemblablement été à l'origine d'une chute statistique de la valeur prédictive négative.

b. Analyse des erreurs

I. En rapport avec l'IRM

1. Limites techniques

Chez certains patients ayant eu des biopsies, nous avons constaté que certaines lésions considérées comme positives en biopsies étaient millimétriques (voire non visibles) sur la pièce de prostatectomie et correspondaient à des microfoyers non significatifs mais à l'origine de faux négatifs de l'IRM.(Figure21)

(62)

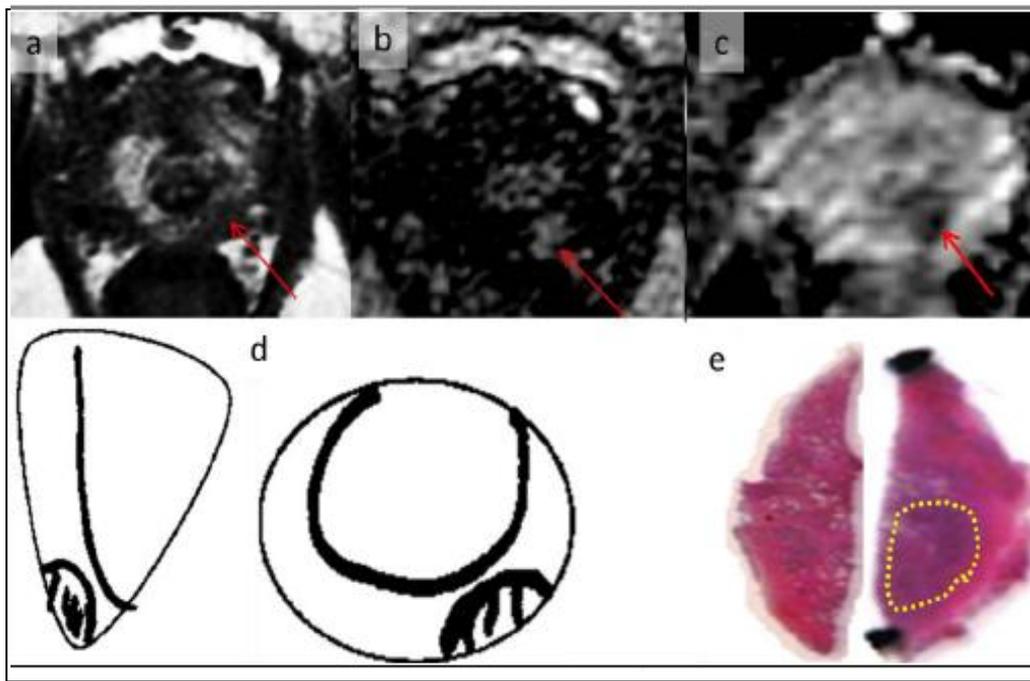


Figure 21 : Patient de 53 ans .Bras 2 séquences. PSA à 10. Pas d'ATCD de biopsies
Volume prostate 36g. ZP 19%. TR suspect à gauche (62)

IRM décrivant une lésion apicale gauche : Hyposignal T2 (a, fleche) et prise de contraste précoce (b, fleche)

Schéma (d) : Lésion retrouvée sur les biopsies (sur la biopsie ciblée) (Gleason 6).

E : prostatectomie retrouvant la lésion unique apicale gauche (pointillés) mais la taille est de 2 mm.

La lésion a été comptée comme négative dans l'analyse par secteur et par lobe car de taille inférieure à 5 mm. La lésion a été considérée comme positive par patient compte tenu du Gleason significatif : 7

Lésion également visible sur séq diffusion (c, fleche)

2. Artefacts

Deux types d'artefacts (cinétiques et susceptibilité magnétique) ont été principalement relevés.

Les artefacts cinétiques :sont de 2 ordres. Ceux dus aux mouvements du patient ont été rares, en revanche ceux dus au péristaltisme digestif et aux mouvements de la prostate plus fréquent

(Fig 22).

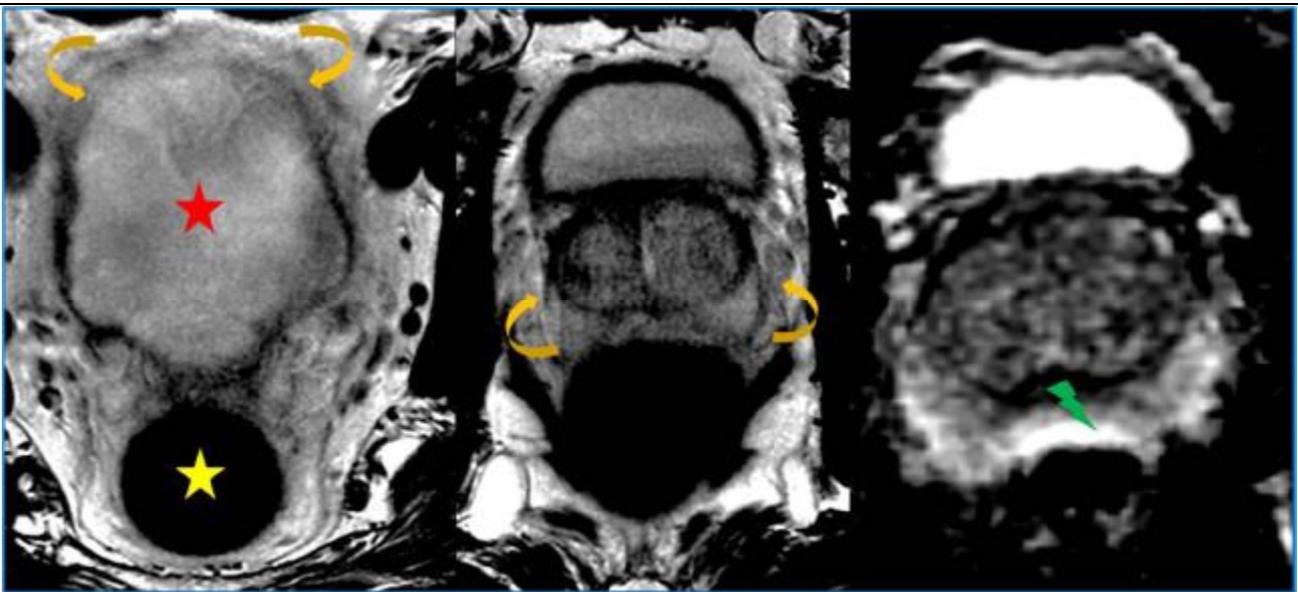


Figure22 : artefacts cinétiques sur la séquence T2 (flèches courbes) et artefacts de susceptibilité magnétiques sur la séquence diffusion (éclair) en raison d'air dans le rectum (étoile) (59)

Les artefacts de susceptibilité magnétique :en regard des interfaces Air/tissu en raison de la proximité anatomique entre la prostate et le rectum ont généré chez certains patients, un décalage de phase, responsable de décalages d'images et d'hypersignaux lors de l'affichage simultané de plusieurs séquences pour comparaison. Cet artefact prédominait sur la séquence de diffusion.

