



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Année 2017

Thèse N° 287

Détection par IRM multiparamétrique 3T des récidives locales du cancer de prostate après radiothérapie : peut-on se passer de l'imagerie dynamique ?

Thèse présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et soutenue
publiquement le **09 octobre 2017** pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine

Par

Florian Alonzo (usage Alonzo-Lacroix)

Née le 04 septembre 1989 à Bron

Jury :

Monsieur le Professeur Olivier ROUVIERE - Président du jury

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Xavier MARTIN

Monsieur le Professeur Olivier CHAPET

Monsieur le Professeur Sébastien CROUZET

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD–LYON1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités –Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités –Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie

Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités –Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie

Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rylin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités –Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeures Universités – Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie

Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

**Maîtres de Conférence –Praticiens Hospitaliers
Hors classe**

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

**Maîtres de Conférence –Praticiens Hospitaliers
Première classe**

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreyse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences–Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Olivier ROUVIERE

J'ai été très sensible à la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce travail. Je vous remercie pour vos précieux conseils, le temps et la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve. Merci pour votre soutien tout au long de la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma grande estime.

À Monsieur le Professeur Xavier MARTIN

Avec votre grande expérience dans la prise en charge du cancer prostatique, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Olivier CHAPET

Référent dans le traitement par radiothérapie des lésions cancéreuses, merci de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur Sébastien CROUZET

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail avec vos grandes compétences dans ce domaine.

A toutes les personnes qui ont également participé à cette étude : le Docteur Flavie Bratan, Madame Christelle Melo De Lima, le Docteur Thierry Vitry et le Docteur Albert Gelet.

A tous les services hospitaliers qui m'ont accueilli pendant mon internat et notamment feu le pavillon P où tout ce travail a commencé ! En souvenir du pavillon P mais pas uniquement, un remerciement chaleureux au Dr Thomas Sanzalone pour les connaissances que tu m'as transmises et que tu continues de me transmettre durant ce dernier semestre. Un grand merci à l'hôpital de Valence et à Steak de Thon pour cette fin d'internat en beauté.

A mes parents pour m'avoir appris le goût du travail et l'envie de prendre soin des autres.

A mes grands frères pour m'avoir montré l'exemple.

A toute ma famille et notamment à mes grands-parents qui m'ont apporté beaucoup d'amour.

A mes amis avec qui j'ai cheminé durant ces (quelques) années d'études médicales, je vous dois beaucoup : Grégoire, Michel, Joris, Alexandre, Benoît, Aurélio, Pierre-François... et tous les autres.

Une pensée particulièrement émue à Maxime que je n'oublierai jamais.

A mes amis de longue date: Jean-Eloi, Guillaume, Claudine et Juliette.

A mes amis plus récents mais qui comptent beaucoup: Charlo, Delgado, Marco, les Couks.

A ma belle-famille qui m'a accueilli avec beaucoup d'affection.

A ma femme, pour le soutien, la douceur et l'amour que tu m'accordes au quotidien. Pour tous les moments de joie que nous avons partagés durant ce parcours médical.

Table des matières

1) Liste des abréviations	p.13
2) Introduction	p14
a. Généralités sur le cancer de prostate	p15
b. Prise en charge thérapeutique initiale	p16
c. Récidive après radiothérapie	p19
i. Bilan initial d'une récidive biologique	p19
ii. Traitement de rattrapage de la récidive locale	p21
d. Bilan IRM du cancer prostatique	p24
i. Imagerie d'une tumeur native	p24
ii. Particularités de l'IRM des récidives après radiothérapie	p26
e. Notre étude lyonnaise sur l'IRM dans la récidive locale après radiothérapie	p29
3) Article scientifique: « Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? »	p30
a. Introduction	p31
b. Materials and methods	p32
c. Results	p34
d. Discussion	p39
4) Conclusions	p43
5) Bibliographie	p45
6) Annexe	p54

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADC: apparent diffusion coefficient
AUC: area under the curve
CI: confidence Interval
DCE: dynamic contrast-enhanced
DW: diffusion-weighted
EBRT: external-beam radiation therapy
FOV: field of view
HIFU: high intensity focused ultrasound
HR: hazard ratio
IQR: interquartile range
LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone
mpMRI: multiparametric magnetic resonance imaging
PIRADS: prostate Imaging reporting and data system
PPA: pelvic phased-array
PSA: prostate specific antigen
PSMA: prostate specific membrane antigen
RECIST: response evaluation criteria in solid tumors
ROC: receiver operating characteristic
TE: temps d'écho
TR: temps de répétition

INTRODUCTION

I) Généralités sur le cancer de prostate

Le cancer de prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France, il représente entre 50 000 et 60 000 nouveaux cas par an (53 917 en 2011). Malgré une mortalité en constante baisse il reste la troisième cause de décès par cancer avec environ 9000 décès par an [1]. Les deux facteurs de risques identifiés sont les antécédents familiaux de néoplasie prostatique et l'origine afro-antillaise. Le dépistage par toucher rectal et dosage du PSA sanguin n'est pas recommandé en dépistage de masse mais reste proposé en dépistage individuel notamment chez les patients présentant des facteurs de risque avec une espérance de vie supérieure à 10 ans [1]. Chez un patient asymptomatique, un dosage du PSA supérieur à 4 ng/ml ou bien un toucher rectal suspect entraînent généralement la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées. Le cancer de prostate peut également se révéler par divers symptômes : troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, hématurie en cas de cancer localement avancé ; altération de l'état général, œdème des membres inférieurs sur compression veineuse par des adénopathies pelviennes, douleurs osseuses voire signes de compression médullaire en cas de cancer métastatique.

En cas de symptômes évocateurs, de toucher rectal suspect ou bien d'une élévation du PSA supérieure à 4 ng/ml (en dehors d'un épisode de prostatite), on réalise une série de biopsies échoguidées par voie transrectale. Après lavage rectal et sous antibioprofylaxie, 12 prélèvements sont réalisés soit 2 par secteurs (apex, partie moyenne, bases droite et gauche). L'étude histologique des prélèvements apporte le diagnostic positif de cancer et également des facteurs permettant d'évaluer son agressivité (score de Gleason, nombre de biopsies positives, longueur d'envahissement des biopsies, présence ou non d'un envahissement capsulaire). Afin d'orienter la prise en charge, une classification du risque lié au cancer a été établie, il s'agit de la classification d'Amico avec 3 groupes de patients [2] :

- Risque faible : PSA < 10 ng/mL et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA de 10 à 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- Risque élevé : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.

Concernant le bilan d'imagerie initial de ce cancer, l'échographie sert uniquement à guider les biopsies et ne présente pas d'intérêt diagnostique. Une IRM prostatique peut être réalisée pour guider les biopsies après une première série de prélèvement négative, afin de

rechercher notamment une lésion antérieure au sein de la corne antérieure de la zone périphérique ou bien au sein de la zone de transition. L'utilisation de l'IRM avant biopsie reste controversée et n'est pas recommandée de manière consensuelle à l'heure actuelle [2-3]. Les lésions focales décelées en IRM feront l'objet de biopsies ciblées en plus des biopsies systématiques. En cas de biopsies positives, l'IRM prostatique est indiquée pour les cancers à risques intermédiaires ou élevés afin de préciser le siège de la tumeur, son volume et de rechercher un franchissement capsulaire, une extension locale avec notamment une étude attentive des vésicules séminales. Par ailleurs, une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases et un scanner abdomino-pelvien ou thoraco-abdomino-pelvien à la recherche de lésions secondaires principalement ganglionnaires seront également réalisés en cas de symptomatologie évocatrice ou bien de cancer à risque intermédiaire ou élevé. La place du Pet-scanner à la Choline reste à préciser, il est discuté en cas de tumeur à haut risque [1-2].