3. Choix de séquences

Afin d'optimiser la résolution temporelle de la séquence dynamique après injection, nous avons choisi une séquence de type TRICKS avec reconstruction du plan de Fourier(Figure23) de type elliptique centrée. Ce gain en résolution temporelle s'est fait au détriment de la résolution spatiale et d'un rapport signal/ bruit parfois faible.

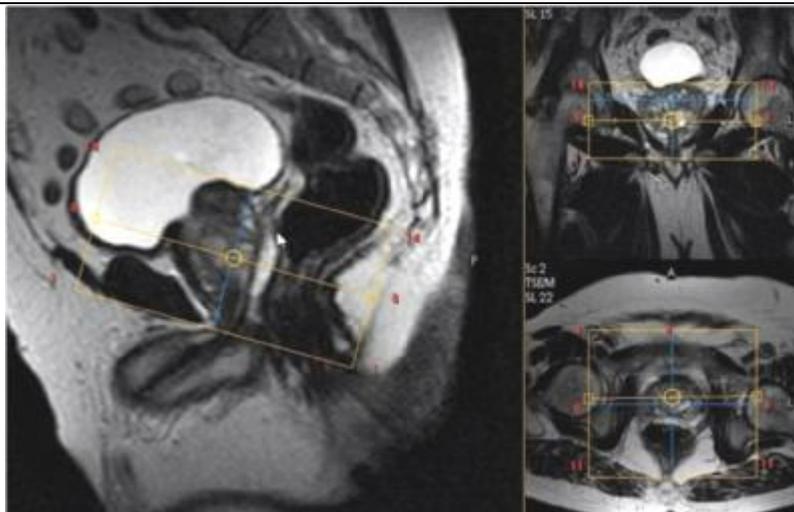


Figure 23: Repérage en T2 rapide sagittal => orientation coupes axiales obliques perpendiculaires à la face postérieure de la prostate => reproductibilité et comparaison au plan anatomopathologique .(71)

Dans notre étude, afin d'en tirer tous les profits, notre protocole d'interprétation intègre une analyse semi quantitative du profil de rehaussement avec l'étude du « wash-in » et « wash out » à notre lecture « visuelle » actuelle(Figure24), comme cela a été récemment suggéré (65).

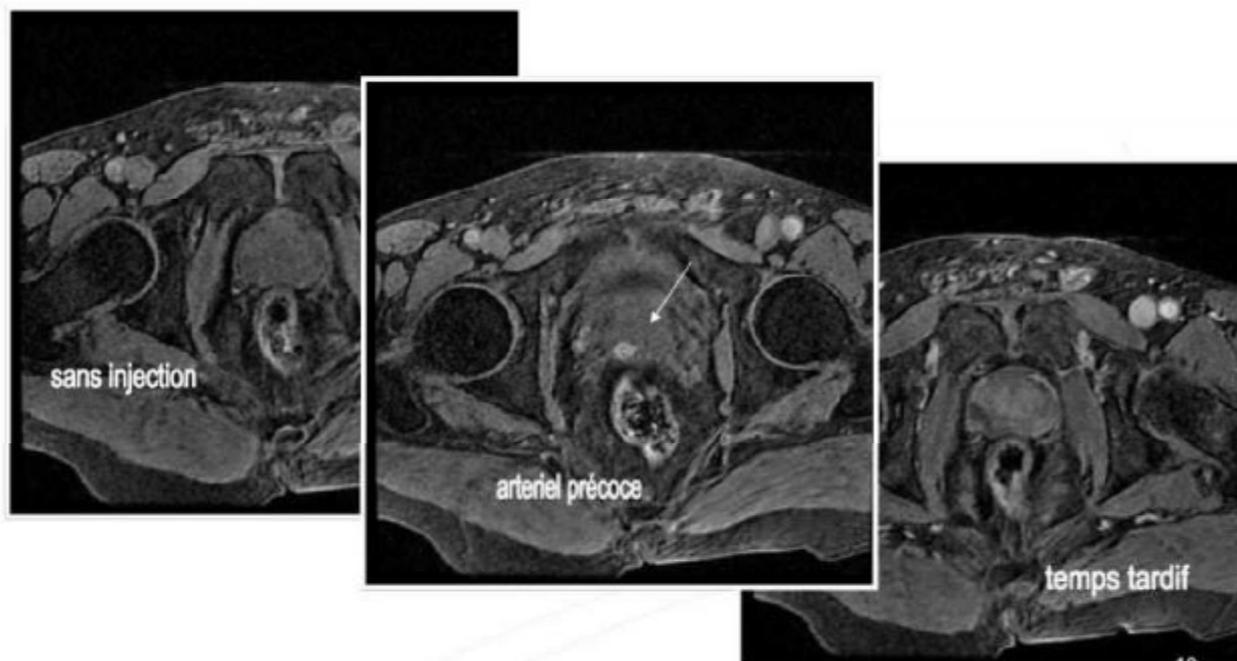


Figure24 : diagnostic visuel : profil de rehaussement avec l'étude du « wash-in » et « wash out »(65)

II. En rapport avec la lecture de l'IRM :

1. Atteinte diffuse : prostatite ? cancer ?:(Figure25)

Dans la zone périphérique, le cancer se détecte en comparaison à la prostate d'apparence « saine ». Si les foyers « nodulaires » d'adénocarcinome sont assez bien identifiés en IRM, une des difficultés réside lorsque l'ensemble de la prostate périphérique présente un signal pathologique. En effet, comme cela a été rapporté, il est difficile en IRM de différencier des foyers de prostatite diffuse d'une atteinte diffuse carcinomateuse (64,50). Lors de la rédaction du compte rendu d'IRM nous avons parfois classé ces lésions en anomalie probablement bénigne, en pensant à tort à de la prostatite et en anomalie suspecte, en pensant à tort à du cancer diffus.

Une solution à ce problème, proposée par certains auteurs, est l'adjonction de spectroscopie (66, 67, 68). En effet, cette technique dispose d'une forte spécificité. Bien que séduisante, l'ajout de cette séquence est responsable d'un rallongement de la durée de l'examen (de 15 minutes environ) ce qui nécessite de reconvoquer le patient pour un examen complémentaire.