II) Prise en charge thérapeutique initiale

Pour les cancers localisés les options thérapeutiques sont multiples, la première étant la surveillance active qui peut être proposée pour des patients présentant un cancer à faible risque. La majorité de ces cancers ne présente quasiment pas de risque d'évolution, notamment métastatique, et sont caractérisés de non cliniquement significatifs. Le but de cette approche est d'éviter la morbidité liée aux traitements radicaux tout en gardant la possibilité de traiter activement le cancer dès les premiers signes suspects de progression de la maladie. La population doit être rigoureusement sélectionnée et suivie, une surveillance active peut-être proposée pour des cancers Gleason 6 de bon pronostic (faible volume de cancer sur les biopsies, et faible densité de PSA, <0,15 ng/ml/ml pour certains auteurs) [4]. Dans l'étude de Tossian et al [5], 1298 patients ont été inclus selon des critères stricts de bon pronostic tumoral : lésion Gleason 6, au maximum 2 biopsies envahies sur moins de 50% du prélèvement, densité de PSA < 0,15 ng/ml/ml. Les résultats étaient excellents avec un taux de décès par cancer à 15 ans de 0.5%. Dans l'étude de Klotz et al [6], 993 patients ont été inclus selon des critères plus larges avec des tumeurs de risque faible à intermédiaire, notamment une population de patients porteurs d'une tumeur Gleason 7 (3+4). La survie spécifique à 15 ans était moins bonne avec un taux de décès par cancer de 5.7%, la majorité des évolutions

métastatiques étant retrouvée pour les lésions Gleason 7. Un foyer de cancer Gleason 6 de faible risque reste toutefois un marqueur de risque de lésion de plus haut grade, la surveillance doit donc être régulière et approfondie. Il n'existe pas de recommandation consensuelles sur le rythme des examens, par exemple le Dr Laurence Klotz propose un examen clinique avec toucher rectal annuel, un dosage du PSA tous les 6 mois, des biopsies de confirmation la première année, une IRM et/ou des biopsies à 2 et 5 ans puis tous les 3 à 5 ans [4]. L'IRM multiparamétrique occupe dans ce cadre-ci une place grandissante en raison de sa très bonne sensibilité et valeur prédictive négative dans la détection des tumeurs de haut grade avec un volume > 0,5 ml [7].

Pour une tumeur localisée, lorsqu'un traitement invasif est décidé, trois principales alternatives sont disponibles : la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe et la curiethérapie. La prostatectomie radicale consiste en l'ablation de la glande prostatique et des vésicules séminales, une suture uréthro-vésicale sera ensuite réalisée. Ce geste se pratique en chirurgie ouverte ou en coelioscopie et peut-être assisté par robot. La chirurgie assistée par robot a montré une diminution du temps d'hospitalisation et des pertes sanguines mais pas d'amélioration fonctionnelle ou oncologique à court terme [8]. Pour les tumeurs à faible risque, un curage ganglionnaire pelvien ne sera pas obligatoire car le risque d'envahissement est faible (< 5%). En revanche il sera recommandé pour les tumeurs à risque intermédiaire présentant un risque d'envahissement ganglionnaire supérieur à 5 % selon un nomogramme préopératoire et les tumeurs à risque élevé [9]. Un traitement adjuvant par radiothérapie sera indiqué en cas de tumeurs pT3 pN0 à haut risque de récurrence locale (marges chirurgicales positives, rupture capsulaire, envahissement des vésicules séminales) avec un PSA < 0.1 ng/ml en post opératoire. Dans l'étude Bolla et al portant sur 1005 patients randomisés, la survie sans récurrence biologique était significativement meilleure dans le groupe traité par radiothérapie adjuvante : 60.6% vs. 41.1% [10]. Pour les tumeurs pN+ une hormonothérapie adjuvante sera proposée [2]. La survie spécifique est excellente pour les tumeurs à faible risque et à risque intermédiaire : 99% à 10 ans dans l'étude de Hamdy et al [11], 100% (risque faible) et 94,2% (risque intermédiaire) dans l'étude de Wilt et al [12]. La survie spécifique à 15 ans diminue en cas de tumeur à haut risque et/ou localement avancée avec des taux de survie entre 60% et 70% selon les études [2]. Les effets secondaires principaux sont l'incontinence urinaire 23% dans l'étude de Daugherty et al [13] et la dysfonction érectile 67.9% en l'absence de traitement de l'impuissance dans l'étude de Haahr

et al [14]. Après prostatectomie radicale, le PSA chute rapidement. Au cours du suivi, 2 dosages de PSA consécutifs > 0.2 ng/mL signent la récurrence biologique.

La radiothérapie externe est un traitement curatif consistant en l'irradiation de la loge prostatique par une dose de 76 – 78 Grays en général, selon une technique conformationnelle en trois dimensions. Un scanner de repérage permet de délimiter la zone à traiter, puis plusieurs faisceaux d'irradiations permettent une répartition convenable de dose afin de limiter les effets secondaires (notamment le risque de cystite et de rectite radiques). La dose est délivrée de manière fractionnée au cours de traitements quotidiens. La survie spécifique à 10 ans est bonne : 99.6% (98.4–99.9) dans la population de l'étude Hamdy et al [11]. Concernant le risque d'incontinence urinaire et d'impuissance, la radiothérapie est moins morbide que la chirurgie [15]. La radiothérapie est proposée chez les patients avec une espérance de vie >10 ans, principalement pour les tumeurs à risque faible et intermédiaire. Une hormonothérapie adjuvante courte pour les tumeurs à risque intermédiaire apporte un intérêt sur la survie spécifique et globale [16]. Après radiothérapie le taux de PSA va décroître progressivement jusqu'à son nadir. Un nadir bas < 0.5 ng/ml est un facteur de bon pronostic de survie sans récurrence biologique [17]. Le seuil retenu pour le diagnostic de récurrence biologique après radiothérapie est de nadir + 2 ng/ml (critère de Phoenix).

La curiethérapie prostatique à faible débit de dose consiste en l'implantation de grains radioactifs intra-prostatiques selon une collaboration urologue-oncologue radiothérapeute. Sous guidage échographique, les grains chargés d'atomes radioactifs Iode 125 sont disposés par voie trans-périnéale. La dose sera donc délivrée localement en continue jusqu'à ce que les grains deviennent inertes. Il existe un consensus sur les critères d'éligibilité : stade cT1b-T2a N0, M0; score de Gleason 6 avec <50% de biopsies positives; score de Gleason 7 3 + 4 avec <33% de biopsies positives, PSA initial < 10 ng/mL; volume prostatique < 50 cm³ ; absence de symptômes urinaires obstructifs [2]. La survie spécifique à 12 ans est bonne : 93% dans l'étude de Potters et al portant sur 1449 patients [18]. Il existe également un protocole de curiethérapie à haut débit de dose par implant temporaire d'Ir-192, mais son utilisation n'est pas consensuelle à l'heure actuelle. Les effets secondaires principaux de la curiethérapie sont la rétention d'urine (1.5-22%) et l'incontinence urinaire (0-19%) [19]. Comme pour le suivi des patients traités par radiothérapie, le dosage régulier du PSA permettra de diagnostiquer rapidement une récurrence biologique (selon le même seuil : nadir + 2ng/ml).