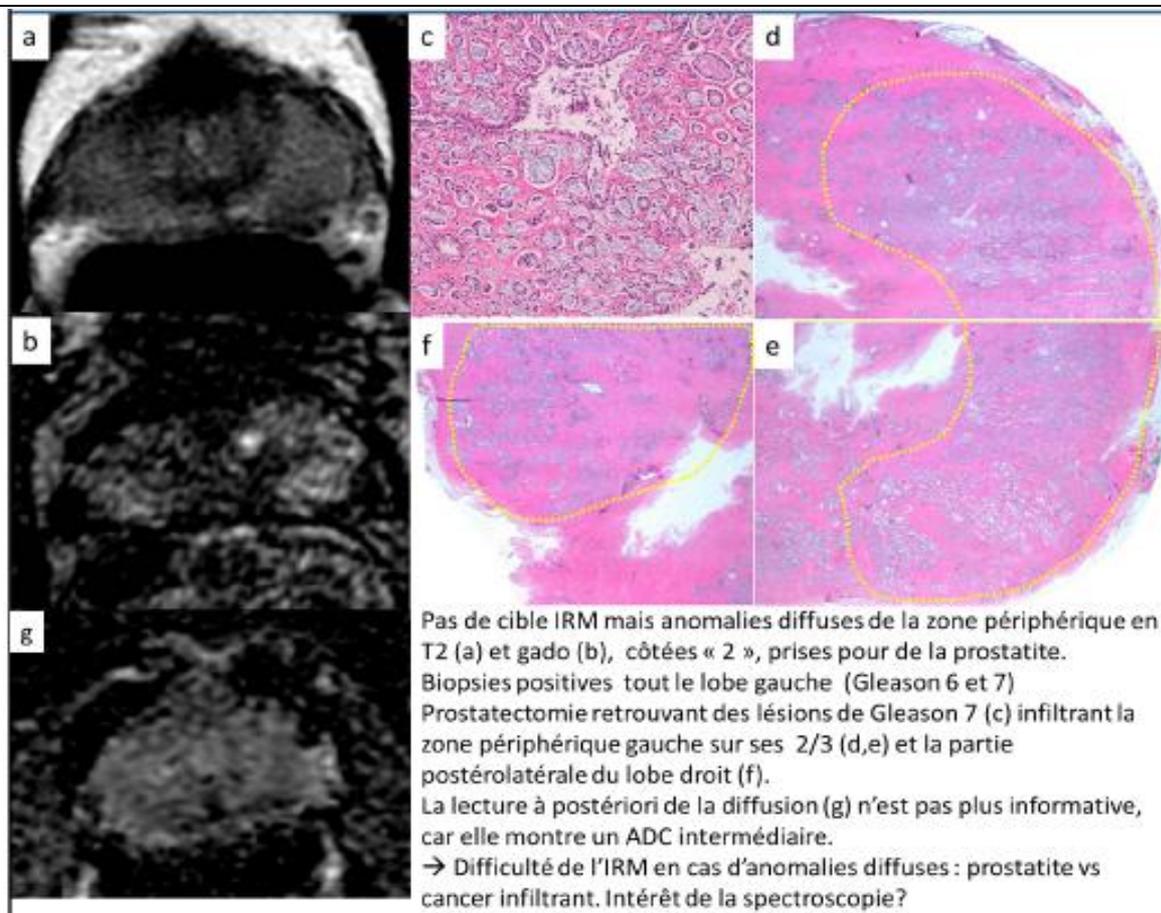


Figure25 :Patient de 56ans. Bras 2 séquences.PSA 4.98 .Pas d'ATCD de biopsies .Volume prostate 45g ZP 38%. TR non suspect (64,50)

2. Volumineux adénome faible pourcentage de zone périphérique :

En cas de volumineux adénome, la prostate périphérique peut être très amincie. La recherche d'une lésion est parfois rendue plus délicate. Bien que ce paramètre n'ait pas fait l'objet d'une évaluation précise, il ne semble pas y avoir eu de différence d'efficacité diagnostique en fonction du volume prostatique. Une publication récente décrit même un intérêt particulier de l'IRM en cas de volumineuse prostate, afin de guider les biopsies en région antérieure (68 ;51).(Figure26)

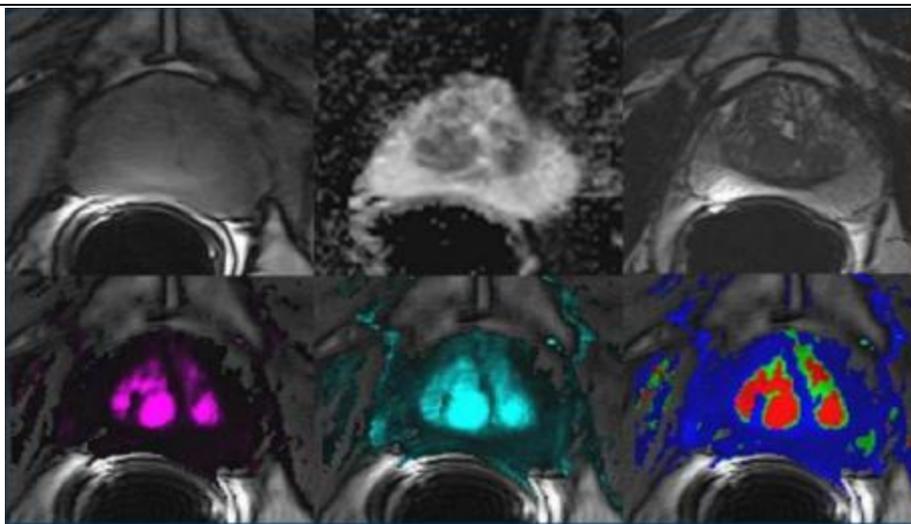


Figure26: Limites de la diffusion dans l'HBP : Profil IRM suspect , Histologie : Nodule HBP stromal(68,51)

3. Choix de la cotation : « Pi-RADS »

Ce point soulève le problème actuel du choix de la cotation de chaque séquence et de la rédaction du compte rendu. Il n'existe encore aucun guide-line formel à ce sujet. Cependant, depuis peu des consensus existent (69) . Un de leurs objectifs est d'établir une échelle de confiance radiologique en 5 « grades » (normal, probablement bénin, indéterminé, probablement malin, malin). Ce « Pi-

RADS » est basé sur une analogie avec la classification ACR Bi-RADS du cancer du sein.(Figure27)

PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System: score similaire à celui utilisé en sénologie (BI-RADS en mammographie) dans lequel un score de 1 à 5 est attribué à chaque lésion selon chaque technique mp-MRI :

- Score 1: très faible risque de cancer cliniquement significatif (<ou=à 3)
- Score 2: faible risque (< ou=à 6)
- Score 3: risque équivoque (<ou =à 9)
- Score 4: risque élevé (<ou =à 12)
- Score 5: risque très élevé (<ou =à 15)

Cancer cliniquement significatif = Gleason $\geq 4+3$ et/ou lésions $\geq 0,5\text{cm}^3$ en volume

CRITERES DE LECTURE D'IRM MULTIPARAMETRIQUE DE PROSTATE :

		SCORE	CRITERES
T2	ZONE PERIPHERIQUE	1	Hypersignal uniforme
		2	Hyposignal linéaire, triangulaire ou géographique mal défini
		3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
		4	Hyposignal discret, homogène, focal/masse limitée à la prostate
		5	Hyposignal focal homogène avec extension extracapsulaire ou de caractère invasif OU effet de masse sur la capsule (bombement) OU large contact (15 mm) avec la capsule
	ZONE DE TRANSITION ET SFM	1	Hypersignal homogène ou contours bien définis OU hétérogène bien limité "chaos organisé"
		2	Zone d'hyposignal plus homogène, restant bien délimitée
		3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
		4	Zone d'hyposignal plus homogène, mal délimitée ; "comme effacée au fusain"
		5	idem 4, mais provenant dans le SFM antérieur ou la corne antérieure de la ZP , habituellement de forme lenticulaire ou en forme de goutte
DIFFUSION	1	ADC et Diffusion normaux	
	2	ADC bas + Hypersignal Diffusion diffus. Pas de lésion focale en dehors des anomalies de forme linéaire, triangulaire ou géométrique	
	3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5	
	4	ADC bas focal MAIS isointense en Diffusion	
	5	ADC bas et hypersignal Diffusion focal/masse	
PERFUSION	1	courbe de type 1 (rehaussement progressif)	
	2	courbe de type 2 (pic, puis plateau)	
	3	courbe de type 3 (pic puis décroissance)	
	+1	lésion focale (seulement si type 2-3)	
	+1	asymétrique OU localisation inhabituelle de la ZT (SFM) (seulement si type 2-3)	