Il existe également des traitements focaux dont le but est de limiter les effets secondaires : la cryothérapie, l'HIFU (high intensity focused ultrasound), la photothérapie dynamique. Dans le cadre d'une tumeur native, ces thérapeutiques restent expérimentales et ne sont pour l'instant proposées que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Dans une étude prospective récente (ProtecT) 1643 patients présentant un cancer localisé ont été randomisés en trois groupes : surveillance active, chirurgie ou radiothérapie. L'âge médian des sujets était de 62 ans (50-69), le PSA médian était de 4.6 ng/ml (3.0-19.9), 77% des cancers étaient des Gleasons 6 et 76% avait une maladie de grade T1c. La survie spécifique à 10 ans était bonne dans les 3 groupes (au minimum 98.8%) sans différence significative. Le risque de progression avec notamment l'apparition de métastases était en revanche significativement plus élevé dans le groupe surveillance active (33 évolutions métastatiques contre 13 dans le groupe chirurgie et 16 dans le groupe radiothérapie). [11]

III) Récidive après radiothérapie

a) Bilan initial d'une récidive biologique

Entre 30 et 50% des patients présenteront une récidive biologique dans les 5 ans suivant le traitement. Environ la moitié des récidives sera locale et l'autre moitié à distance [20-21]. Plusieurs facteurs de risque de récidive métastatique plutôt que locale ont été identifiés : temps de doublement du PSA < 3 mois, délai avant récidive biologique < 3 ans, score de Gleason de 8 à 10 et stades cT3b-T4 [22-23].

L'atteinte métastatique est de diagnostic difficile, pour la rechercher on réalisera un bilan d'imagerie complet avec : un scanner abdomino-pelvien (ou thoraco-abdomino-pelvien) et une scintigraphie osseuse. Dans cette population de patients ces examens restent trop peu sensibles, un PET-Scanner à la Choline peut être proposé en complément notamment en cas de facteur de mauvais pronostic. Une méta-analyse récente retrouvait une spécificité excellente de 92.6% (95% CI: 90.1%-94.6%) et une sensibilité un peu moins bonne de 85.6% (95% CI: 82.9%-88.1%) dans la détection de tous les sites métastatiques [24]. Cependant la sensibilité de cette technique est dépendante du taux de PSA, avec une sensibilité limitée pour les faibles taux. Le PET-scanner au Ga-PSMA est une technique prometteuse,

démontrant une bonne sensibilité pour les faibles taux de PSA (supérieur au Pet-Scanner à la choline) [25].

Si l'atteinte est métastatique, le traitement entrepris aura une visée palliative : la médiane de survie globale des patients primo diagnostiqués métastatiques était de 42 mois dans l'étude de James ND et al [26]. Le traitement de référence est la suppression androgénique obtenue soit par hormonothérapie (agoniste ou antagonistes de la LHRH) soit par castration chirurgicale. Les agonistes de la LHRH sont responsables d'un effet « Flair-up » en début de traitement avec une élévation de la sécrétion de testostérone avant sa chute, pour le contrer on y associe initialement un anti-androgène pour une durée limitée. La méta-analyse de Vale et al retrouve un intérêt en terme de survie à l'ajout d'une chimiothérapie par Docetaxel à la déprivation androgénique en première ligne : HR = 0.77 (95% CI 0.68-0.87; $p < 0.0001$) [27]. En cas de progression sous hormonothérapie, le cancer sera classé « résistant à la castration ». Pour définir cette résistance à la castration on vérifiera tout d'abord que la testostéronémie est inférieure à 50ng/dl. La progression biochimique sera retenue en cas d'élévation du PSA sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle avec deux dosages >50% du nadir, et un PSA >2ng/ml [2]. Les critères de progression radiologiques sont les suivants : apparition d'au moins 2 nouvelles lésions en scintigraphie osseuse et/ou progression selon RECIST d'une métastase des tissus mous. Chez ces patients au pronostic sévère, plusieurs traitements ont démontré une efficacité en terme de survie : les anti-androgènes (abiraterone et enzalutamide), la chimiothérapie (docetaxel), d'autres thérapeutiques (sipuleucel-T, radium-223 pour les lésions osseuses) [2].

En cas de récurrence locale sans extension métastatique, l'objectif du traitement de rattrapage sera curatif. Avant de l'entreprendre il faudra prouver histologiquement la récurrence. Il n'existe pas de seuil de PSA pour réaliser une série de biopsies prostatiques. Ce geste diagnostique peut être proposé avant d'obtenir les critères de Phoenix de récurrence biologique (dans notre étude 11 des 45 patients inclus présentaient une élévation du PSA inférieure à la limite nadir + 2 ng/ml). Il convient de garder à l'esprit que l'analyse histologique des prélèvements est délicate en cas de biopsies obtenues précocement après la fin de la radiothérapie, en effet des cellules néoplasiques peuvent être retrouvées durant les deux premières années sans pour autant correspondre à une récurrence tumorale [28]. Après ce délai la présence de cellules néoplasiques est à considérer comme pathologique avec néanmoins

une difficulté liée à la présence de cellules dystrophiques post-radiques potentiellement difficiles à différencier des cellules néoplasiques.

b) Traitement de rattrapage de la récurrence locale

Une fois le diagnostic de récurrence locale établi histologiquement et l'absence d'extension métastatique décelée sur un bilan d'extension exhaustif, un traitement de rattrapage local pourra être entrepris. Il existe comme options thérapeutiques principales la prostatectomie de rattrapage, la cryothérapie, le traitement par HIFU et la curiethérapie. Ces traitements ont une visée curative, ils limitent à moyen et long terme le risque de métastase et de décès spécifique. En outre, l'évolution locale de la récurrence pourrait devenir symptomatique et entraîner une rétention aiguë d'urine, des douleurs pelviennes, une hématurie macroscopique voir s'étendre aux méats urétéraux en entraînant une dilatation urétéro-pyélo-calicielle (nécessitant une dérivation des urines). La prostatectomie de rattrapage a longtemps été considérée comme le traitement de référence. Ce geste est rendu délicat par le contexte post radique qui fragilise les organes pelviens et entraîne une fibrose localisée (avec une possible fibrose prostatorectale). On le propose uniquement à une population sélectionnée : patients en état général conservé avec une espérance de vie supérieure à 10 ans, continents, sans rectite ou cystite radique, avec un taux de PSA inférieur à 10 ng/ml. Par rapport à une prostatectomie primaire, ce geste de rattrapage est associé à un risque plus élevé de sténose anastomotique tardive (47 contre 5,8%), de rétention urinaire (25,3% vs 3,5%), de fistule urinaire (4,1% vs 0,06%), d'abcès (3,2% vs 0,7%) et de lésion rectale (9,2 contre 0,6%) [29]. Le risque d'incontinence urinaire est également plus important entre 21% et 90%, la dysfonction érectile quant à elle est quasi systématique. Les résultats en terme de survie spécifiques à 10 ans sont bons, variant de 70% à 83% dans l'étude de Chade et al [30]. Les deux facteurs de risque associés significativement à l'évolution métastatique et au décès spécifique étaient le taux de PSA pré-thérapeutique et le score de Gleason [31].

Comme alternative au traitement chirurgical il existe des options moins invasives, parmi elles l'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) est une technique qui induit une fibrose thermique de la prostate à l'aide d'un faisceau d'ultrasons de haute intensité. Ces ultrasons sont émis à partir d'une sonde endorectale par tirs successifs d'une durée de 5 secondes, chaque tir entraînant une élévation locale de la température permettant une

destruction sélective du tissu prostatique. Un ballonnet contenant un liquide réfrigéré autour de la sonde protège la paroi rectale durant toute l'intervention. Un échographe est intégré au dispositif et permet à l'urologue de guider le geste avec précision, sur l'ensemble du volume prostatique ou bien sur une zone plus limitée si un traitement focal est entrepris. De nombreuses études de la littérature ont démontré l'efficacité de cette technique. Dans l'étude de Crouzet et al. [32] portant sur 418 patients, la survie spécifique et la survie sans métastase à 7 ans étaient respectivement de 82% et 81%. Les effets secondaires principaux sont le risque d'incontinence urinaire et de sténose urétérale respectivement de 19%-32% et 15%-30% dans l'étude suscitée. L'HIFU est une technique prometteuse dont les résultats nécessitent toutefois d'être confirmés par d'autres études.

La cryothérapie est une autre alternative efficace qui consiste à détruire le tissu prostatique par le froid à l'aide d'aiguilles insérées par voie trans-périnéale, sous contrôle échographique par sonde endorectale. La congélation est obtenue en utilisant du gaz Argon avec un contrôle thermique continu, l'urètre est protégé par un cathéter assurant un réchauffement local. Cette technique pourvoit moins de complication que la chirurgie, le taux d'incontinence urinaire était de 12% et le taux de dysfonction érectile de 83% dans l'étude d'Ahmad et al [33]. Cependant les résultats oncologiques apparaissent moins bon que ceux de la prostatectomie radicale avec une survie sans récurrence biologique à 5 ans de 21% vs 61% et une survie globale de 85% vs 95% dans l'étude de Pisters et al [34].

Il existe également la possibilité de traiter ces récurrences locales après radiothérapie par curiethérapie. Ce traitement consiste en l'implantation de grains ou de fils chargés à l'iode 125 au sein de la prostate afin d'y délivrer une dose de radiation localisée. À noter que la position des grains chargés pourra être évaluée par IRM post implantation. Les études disponibles dans la littérature sont d'assez faible puissance mais les résultats oncologiques et fonctionnels sont encourageants. Dans l'étude de Chen et al portant sur 52 patients, la survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 51% (95% CI: 34%-66%), la survie globale à 5 ans était de 92% (95% CI: 80%-97%) avec seulement 2% de toxicité génito-urinaire sévère (grade 3) et 4% de toxicité digestive (grade 2) [35].

Les traitements mini-invasifs, présentent une morbidité plus faible que la prostatectomie de rattrapage. Le taux de complication est variable selon les techniques mais reste toutefois significatif, notamment concernant le risque d'incontinence urinaire sévère et de dysfonction érectile. C'est pourquoi un traitement focal n'intéressant que la portion

atteinte de la glande pourrait être proposé à des patients sélectionnés afin de limiter les effets secondaires. L'étude de Li et al portant sur 91 patients traités par cryoablation focale retrouvait une survie sans récurrence biologique de 46.5% à 5 ans. Une fistule recto-urétérale est survenue avec chez 3.3% des patients, une rétention urinaire chez 6.6% des patients, une incontinence urinaire 5.5% [36]. Dans l'étude de Baco et al [37], 48 patients en récurrence biologique après radiothérapie ont été inclus de manière prospective. La récurrence unilatérale (IRM positive et au moins une biopsie positive dans un seul lobe) était traitée par hémiablation selon la technique HIFU. Une progression de la maladie a été observée chez 16 patients (33 %) pour une médiane de suivi de 16.3 mois (4 récurrences locales dans le lobe controlatéral, 4 récurrences locales bilatérales et 6 évolutions métastatiques, 2 récurrences biologiques sans récurrence local ou à distance indentifiable). Comparativement aux traitements complets, la morbidité était moindre avec une incontinence urinaire sévère touchant seulement 8 % des patients et une qualité de vie mieux préservée. Ces traitements focaux sont encore expérimentaux à l'heure actuelle mais paraissent prometteurs. Dans l'éventualité d'un traitement focal, une cartographie précise de la récurrence locale est indispensable afin de ne pas risquer de sous-traitement en préservant une région prostatique atteinte.

IV) Bilan IRM du cancer prostatique

a) Imagerie d'une tumeur native

En échographie endo-rectale le cancer prostatique peut se présenter sous la forme d'une lésion hypoéchogène, toutefois cette technique ne possède ni une sensibilité ni une spécificité satisfaisante [38]. Elle sera uniquement utilisée pour guider les biopsies ou les gestes thérapeutiques. En revanche l'IRM prostatique multi-paramétrique est une excellente technique d'imagerie du cancer prostatique. Initialement l'IRM était utilisée dans le bilan d'extension local, recherchant des signes d'extension extra-capsulaire et d'envahissement des organes de voisinage. Elle s'utilise actuellement également dans la détection tumorale afin de guider les biopsies, principalement après une série de biopsie négative à la recherche notamment d'une lésion antérieure. Les lésions focalisées visualisées en IRM feront l'objet de biopsies ciblées, en complément des biopsies systématiques. La réalisation d'une IRM avant une première série de biopsie n'est pas recommandée à l'heure actuelle. Une méta-analyse récente retrouvait une amélioration de la sensibilité des biopsies échoguidées vs biopsies systématiques dans la détection des cancers significatifs uniquement dans le sous-groupe « première série de biopsies négative » : sensibilité relative de 1.54, 95% CI 1.05-2.57 vs 1.10, 95% CI 1.00-1.22 dans le groupe « biopsies initiales » [3]. Plusieurs études sont en cours sur le sujet et apporteront d'autres éléments prochainement.

Le protocole comprend dans la majorité des centres une séquence pondérée T2 en coupe axiale et en coupe sagittale, une séquence de diffusion avec une cartographie ADC (coefficient apparent de diffusion) et une séquence T1 avec saturation du signal de graisse sans et après injection dynamique de gadolinium. Sur la séquence T2 la glande prostatique présente un hypersignal T2 spontané au niveau de sa zone périphérique, la zone de transition est en hyposignal modéré, la capsule est visualisée sous la forme d'un fin liseré en hyposignal T2 marqué. Les vésicules séminales ont une lumière en franc hypersignal T2 et une composante stromale en hyposignal T2. Un adénocarcinome prostatique se présentera sous la forme d'une anomalie focale de signal plus ou moins nodulaire, plus ou moins bien limitée. Le caractère suspect en T2 sera un hyposignal T2 spontané marqué par rapport au parenchyme sain. En diffusion on retrouvera un hypersignal avec une diminution de l'ADC sur la cartographie correspondante (hyposignal en ADC). Les performances diagnostiques de cette séquence sont meilleurs en appliquant un champ magnétique élevé : $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ [39].

Après injection de gadolinium, le tissu tumoral se rehausse de manière intense et plus précoce que le parenchyme prostatique sain (wash-in tumoral).