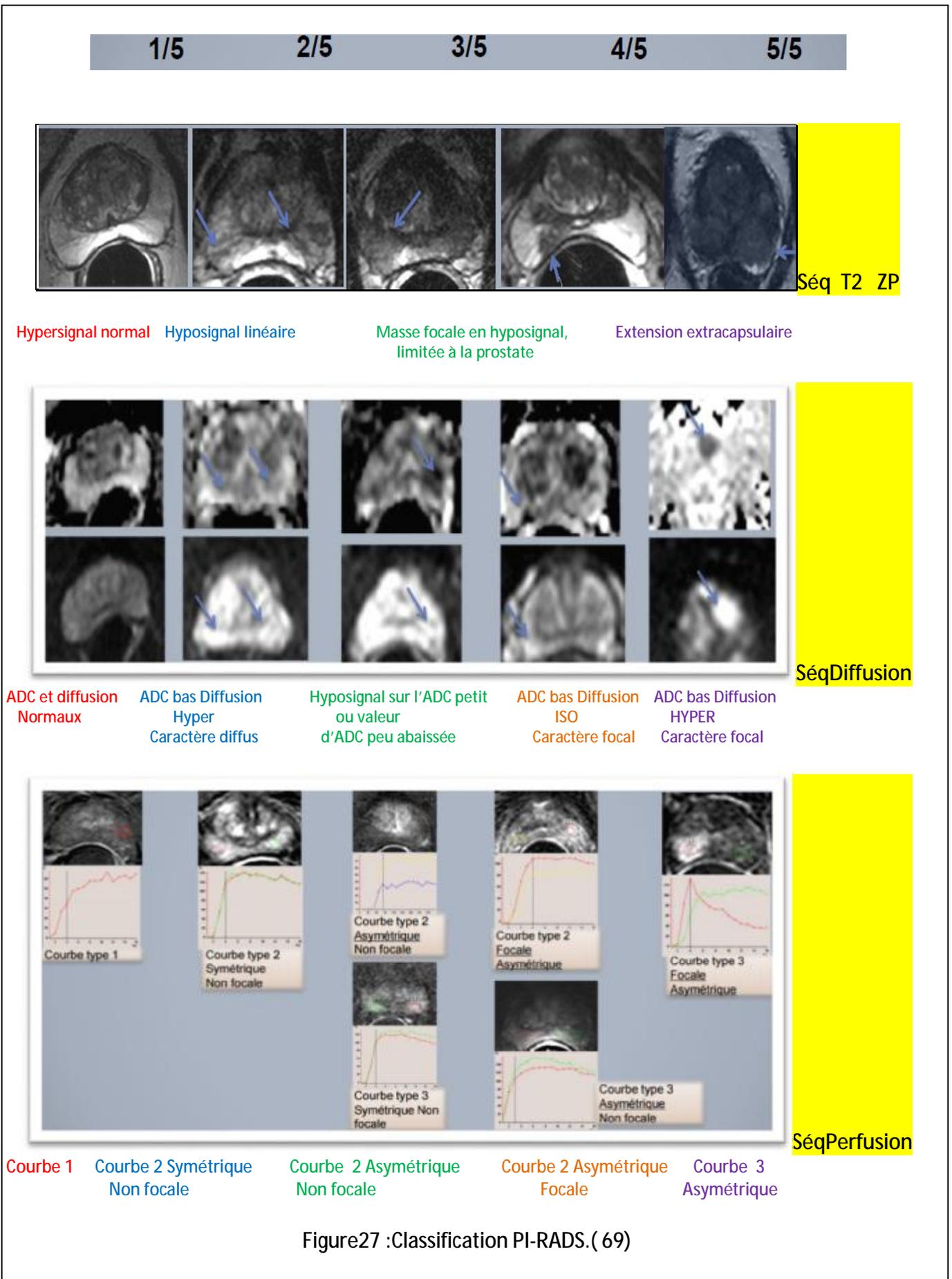


Figure27 :Classification PI-RADS.(69)

4. Certaines localisations pièges à l'origine d'erreurs en IRM :

Dans notre étude la localisation en région périphérique est assez aisée, cependant la localisation dans les régions antérieures ou de la zone transitionnelle est plus difficile. En effet, en zone antérieure la prostate périphérique est mince et il est difficile de visualiser une petite lésion (Figure 28). Concernant la zone transitionnelle, il existe plusieurs pièges : L'adénome comme le cancer sont en hyposignal +/- hétérogène et nodulaires sur le T2. Sur la séquence de perfusion, les 2 lésions se rehaussent habituellement intensément et précocement et il n'est habituellement pas possible de différencier adénome de cancer, les deux présentant une néoangiogénèse (70). Sur la séquence de diffusion, on observe pour les deux une chute de l'ADC mais cette chute est plus marquée en cas de cancer (71,72).

L'identification de cancer dans la zone transitionnelle est donc un vrai challenge et le radiologue devra s'attacher à de petits signes comme un aspect « flou » des limites de l'adénome en T2, un rehaussement asymétrique et surtout une chute plus marquée de l'ADC. Les confrontations anatomopathologiques ont permis aux auteurs de mieux identifier ces pièges et de mieux repérer ces lésions difficiles.

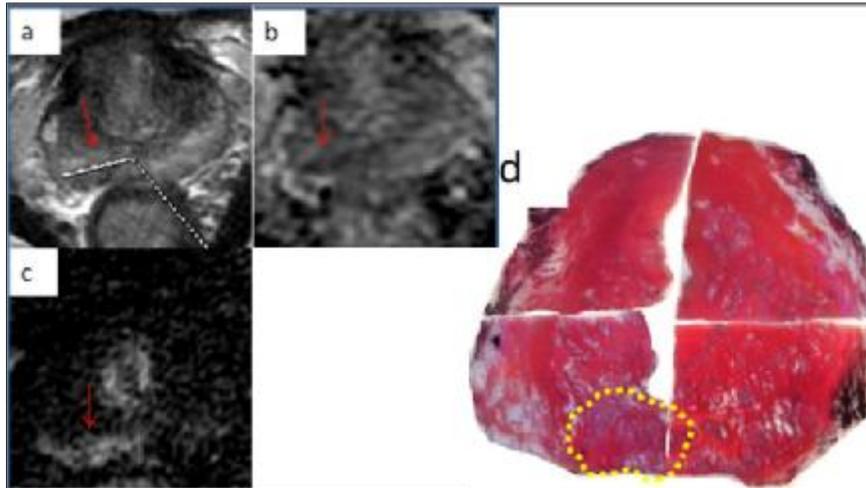


Figure 28: Patient 56ans, Bras 2 séquences.PSA :7.3.Pas d'ATCD de biopsies Volume prostate 27g.ZP :33%. TRsuspect à droite : (70)

IRM identifiant une lésion en base et région moyenne droite :

Hyposignal T2(b,fleche) et prise de contraste intense précoce(c, fleche)

Les biopsies sont positives sur tout le lobe gauche et tout le lobe droit(Gleason7)

La pièce de prostatectomie (d) retrouve une lésion infiltrant tout le lobe droit (gleason7)

(d,pointillés) : sous estimation de la taille par IRM.à gauche, seul l'apex(non représenté), est positif(Gleason7), il existe des microfoyers non significatifs en région moyenne : faux négatif de l'IRM et sur estimation de la taille par biopsies.

NB : rétrospectivement la lésion à droite est visible sur la diffusion (b,flèche)

Ce point soulève l'importance de l'expérience du radiologue. L'acuité de ce dernier dans l'identification des lésions pièges de l'IRM suit une courbe d'apprentissage (learning curve) indispensable, bien décrite par certains auteurs (73), qui nécessite un entraînement aux lésions pièges par la réalisation de confrontations anatomopathologie-imagerie. Dans notre étude, comme dans la majorité des publications, la séquence de diffusion nous a semblé la plus discriminante dans l'identification de ces lésions. En effet, la relecture à distance de la séquence de diffusion chez des patient ayant été randomisé dans le bras 2 séquences a permis d'identifier avec plus de facilité des lésions méconnues lors de la lecture initiale.

III. En rapport avec les biopsies :

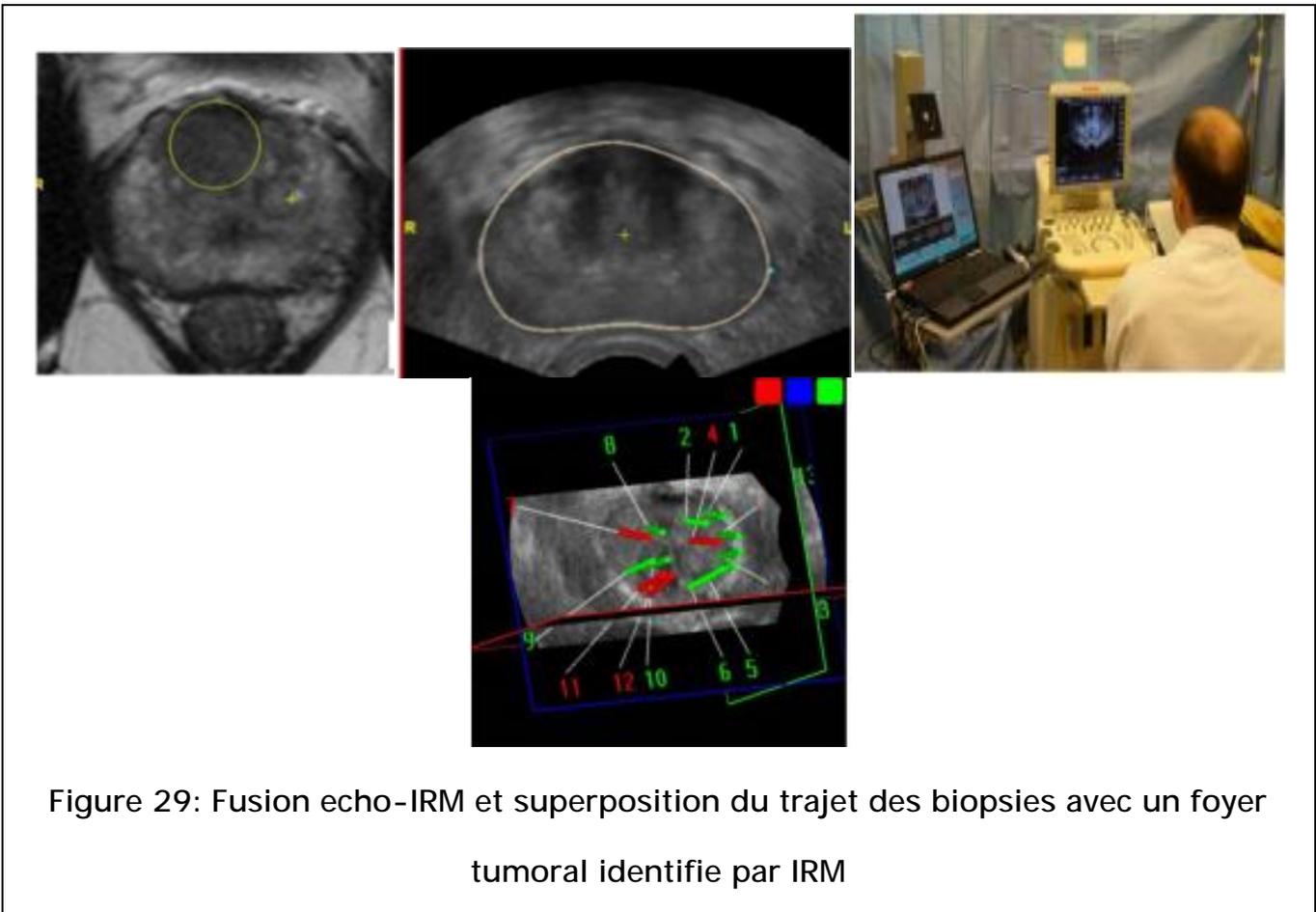
L'étude a révélé certaines limites des biopsies : parmi les patients non opérés (presque tous négatifs en biopsie), les urologues ont utilisé des formats divers de compte rendu de Drill biopsie. Si la plupart du temps leur compréhension a été aisée, dans d'autres cas, la localisation des biopsies dans la prostate a été hasardeuse.

Cette inhomogénéité dans la pratique des biopsies est probablement à l'origine d'un biais lorsque les biopsies ont été prises comme référentiel. Une solution pour diminuer ce biais est de se référer plus rigoureusement aux guides de bonnes pratiques établis (74, 75).

Plusieurs patients avaient des ATCD de biopsies négatives par le passé. La réalisation de biopsies ciblées dans ce genre de cas augmente le rendement des biopsies, comme cela a été récemment rappelé (76,77,78).

Une solution à ces limites est de réaliser des biopsies sous guidage IRM, comme cela est déjà pratiqué dans certains centres (60). Une autre alternative est la réalisation de biopsie sous contrôle échographique à l'aide d'un logiciel de

fusion d'image IRM-échographie avec système de repérage GPS (79, 80).(Figure29)



Ces deux nouvelles approches de biopsies ciblées assistées sont séduisantes et les auteurs réalisant ce type de gestes rapportent une hausse de rendement des biopsies et une meilleure appréciation du score de Gleason. Ceci est notamment valable pour les zones difficiles comme la région antérieure (76), les patients ayant eu des séries de biopsies négatives (60) ou en cas de prostates volumineuses. En outre, ce type de biopsies permet une réduction de la morbidité en proposant des biopsies moins nombreuses et surtout en évitant les biopsies de saturation, invasives. Malheureusement, nous ne disposons pas de matériel adapté à ce genre de prélèvement. De plus, il s'agit d'une procédure assez chronophage.