Les performances diagnostiques de l'IRM multiparamétrique sont corrélées au volume tumoral et à son agressivité représentée par le score histologique de Gleason. Dans l'étude de Bratan F. et al, la lecture de l'IRM multiparamétrique était confrontée aux résultats anatomopathologiques des pièces de prostatectomie [40]. Voici le taux de détection de l'IRM en fonction du score de Gleason et du volume tumoral :

Score de Gleason	Volume tumoral (ml)		
	< 0.5	0.5-2	> 2
6	21-29%	43-54%	67-75%
7	63%	82-88%	97%
>7	80%	93%	100%

De plus l'estimation du volume tumoral est bonne à l'aide des séquences morphologiques et fonctionnelles, en utilisant une méthode semi-automatique ou bien manuelle avec un bon accord inter observateur [41]. Dans le cadre d'un bilan d'extension local, l'IRM permet de rechercher un franchissement capsulaire et un envahissement des organes de voisinages (vésicules séminales, uretère, rectum principalement), particulièrement important avant une prostatectomie radicale pour planifier le geste opératoire. Ces performances diagnostiques sont tout à fait satisfaisantes avec en outre de très bonnes spécificité et valeur prédictive négative : 97.5% et 97.7% pour l'évaluation de l'extension extra-capsulaire [42]. Le radiologue évalue également l'extension ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique (dans ce cas une séquence axiale T2 sur l'abdomen sera rajoutée en complément). Les ganglions seront considérés comme suspects en cas d'augmentation de taille (petit axe > 8-10 mm) et d'anomalie morphologique associant une forme arrondie et une perte du hile graisseux. Des lésions osseuses d'allure secondaire peuvent également être détectées dans le champ d'exploration. Elles se présentent sous la forme d'anomalies focales de la trame osseuse en asignal sur toutes les séquences pour les lésions ostéocondensantes et

en hyposignal T1 spontané, hypersignal T2 spontané avec un prise de contraste pour les métastases ostéolytiques ou mixtes.

Afin d'uniformiser les comptes rendus IRM, les anomalies focales sont classées selon une échelle de suspicion de malignité. L'échelle de Likert (utilisée dans notre étude) attribue un score subjectif à une lésion ou à un secteur prostatique : 1 pour formellement bénin ; 2 pour probablement bénin ; 3 pour indéterminé ; 4 pour probablement malin ; 5 pour formellement malin. Il existe une bonne corrélation entre ce score et le taux de détection de cancer, respectivement de 12%, 13%, 22%, 50% et 59% dans l'étude de Shin et al [43]. Pour le bilan IRM d'une prostate native, la classification PIRADS s'impose progressivement comme référence. Ce score (également de 1 à 5) se calcule de façon totalement différente entre les lésions focalisées de la zone périphérique et de la zone de transition. En effet dans la zone périphérique c'est la séquence de diffusion qui prévaut, la séquence dynamique permettant uniquement d'augmenter le score des lésions classées 3 en diffusion en score globale PIRADS 4 en cas de rehaussement précoce significatif. Pour les lésions de la zone de transition c'est l'hyposignal spontané en T2 qui prévaut et la séquence de diffusion permet uniquement d'augmenter le score d'une lésion classée 3 sur la séquence T2 en score global PIRADS 4 en cas de franche anomalie en diffusion [44].

b) Particularités de l'IRM des récidives après radiothérapie

La radiothérapie est responsable de modifications prostatiques diffuses, se traduisant sur l'IRM par une diminution du volume prostatique, un hyposignal T2 global (pouvant intéresser notamment les vésicules séminales) et une perte partielle de l'anatomie zonale [45]. Dans la zone irradiée on pourra objectiver également une modification du signal musculaire et osseux et potentiellement un épaissement des parois rectales ou vésicales. Une récurrence locale après radiothérapie se situera fréquemment au même endroit ou à proximité de la lésion initiale. Dans l'étude d'Arrayeh et al [46] 9 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 7,3 ans et la récurrence se situait au même emplacement que la lésion indexe chez 8 patients. Sur la séquence en pondération T2, la récurrence pourra être détectée sous la forme d'un nodule en hyposignal T2 pouvant déformer les contours prostatiques. Cependant la sensibilité et la spécificité de cette séquence seule ne sont pas satisfaisantes selon les données de la littérature. Dans l'étude d'Akin et al [47] les données de

l'IRM multi paramétriques étaient confrontées aux résultats anatomopathologiques des biopsies trans rectales échoguidées, l'aire sous la courbe ROC (AUC) était de 0,53 à 0,64 pour la lecture de la séquence T2 seule.

Après injection de gadolinium dynamique la tumeur présentera un rehaussement plus précoce que le tissu sain (wash-in tumoral). Ce contraste sera particulièrement accentué comparativement à la fibrose post radique se rehaussant assez tardivement. La séquence injectée présente une sensibilité diagnostique nettement meilleure : 0.70-0.74 vs 0.26-0.44 pour la séquence T2 dans l'étude de Rouvière et al en analyse par secteur [45]. Comme pour les tumeurs natives sur la séquence de diffusion, la récurrence présentera un hypersignal intense comparativement au parenchyme sain avec une diminution de l'ADC. L'ajout de la séquence de diffusion améliore les performances diagnostiques de l'IRM : AUC T2W + DW (0.879, $P < 0.01$) comparé à AUC T2 (0.612) [48]. Les performances diagnostiques de l'IRM multiparamétrique utilisant ces deux séquences fonctionnelles en plus de la séquence morphologique T2 sont bonnes, toujours dans l'étude d'Akin et al les AUC étaient de 0,86 à 0,93 [47]. Cependant la valeur ajoutée de chacune de ces séquences reste à définir. Deux études récentes ont cherché à évaluer l'apport spécifique de la séquence dynamique injectée. Donati et al [49] ont étudié rétrospectivement 53 patients en récurrence biologique après radiothérapie ou curiethérapie. L'IRM multiparamétrique était réalisée sur des machines 1.5T ou 3T en utilisant des valeurs de b de 700 à 1000 s/mm² pour la séquence de diffusion. Les IRM étaient analysées par deux lecteurs expérimentés, le résultat des biopsies transrectales servait de gold standard. Les performances du protocole T2 + DW était discrètement supérieures à celle de l'IRM multiparamétrique complète T2 + DW + DCE : 0.745—0.791 vs 0.672—0.745 en analyse par sextant (la différence n'étant pas significative). Abd-Alazeez et al [50] ont étudié 37 patients de manière rétrospective imagés à 1.5T et 3T avec des valeurs de b de 1000 s/mm² ou 2000 s/mm², la référence était les biopsies prostatiques transpérinéales. L'analyse des IRM par deux lecteurs expérimentés ne montrait pas de différence significative avec ou sans la séquence injectée. Toutefois les AUC tendaient à être meilleurs pour le protocole complet T2 + DW + DCE : 0.80 — 0.84 vs 0.77 (pour les deux lecteurs). Comme nous l'avons vu, l'IRM prostatique dans cette population de patients a pour but de guider les biopsies transrectales (chaque lésion focalisée faisant l'objet de biopsies ciblées supplémentaires) et de sélectionner les éventuels candidats à un traitement mini-invasif focal. Il paraît particulièrement important d'obtenir une sensibilité élevée afin de ne pas sous

diagnostiquer et risquer de sous-traiter ces patients chez qui un traitement à visée curative est possible. Nous avons donc voulu évaluer l'apport diagnostique de la séquence injecté DCE en plus des séquences T2 et diffusion DW en favorisant la sensibilité au dépend d'une perte modérée de spécificité. En effet le risque de faux positif apparait moins néfaste dans cette population que le risque de faux négatif. Un faux positif entrainera en effet des biopsies ciblées supplémentaires qui s'avèreront négatives (et donc ne modifieront pas la prise en charge). Pour un faux négatif en revanche, une lésion non visualisée en IRM ne fera pas l'objet de biopsies ciblée et aura plus de chance de ne pas être diagnostiquée sur les biopsies systématiques (avec un risque de retard au traitement de rattrapage). De plus les foyers cancéreux sous diagnostiqués ne seront pas pris en compte dans la discussion de traitement focal, ainsi une zone atteinte pourra être préservée entrainant de ce fait une majoration du risque de progression locale et de métastase.

V) Notre étude Lyonnaise sur l'intérêt de la séquence injectée dans la détection IRM des récidives locales après radiothérapie

Dans la littérature l'ajout de la séquence injectée n'améliorait pas les performances de l'IRM, voir les diminuait de manière non significative. L'injection de gadolinium rallonge l'examen IRM, diminuant l'accessibilité à l'imagerie. De plus, elle augmente le coût de l'examen et donc les dépenses de santé publique. Enfin, les injections répétées entraînent un dépôt de gadolinium dans les noyaux gris centraux et les noyaux dentelés du cervelet [51], dont le caractère pathogène n'est toutefois pas prouvé à l'heure actuelle. Nous avons mené une étude rétrospective sur 45 patients inclus de septembre 2010 à février 2014, ayant été traités par radiothérapie externe et présentant une récurrence biologique caractérisée par l'élévation du taux de PSA. Tous les patients avaient bénéficié d'une IRM 3T avec une valeur de $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ ainsi que de biopsies transrectales échoguidées dont les résultats servaient de référence. À la différence des autres études, notre population était homogène (patients traités par radiothérapie externe uniquement) et le protocole IRM était le même pour les 45 patients (IRM 3T avec $b = 2000 \text{ s/mm}^2$). Un lecteur junior et 3 lecteurs seniors ont relu les 45 imageries en attribuant un score de suspicion selon l'échelle de Likert de 1 à 5 pour chacun des 8 secteurs prostatiques suivants : apex, partie moyenne, base et vésicule séminale droite et gauche. Un premier score était attribué lors d'une lecture n'utilisant que les séquences T2 + DW et un deuxième score en utilisant les trois séquences T2 + DW + DCE. Nous avons donc pu évaluer l'intérêt de l'ajout de la séquence injectée dynamique chez plusieurs radiologues avec notamment un lecteur moins expérimenté (non évaluée dans les deux précédentes études). En raison de l'importance d'obtenir un test le plus sensible possible afin de ne pas risquer de sous traitement, nous avons considéré l'IRM positive pour un score $\geq 2/5$. Le but de notre étude étant d'évaluer si l'on peut réellement se passer de la séquence injectée dynamique dans le bilan IRM des récidives locales de cancer prostatique après radiothérapie, sans perdre en sensibilité.

ARTICLE SCIENTIFIQUE:

« Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? »

F. Alonzo, C. Melodelima, F. Bratan, T. Vitry, S. Crouzet, A. Gelet, O. Rouvière.

Introduction

Between 30% and 50% of patients treated by external-beam radiation therapy (EBRT) for prostate cancer will experience recurrence within 5 years. Among these patients, approximately half of them have local recurrence only [20,21]. Post-EBRT local relapse is a serious condition associated with a significantly increased risk of prostate cancer death [52]. Although effective, salvage radical prostatectomy is technically difficult and carries a high morbidity rate [53,54]. As a result, non-surgical salvage treatments, such as cryotherapy, high-intensity focused ultrasound or brachytherapy are increasingly used [55—57]. Although these techniques also induce substantial morbidity [55—57], they offer the possibility to perform focal treatments in order to reduce tissue damage and morbidity [37,57,58]. However, these focal salvage therapies need accurate intraprostatic mapping of the recurrent cancer. An imaging test with high sensitivity is needed to detect recurrence early and to rule out disease in negative prostate sextants or lobes that could be spared during focal treatment.

Using magnetic resonance imaging (MRI), dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging and diffusion-weighted (Dw) imaging both showed good sensitivity in detecting radio-recurrent prostate cancer [45,48,59—61]. Several independent groups obtained excellent results using multiparametric MRI (mpMRI) combining T2-weighted (T2w), Dw and DCE imaging [47,62]. However, the respective incremental value of DCE and Dw imaging remains unclear. Two recent studies found no significant difference in the area under the receiver operating characteristic curves (AUC) values obtained with T2w + Dw imaging and T2w + Dw + DCE imaging [49,50]. However, such a result is not sufficient to recommend omitting DCE imaging in radio-recurrent prostate cancer detection. Indeed, two tests may have similar AUCs and yet different sensitivity/specificity tradeoffs. Additionally, the impact of omitting DCE has not been evaluated on less-experienced readers.

Therefore, the purpose of our study was to compare T2w + Dw and T2w + Dw + DCE MR imaging in a high-sensitive approach on different readers of varying experience.

Materials and methods

Retrospective selection of the study population

We retrospectively searched our Hospital Information System database for patients who:

- were referred to our institution between September 2010 and February 2014 for rising prostate-specific antigen (PSA) serum level after EBRT for prostate cancer;
- had undergone a prostate mpMRI with subsequent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy.

Patients who had received salvage hormone therapy or any salvage local treatment (cryotherapy, high-intensity focused ultrasound) before mpMRI were excluded.

At our institution, all patients undergoing prostate mpMRI with subsequent biopsy or prostatectomy give written consent for the use of their MR and pathological data for research purposes. The creation of the database comprising mpMRI examinations and corresponding pathological data has been approved by our Institutional Review Board. The database has also been declared to the appropriate administrative authority.

MR protocols

MR examinations were performed either on a 3-T MR750 (Scanner 1, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WIS, USA) or a 3-T Ingenia (Scanner 2, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) MR system, using pelvic phased-array (PPA) coils. For scanner 1, the imaging protocol comprised fast spin-echo T2w (TR: 5000 ms; TE: 104 ms; FOV: 220 × 220 mm; matrix: 384 × 256; slice thickness: 3 mm) axial and sagittal images, Dw (TR: 5000 ms; TE: 90 ms; FOV: 380 × 380 mm; matrix: 128 × 128; slice thickness: 3 mm; b values: 0 and 2000 s/mm²) axial images, and DCE (TR: 3.9 ms; TE: 1.7 ms; flip angle: 12°; FOV: 240 × 192 mm; matrix: 180 × 160; slice thickness: 3 mm) axial images. For scanner 2, the imaging protocol comprised fast spin-echo T2w (TR: 5000 ms; TE: 110 ms; FOV: 230 × 230 mm; matrix: 356 × 259; slice thickness: 3 mm) axial and sagittal images, Dw (TR: 9758 ms; TE: 55 ms; FOV: 250 × 285 mm;

matrix:84 × 94; slice thickness: 3 mm; b values: 0 and 2000 s/mm²) axial images, and DCE (TR: 3.2 ms; TE: 1.6 ms; flip angle: 10°;FOV: 160 × 160 mm; matrix: 90 × 90; slice thickness: 3 mm) axial images. In all cases, DCE imaging was performed after intravenous injection of 0.2 mL/kg of gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet, Roissy, France) at a rate of 3 mL/second. Apparent diffusion coefficient (ADC) maps were automatically generated from trace Dw images for both scanners.

Prospective transrectal biopsy protocol

Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy was performed using an Aixplorer TM system and a SE3-12 transducer (Supersonic Imaging, Aix-en-Provence, France) by the senior radiologist who had interpreted the pre-biopsy mpMRI. Prostate volume was calculated using the ellipsoid formula. All biopsies were performed as part of the routine work-up of the patients, under local anesthesia. When a sextant was normal on mpMRI, two systematic samples (one medial, one lateral) were obtained. When a sextant had a suspicious lesion with a Likert score $\geq 2/5$ on mpMRI, the biopsy operator was asked to target the part of the sextant that was abnormal, using cognitive guidance. At least two targeted biopsies were obtained for each mpMRI focal lesion. Biopsy of the seminal vesicles was left optional for the operator.

Retrospective MR image analysis

MR images were independently evaluated by 3 senior radiologists (reader 1, 2 and 3 with a respective experience of 17, 7 and 7 years in prostate imaging) and 1 junior radiologist (reader 4, 6 months of experience in prostate imaging). The readers were aware that the patients had been treated with radiotherapy for prostate cancer and had been referred for rising PSA, but were blinded to PSA levels and clinical and histological findings.