3) Place actuelle et perspectives de l'IRM multiparamétrique (IRMmp) dans la prise en charge du cancer prostatique

a. Applications cliniques de l'IRMmp dans le diagnostic du cancer prostatique :

L'intégration de l'IRM dans la prise en charge diagnostique du cancer prostatique semble gagner du terrain. L'approche multiparamétrique de l'IRM combine des séquences de diffusion, d'injection de contraste dynamique, auxquelles certaines équipes ajoutent des données de spectroscopie, avec les séquences T2 plus conventionnelles. Cette combinaison a résulté en un taux d'efficacité accru pour la détection de cancer cliniquement significatif, qui peut être comparé aux résultats établis pour la mammographie dans le dépistage du *cancer du sein* (81). Cependant, comme toute nouvelle technique, ses applications cliniques restent le sujet de légitimes controverses. Nous allons donc résumer dans les paragraphes suivants les cas où l'IRM peut avoir un rôle en améliorant le diagnostic et la prise en charge du cancer prostatique.

b. IRMmp en réponse à une première série de biopsies négative :

Pour de nombreuses raisons, la prise en charge diagnostique classique du cancer de prostate est sub-optimale, car elle se base sur le dosage du PSA pour sélectionner les groupes « à risque », malgré sa faible valeur prédictive et de son manque de spécificité. La conséquence est que le nombre d'hommes susceptibles de subir des biopsies est probablement plus élevé que nécessaire. Lorsqu'elles sont réalisées, les biopsies ont un certain taux d'échec, entre les zones ne pouvant pas être atteintes par une simple méthode

« à l'aveugle » et celles hors de portée, comme la région antérieure et

l'apex, qui sont soit sous échantillonnées, soit jamais échantillonnées. Le résultat de cette stratégie diagnostique est que de nombreux hommes sont faussement rassurés. En utilisant l'IRM pour évaluer le statut de risque des hommes aux antécédents de biopsies négatives, les biopsies peuvent être ciblées sur les lésions visibles en IRM (82). Quand cette stratégie est utilisée, un diagnostic de cancer est établi chez presque 2/3 (59%) des hommes ayant eu 2 séries ou plus de biopsies négatives par le passé (83). De plus, ainsi utilisée, l'IRM multiparamétrique peut aider au diagnostic de tumeurs antérieures (84), pour des hommes chez qui aurait été proposé de manière inappropriée une surveillance du PSA en raison d'une maladie non diagnostiquée.

c. IRMmp à l'essai pour trier les hommes à risque :

En introduisant l'IRM plus tôt dans la prise en charge diagnostique dans les populations d'hommes à risque (ex. avant les biopsies), on se conformerait aux pratiques adoptées par les cliniciens pour traiter les autres cancers, en étudiant l'organe par imagerie avant de considérer une biopsie. Par exemple, le tri mammographique des femmes à risque de cancer du sein est basé sur la classification BI-RADS (score entre 0 et 5), *établissant* la probabilité de présence d'un cancer. Pour celles dont le résultat est équivoque (score 3), un suivi à court terme est recommandé, tandis qu'une biopsie est recommandée lorsque le score est ≥ 4 . Les biopsies sont dirigées en regard des lésions suspectes en mammographie. Il serait possible pour la communauté d'uro-oncologie d'adopter une approche similaire, en *réalisant des biopsies moins nombreuses et plus rentables* (ex. guidées par l'image) dans les cas d'IRM positive, de réaliser une surveillance de PSA ou des biopsies standardisées classiques en cas d'IRM équivoque, et de confier la surveillance au médecin généraliste en cas de

résultat négatif. Cette stratégie permettrait de diminuer le risque de méconnaître un cancer qui peut représenter jusqu'à 30% des personnes bénéficiant de biopsies standardisées (85). Un autre intérêt de réaliser l'IRM avant la biopsie serait de *s'affranchir des artefacts hémorragiques* qui rendent souvent l'interprétation des images impossible.

Un des enjeux de l'IRM dans la stratégie diagnostique du cancer prostatique est que les résultats semblent bien corrélés avec l'agressivité de la tumeur. L'IRM multiparamétrique a une faible sensibilité pour les grades faibles, les tumeurs de faible volume (63,64) et pourrait ainsi négliger les lésions non significatives en conservant une bonne valeur prédictive négative pour les lésions significatives (86). Si ces données sont confirmées, cette application pourrait *faire chuter de manière significative le taux de sur-diagnostic* que l'on rencontre avec la stratégie actuelle de dépistage.

d. IRMmp, une aide dans les stratégies « de préservation tissulaire » :

Environ un tiers des patients adressés en surveillance active ont une augmentation de l'agressivité des lésions diagnostiquées lors de séries successives de biopsies (87,88). Dans certains cas ces changements sont en rapport avec une véritable progression. Cependant, dans les autres cas, cela reflète l'inadéquation de la technique d'échantillonnage des biopsies pour représenter une information représentative du statut pathologique d'un patient. En alternative, puisque l'IRM peut détecter, localiser et caractériser efficacement les tumeurs, elle permet un monitoring en observant les modifications de la lésion au fil du temps. Il est prouvé que l'IRM peut être un outil de surveillance précis pour la progression du cancer, chez les hommes dirigés vers une surveillance active (89).

Une localisation précise des lésions conduit aussi à la possibilité de traitements « focaux » avec épargne tissulaire et à des thérapeutiques ciblées. L'IRM multiparamétrique « temps réel » utilisée pour diriger un traitement focal par laser est en cours d'évaluation dans des essais de phase I/II (90). L'imagerie est également l'outil de choix pour le suivi post opératoire de ces thérapeutiques ciblées, puisqu'il n'y a pas aujourd'hui de consensus sur la prise en charge cas de récurrence biochimique après traitement local (91).

e. Etudes futures :

Si la communauté d'uro-radiologie s'accorde sur le potentiel futur que représentera l'IRM multiparamétrique dans la prise en charge diagnostique du cancer prostatique, les actuelles différences de protocoles techniques, d'interprétation et de rédaction de compte rendu des IRM, rendent la comparaison des études difficile. Ce point est actuellement un obstacle pour une adoption efficace de cette technique. Cependant, on note des signes de changement. Des consensus existent maintenant concernant les exigences minimales et optimales pour réaliser une IRM multiparamétrique (69) et des guides de bonnes pratiques cliniques sont à présent en production (European Society of Urogenital Radiology 2011).

Une fois acceptés, les protocoles standardisés de réalisation technique et de compte rendus IRM nécessiteront une validation au cours d'études prospectives qui évalueront la capacité de l'IRM multiparamétrique pour détecter, localiser et caractériser le cancer prostatique en comparaison aux référentiels standards(Figure30). Une telle étude est sur le point de démarrer au Royaume Uni (clinicaltrials.gov NCT01292291).