For study purposes, the prostate was divided into 8 sectors (the left and right apex, mid-gland, base and seminal vesicle). Recurrent cancer was defined as focal lesions with ill-defined hypointensity on T2w images and restricted diffusion on Dw images. Raw DCE images were visually reviewed without any specific software or colored overlay maps. Recurrent cancer was defined as areas with early wash-in and focal enhancement as compared to the rest of the prostate [45,59]. For each patient, the readers first reviewed only the T2w axial

and sagittal images, the Dw trace axial images and the ADC axial maps, and assessed the likelihood of malignancy in each prostate sector, using a five-level Likert score (1, definitely benign; 2, probably benign; 3, indeterminate; 4, probably malignant; 5, definitely malignant). Then, they had access to the DCE axial images and re-assessed the likelihood of malignancy in each prostate sector, using the same Likert score.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the R software (<http://cran.r-project.org/>). Agreement between readers was measured using weighted Kappa values (package irr). Sensitivities and specificities in cancer detection were calculated for each reader using T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging Likert scores, at the sector, lobe and patient levels. A rigorous approach was used to define true positives at per-lobe and per-patient analyses, allowing spatial mismatches between positive mpMRI and biopsy findings only in ipsilateral neighboring sectors. Larger mismatches (e.g. mpMRI positive in the apex and biopsy positive in the ipsilateral base) were not considered true positives and reported as unclassified results. Sensitivities and specificities were calculated after exclusion of unclassified results. Differences in sensitivity and specificity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE scores were tested using Fisher exact test.

Generalized linear mixed models (GLMM, package lme4) were used to quantify the ability of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging score to discriminate cancer. Individual random effects were used in order to take into account the intra-patient correlation structure. The accuracy of the model was measured by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC, package pROC). A Bonferroni correction for multiple tests was applied. Percentages were calculated along with their 95% confidence intervals (CI). A P value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Study population

Forty-five patients were included. Their median age at inclusion was 69 years [interquartile range (IQR): 65—74 years]. They had received a total dose of 70—78Gy on the prostate. The

median nadir (after EBRT) and last (at inclusion) PSA values were respectively 0.75 ng/mL (IQR: 0.25—1.24) and 4.7 ng/mL (IQR: 2.7—6.8). A total of 31 patients fulfilled the Phoenix definition of biochemical recurrence at inclusion, 11 had rising PSA but had not reached the nadir + 2 ng/mL threshold at the time of inclusion, and 3 had rising PSA with an unknown nadir value. The median delays between EBRT and mpMRI, and between mpMRI and biopsy were respectively 80 months (IQR: 55—99) and 1 day (IQR: 0—14). The median prostate volume at transrectal ultrasound was 27 mL (IQR: 17.3—31.8).

Per-sector analysis

The peripheral zone sextants were biopsied in all patients. Seminal vesicles were biopsied in 32 (71.1%) patients. Thus, a total of 334 sectors were biopsied. In total, 128/334 (38%) sectors were positive for cancer at biopsy. The Gleason score was 6, 7 and ≥ 8 in 20, 35 and 71 sectors, respectively. Two sectors had undetermined Gleason at biopsy.

For T2w + Dw imaging, the weighted kappa values between the different pairs of readers were the following: R1/2 = 0.70, R1/3 = 0.57, R1/4 = 0.62, R2/3 = 0.68, R2/4 = 0.60, R3/4 = 0.63. For T2w + Dw + DCE imaging, they were R1/2 = 0.65, R1/3 = 0.55, R1/4 = 0.59, R2/3 = 0.65, R2/4 = 0.59, R3/4 = 0.66. Table 1 shows mpMRI results for the 4 readers, using a Likert score threshold of $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer. There was no significant difference between the sensitivities and the specificities of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging (Fig. 1). Table 2 shows mpMRI performance for detection of seminal vesicle invasion.

The modeled AUCs of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging were not significantly different for any reader (Table 3). Neither the prostate volume, nor the PSA level had significant influence on the performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging (Tables 4 and 5).

Per-lobe analysis

In total, 59/90 (65.5%) lobes were positive for cancer at biopsy. The Gleason score was 6, 7 and ≥ 8 in 14, 18 and 26 lobes, respectively. One lobe had undetermined Gleason score at biopsy.

For T2w + Dw imaging, the weighted kappa values between the different pairs of readers were the following: R1/2 = 0.75, R1/3 = 0.66, R1/4 = 0.71, R2/3 = 0.83, R2/4 = 0.78, R3/4 = 0.73. For T2w + Dw + DCE imaging, they were R1/2 = 0.68, R1/3 = 0.62, R1/4 = 0.58, R2/3 = 0.75, R2/4 = 0.85, R3/4 = 0.70.

Using a score $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer, T2w + Dw + DCE imaging had higher sensitivity and lower specificity for all readers but the difference was not significant for any reader (Table 1). The modeled AUCs of T2w + Dw imaging were not significantly different from those of T2w + Dw + DCE imaging (Table 3).

Table 1 Performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer, using a Likert score $\geq 2/5$ for diagnosis threshold.

	TP	TN	FP	FN	Unc.	Se	Spe	<i>P</i> (Se)	<i>P</i> (Spe)
Per-sector analysis									
Reader 1									
T2w + Dw	93	168	38	35	—	0.73	0.82	0.69	0.09
T2w + Dw + DCE	92	152	54	36	—	0.72	0.74		
Reader 2									
T2w + Dw	76	178	28	52	—	0.60	0.86	0.34	0.08
T2w + Dw + DCE	90	164	42	38	—	0.70	0.80		
Reader 3									
T2w + Dw	66	183	23	62	—	0.52	0.89	0.67	0.65
T2w + Dw + DCE	71	184	22	57	—	0.56	0.89		
Reader 4									
T2w + Dw	76	174	32	52	—	0.60	0.84	0.68	0.99
T2w + Dw + DCE	82	174	32	46	—	0.64	0.84		
Per-lobe analysis									
Reader 1									
T2w + Dw	51	19	12	7	1	0.88	0.61	0.77	0.10
T2w + Dw + DCE	52	15	16	6	1	0.90	0.48		
Reader 2									
T2w + Dw	43	25	6	16	0	0.73	0.81	0.85	0.44
T2w + Dw + DCE	49	18	13	9	1	0.84	0.58		
Reader 3									
T2w + Dw	46	26	5	13	0	0.78	0.84	0.63	0.99
T2w + Dw + DCE	47	25	6	12	0	0.80	0.81		
Reader 4									
T2w + Dw	47	21	10	11	1	0.81	0.68	0.99	0.99
T2w + Dw + DCE	48	20	11	10	1	0.83	0.65		
Per-patient analysis									
Reader 1									
T2w + Dw	38	3	0	2	2	0.95	1	ND	ND
T2w + Dw + DCE	39	2	1	2	1	0.95	0.67		
Reader 2									
T2w + Dw	37	1	2	3	2	0.93	0.33	ND	ND
T2w + Dw + DCE	38	1	2	2	2	0.95	0.33		
Reader 3									
T2w + Dw	38	1	2	3	1	0.92	0.33	ND	ND
T2w + Dw + DCE	38	2	1	3	1	0.92	0.67		
Reader 4									
T2w + Dw	38	1	2	3	1	0.92	0.33	ND	ND
T2w + Dw + DCE	38	1	2	3	1	0.92	0.33		

TP: true positives; TN: true negatives; FP: false positives; FN: false negatives; Unc.: unclassified; *P* (Se): *P* value testing differences in sensitivity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging; *P* (Spe): *P* value testing differences in specificity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging. For the calculation of sensitivity and specificity, unclassified results were excluded.