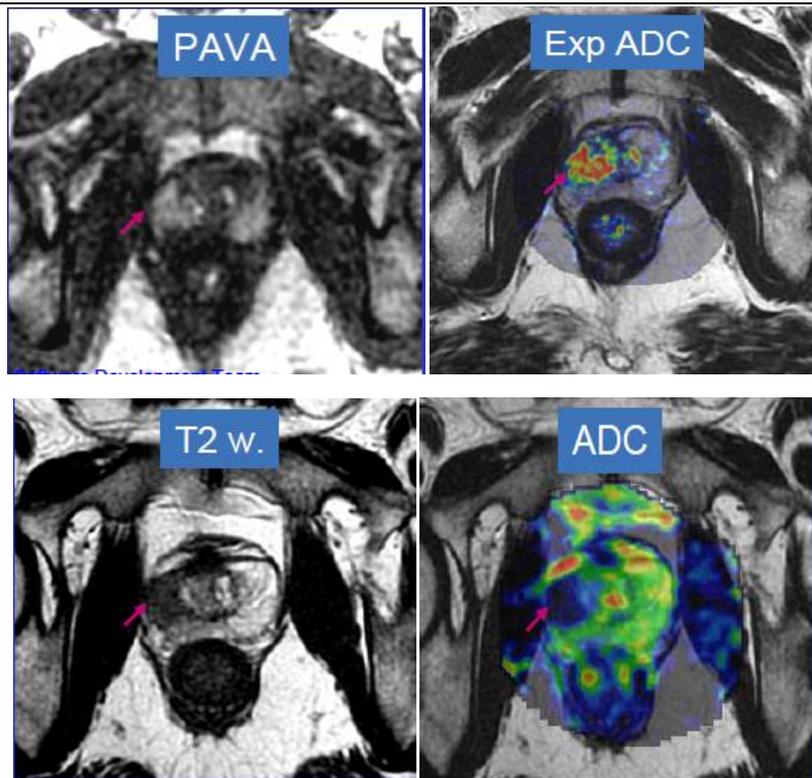


Figure30 : Perspectives d'avenir , fusion d'images :

- Obtenir une imagerie fusionnée anatomique et fonctionnelle corrigeant la distorsion de la séquence de diffusion.
- Développement de ce logiciel « AW Registration (WIP) » par l'équipe AW Software Development Team (GE, BUC)

Au total, l'approche multiparamétrique de l'IRM dans la démarche diagnostique du cancer prostatique doit comprendre la séquence de diffusion. Les consensus et guides de bonnes pratiques vont, pour la première fois, permettre une harmonisation dans la réalisation et l'interprétation, ce qui jusqu'ici fait défaut. La communauté urologique a un important rôle à jouer pour guider cette adoption.

MESSAGES A RETENIR

- L'association IRM dynamique/IRM de diffusion procure le meilleur rapport sensibilité/spécificité pour localiser un cancer de prostate non détecté par les biopsies.
- L'IRM multiparamétrique de la prostate est un examen indispensable pour le diagnostic, l'évaluation préopératoire et la planification thérapeutique du cancer de la prostate.
- Cet examen peut détecter avec précision les foyers de cancer dans la glande afin de proposer la prise en charge la plus adaptée, diminuer les risques de sur-traitement, mais aussi ne plus méconnaître certaines lésions agressives ou de topographie inhabituelle mettant en jeu le pronostic.
- L'IRM multiparamétrique est un examen accessible et facile à réaliser avec une antenne pelvienne en haute résolution.
- Cet examen doit comporter des séquences T2 morphologiques, de diffusion et de perfusion.
- Sa valeur prédictive négative d'un cancer significatif (> 0,5 cc) est excellente, confortant les urologues qui souhaitent opter pour une surveillance active des microfoyers.
- Il permet la réalisation de biopsies dirigées sur les lésions, en particulier antérieures, que les schémas traditionnels ne peuvent échantillonner ou sous évaluent.
- Il est recommandé de décrire les lésions de façon standardisée (localisation selon 27 zones ; score « Likert-like » de 1 à 5).

CONCLUSION

Ce travail s'appuie sur les résultats d'une étude rétrospective menée dans notre service, dont l'objectif est d'évaluer la séquence de diffusion en IRM 1,5 tesla, dans la détection et la localisation du carcinome prostatique. 24 cas ont été inclus, permettant actuellement d'obtenir une corrélation sur biopsie.

Les analyses statistiques ont été menées de façon comparative entre IRM et anatomopathologie. Les comparaisons ont été effectuées par deux groupes de séquence IRM (T2, perfusion et diffusion), et (T2, perfusion) de façon couplée.

Les résultats confirment la supériorité diagnostique de la séquence de diffusion pour la détection et la localisation des foyers de cancer prostatique, surtout en association avec les autres séquences. La séquence de perfusion se caractérise par une bonne spécificité. Ces résultats corroborent ceux publiés récemment à 1,5 Tesla dans la littérature.

L'IRM prostatique multiparamétrique incluant la séquence de diffusion à 3 Tesla est sur le point de devenir incontournable dans la prise en charge diagnostique du cancer prostatique, notamment après une première série de biopsies négatives, en guidant les biopsies et en triant les patients à risque. Elle ouvre la perspective de thérapies ciblées. Une meilleure harmonisation dans la réalisation et l'interprétation de cette technique est encore nécessaire pour permettre son adoption. Les communautés de radiologie et d'urologie ont un rôle important à jouer dans ce but.

BIBLIOGRAPHIE

1. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology*. 2010;254:47-66.
2. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243:148-57.
3. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Update on nephrogenic systemic fibrosis. *Magnreson Imaging Clin N Am*. 2008;16:551-60.
4. Stehling MK, Charnley RM, Blamire AM, Ordidge RJ, Coxon R, Gibbs P, et al. Ultrafast magnetic resonance scanning of the liver with echo-planar imaging. *Br J Radiol*. 1990;63:4307.
5. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1999;210:617-23.
6. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neuroscie* 2003;4:469-80.
7. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1622-35.
8. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR Imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
- 9 . Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-92.
- 10 . Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-7.
11. Hoa D, Micheau A, Gahide G, Le Bars E, Taourel P. L'IRM pas à pas. Montpellier : Edition Sauramps médical, 2008. p.211-227.
- 12 . Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol* 2012;22(3):703—9.
13. Rosenkrantz AB, Kong X, Niver BE, Berkman DS, Melamed J, Babb JS, et al. Prostate cancer: comparison of tumor visibility on trace diffusion weighted images and the apparent diffusion coefficient map. *AJR Am J Roentgenol [Comparative Study]* 2011;196(1):123—9.

14. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011;21(1):188—96.
- 15 . Freedland SJ, Presti JC, Jr., Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F et al. Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the SEARCH database. *J Urol* 2003;169: 2129-35.
- 16 . Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-9.
- 17 . Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-92.
- 18 . Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, Kuroiwa K, Drobnjak M, Eastham J, et al. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:62-9.
- 19 . Cornud F. Imagerie de contraste de la prostate. In: Cornud F, editor. Imagerie de la prostate. Paris: Sauramps Médical; 2004.
- 20 . Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, Marechal JM, Gelet A, Bissery A, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009;19(3):770—8.
- 21 . Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009;74(5):1094—9.
- 22 . Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182—8.
- 23 . Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238(2):597—603.

24. Shukla-Dave A, Hricak H, Akin O, Yu C, Zakian KL, Udo K, et al. Preoperative nomograms incorporating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prediction of insignificant prostate cancer. *BJU Int* 2011.
25. Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound. MRI and PET/computed tomography *Curr Opin Urol* 2009;19(2):168—76.
26. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(4):197—206.
27. Boccon-Gibod LM, de Longchamps NB, Toublanc M, Boccon-Gibod LA, Ravery V. Prostate saturation biopsy in the reevaluation of microfocal prostate cancer. *J Urol* 2006;176:961-3; discussion 963-4. 28. Ravery V, Schmid HP, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma? *Cancer* 1996; 78(5):1079-84.
29. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 MM or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):370-2.
30. Cornud F, Rebillard X, Villers A, Peyromaure M, Soulie M, Sous-Comite de Prostate du C. [Place of contrast imaging in prostate cancer detection]. *Prog Urol* 2006;16(3):275-80.
31. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology* 2008;248(2):531-9.
32. Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol* 2009;19(2):168-76.
33. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3T: a study of pharmacokinetic parameters. *Am J Roentgenol* 2007;189(4):W192—201, doi:10.2214/AJR.06.1329.

- 34 . Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJF, Jager GJ, van Leenders GJLH, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;229(1):248—54.
- 35 . Girouin N, Mege-Lechevallier F, Tonina Senes A, Bissery A, Rabilloud M, Marechal JM, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable ? *Eur Radiol* 2007;17(6):1498—509.
- 36 . Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2432—7.
- 37 . Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):223—32.
- 38 . Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol* 2000;55(2):99—109.
- 39 . Turnbull LW, Buckley DL, Turnbull LS, Liney GP, Knowles AJ. Differentiation of prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation between dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 1999;9(2):311—6.
- 40 . Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis — correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(1):108—13.
- 41 . Servois V, Chauveinc L, El Khoury C, Lantoine A, Ollivier L, Flam T, et al. CT and MR image fusion using two different methods after prostate brachytherapy: impact on post-implant dosimetric assessment. *Cancer Radiother* 2003;7(1):9—16.
- 42 . Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics* 2007;27(1):63—75 (discussion 75—7).

- 43 . Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, Shukla-Dave A, Kleinman S, Muruganandham M, et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at H MR spectroscopic imaging — initial results. *Radiology* 2003;229(1):241—7.
- 44 . Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen H-N, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234(3):804—14.
- 45 . Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzel R, Kuhn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65—70.
- 46 . Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *EurUrol [Practice Guideline]* 2011;59(1):61—71.
- 47 . Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal templateguided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):71—7.
- 48 . Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, 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;183(2):520—7.
- 49 . Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(4):197—206.
- 50 . Service de Radiologie B, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex.
- 51 . Service Urologie, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex.
- 52 . Chen YJ, Pu YS, Chueh SC, Shun CT, Chu WC, Tseng WY. Diffusion MRI predicts transrectal ultrasound biopsy results in prostate cancer detection. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(2):356-63.

53. Li C, Chen M, Li S, Zhao X, Zhang C, Liu M, et al. Diffusion tensor imaging of prostate at 3.0 Tesla. *Acta Radiol* 2011.
54. Yoshizako T, Wada A, Hayashi T, Uchida K, Sumura M, Uchida N, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta Radiol* 2008;49(10):1207-13.
55. 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* 2008;27(1):132-9.
56. Kozlowski P, Chang SD, Meng R, Madler B, Bell R, Jones EC, et al. Combined prostate diffusion tensor imaging and dynamic contrast enhanced MRI at 3T-- quantitative correlation with biopsy. *Magn Reson Imaging* 2010;28(5):621-8.
57. Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, Yoshida K, Suganuma N, Sugimura K. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(3):625-31.58.
58. Roy C, Pasquali R, Matau A, Bazille G, Lang H. [The role of diffusion 3-Tesla MRI in detecting prostate cancer before needle biopsy: multiparametric study of 111 patients]. *J Radiol* 2010;91(11 Pt 1):1121-8.
59. Delongchamps NB, Beuvon F, Eiss D, Flam T, Muradyan N, Zerbib M, et al. Multiparametric MRI is helpful to predict tumor focality, stage, and size in patients diagnosed with unilateral low-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011.
60. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2011.
61. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2007;61(2):297-302.
62. Xu J, Humphrey PA, Kibel AS, Snyder AZ, Narra VR, Ackerman JJ, et al. Magnetic resonance diffusion characteristics of histologically defined prostate cancer in humans. *Magn Reson Med* 2009;61(4):842-50.

63. 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;259(3):775-84.
64. Shimizu T, Nishie A, Ro T, Tajima T, Yamaguchi A, Kono S, et al. Prostate cancer detection: the value of performing an MRI before a biopsy. *Acta Radiol* 2009;50(9):1080-8.
65. Isebaert S, De Keyzer F, Haustermans K, Lerut E, Roskams T, Roebben I, et al. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *Eur J Radiol* 2011.
66. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008;18(1):71-7.
67. Franiel T. [Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate - Technique and Clinical Applications.]. *Rofo* 2011;183(7):607-617.
68. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Inurrigarro G, et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings. *Radiology* 2008;246(2):480-8.
69. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59(4):477-94.
70. Padhani AR, Harvey CJ, Cosgrove DO. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(12):596-607.
71. Kim CK, Park BK, Han JJ, Kang TW, Lee HM. Diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T for differentiation of malignant and benign tissue in transition and peripheral zones: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(3):449-54.
72. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005;21(3):258-62.

73. Latchamsetty KC, Borden LS, Jr., Porter CR, Lacrampe M, Vaughan M, Lin E, et al. Experience improves staging accuracy of endorectal magnetic resonance imaging in prostate cancer: what is the learning curve? *Can J Urol* 2007;14(1):3429-34.
74. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. *Prog Urol* 2010;20 Suppl 4:S217-51.
75. Ouzzane A, Coloby P, Mignard JP, Allegre JP, Soulie M, Rebillard X, et al. [Recommendations for best practice for prostate biopsy]. *Prog Urol* 2011;21(1):18-28.
76. 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.
77. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011.
78. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2009;105(9):1231-6.
79. Singh AK, Kruecker J, Xu S, Glossop N, Guion P, Ullman K, et al. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int* 2008;101(7):841-5.
80. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA, Jr., Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy Improves Cancer Detection Following Transrectal Ultrasound Biopsy and Correlates With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Urol* 2011.
81. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(6):962-77.
82. Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, et al. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 2011;259(1):162-72.

83. Hambroek T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, 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;183(2):520-7.
84. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2009;105(9):1231-6.
85. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180(5):1964-7; discussion 1967-8.
86. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2432-7.
87. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, Cooperberg MR, Shinohara K, Perez N, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2795-800.
88. 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* 2010;28(1):126-31.
89. Morgan VA, Riches SF, Thomas K, Vanas N, Parker C, Giles S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring prostate cancer progression in patients managed by active surveillance. *Br J Radiol* 2011;84(997):31-7.
90. Raz O, Haider MA, Davidson SR, Lindner U, Hlasny E, Weersink R, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58(1):173-7.
91. Kirkham AP, Emberton M, Hoh IM, Illing RO, Freeman AA, Allen C. MR imaging of prostate after treatment with high-intensity focused ultrasound. *Radiology* 2008;246(3):833-44.
92. McNeal J.E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res* 1984;145:27-53
93. http://www.med.uottawa.ca/sim/data/Sensitivity_f.htm