Per-patient analysis

In total, 42/45 (93.3%) patients were positive for cancer at biopsy. The Gleason score was 6, 7 and ≥ 8 in 8, 15 and 18 patients, respectively. One patient had undetermined Gleason at biopsy.

For T2w + Dw imaging, the weighted kappa values between the different pairs of readers were the following: R1/2 = 0.78, R1/3 = 0.81, R1/4 = 0.78, R2/3 = 0.69, R2/4 = 0.63, R3/4 = 0.58. For T2w + Dw + DCE imaging, they were R1/2 = 0.78, R1/3 = 0.79, R1/4 = 0.73, R2/3 = 0.82, R2/4 = 0.82, R3/4 = 0.73.

Using a score $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer, T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging had similar sensitivities and specificities for all readers (Table 1). Differences were not tested given the small number of negative patients.

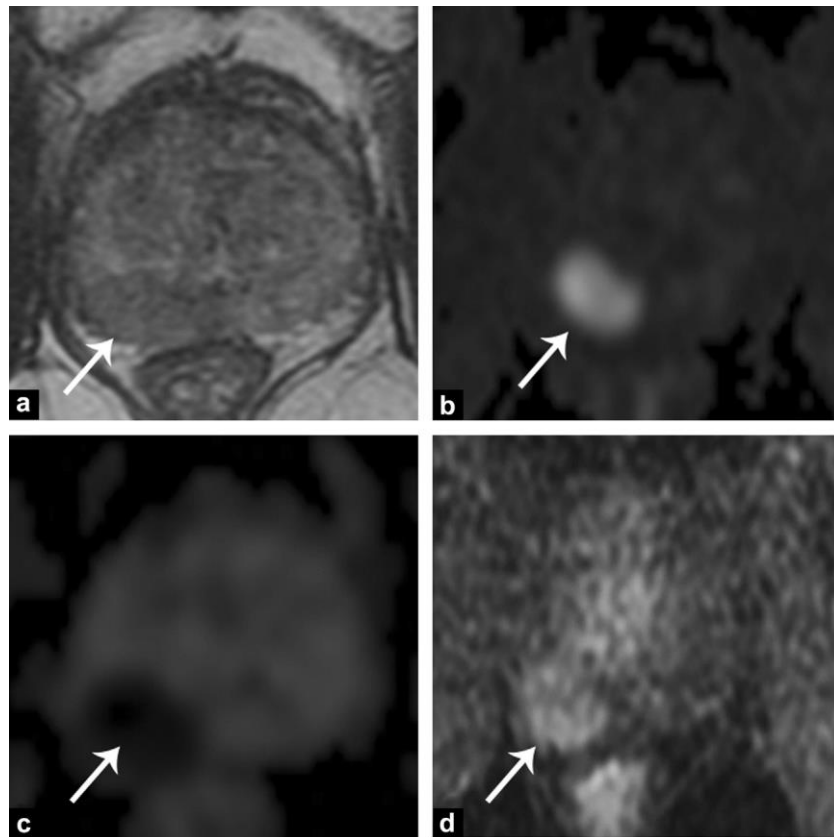


Figure 1. A 72-year-old man with rising prostate-specific antigen (5.2 ng/mL) after external-beam radiation therapy (EBRT). a: T2- weighted MR image in the transverse plane shows a prostate with diffuse low-signal intensity and indistinct zonal anatomy due to prior EBRT; an ill-defined hypointense nodule is visible in the postero-lateral part of the peripheral zone of the right mid-gland (arrow); b and c: diffusion-weighted MR images in the transverse plane clearly show the recurrent cancer as an area of restricted diffusion (arrows) in the right peripheral zone; all readers assigned a Likert score of 5/5 to this lesion (b, raw image with b value of 2000 s/mm^2 ; c, apparent diffusion coefficient map); d: dynamic contrast-enhanced (DCE) MR image in the transverse plane shows an early and marked enhancement of the lesion (arrow); after reviewing DCE imaging, all readers kept a Likert score of 5/5. Histopathological analysis after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy revealed recurrent cancer of the right mid-gland, with a Gleason score of 8 (4+4).

Table 2 Performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging in detecting seminal vesicle invasion, using a Likert score $\geq 2/5$ for diagnosis threshold.

	TP	TN	FP	FN	Unc.	Se	Spe
Reader 1							
T2w + Dw	4	50	3	7	—	0.36	0.94
T2w + Dw + DCE	5	45	7	7	—	0.42	0.87
Reader 2							
T2w + Dw	3	50	3	8	—	0.27	0.94
T2w + Dw + DCE	6	47	5	6	—	0.5	0.90
Reader 3							
T2w + Dw	2	52	1	9	—	0.18	0.98
T2w + Dw + DCE	3	53	0	8	—	0.27	1
Reader 4							
T2w + Dw	3	50	3	8	—	0.27	0.94
T2w + Dw + DCE	3	50	3	8	—	0.27	0.94

TP: true positives; TN: true negatives; FP: false positives; FN: false negatives; unc.: Unclassified.

Table 3 Modeled area under the receiver operating characteristic curve (AUCs) achieved T2w + Dw with T2w + Dw and +DCE MR imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer.

	T2w + Dw imaging	T2w + Dw + DCE imaging	P value
Per-sector analysis			
Reader 1	0.89 [0.86—0.93]	0.87 [0.83—0.91]	0.19
Reader 2	0.89 [0.85—0.92]	0.89 [0.86—0.93]	0.60
Reader 3	0.87 [0.84—0.91]	0.88 [0.84—0.92]	0.78
Reader 4	0.88 [0.85—0.92]	0.89 [0.85—0.93]	0.54
Per-lobe analysis			
Reader 1	0.82 [0.73—0.91]	0.80 [0.77—0.93]	0.50
Reader 2	0.94 [0.89—0.99]	0.91 [0.85—0.96]	0.21
Reader 3	0.83 [0.75—0.91]	0.82 [0.74—0.91]	0.84
Reader 4	0.91 [0.85—0.97]	0.90 [0.84—0.97]	0.78

Numbers in brackets are 95% confidence intervals.

Table 4 Influence of prostate volume on the performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE MR imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer (per-sector analysis).

	T2w + Dw imaging	P value ^a	T2w + Dw + DCE imaging	P value ^b
Reader 1				
Prostate volume < 27 cm ³	0.87 [0.82—0.93]	0.13	0.86 [0.81—0.92]	0.1
Prostate volume \geq 27 cm ³	0.91 [0.88—0.96]		0.91 [0.87—0.95]	
Reader 2				
Prostate volume < 27 cm ³	0.88 [0.82—0.93]	0.29	0.88 [0.82—0.93]	0.11
Prostate volume \geq 27 cm ³	0.92 [0.88—0.97]		0.93 [0.89—0.96]	
Reader 3				
Prostate volume < 27 cm ³	0.86 [0.80—0.92]	0.35	0.87 [0.81—0.92]	0.56
Prostate volume \geq 27 cm ³	0.89 [0.85—0.94]		0.89 [0.84—0.94]	
Reader 4				
Prostate volume < 27 cm ³	0.87 [0.81—0.92]	0.07	0.88 [0.83—0.94]	0.12
Prostate volume \geq 27 cm ³	0.93 [0.89—0.96]		0.93 [0.89—0.96]	

Numbers in brackets are 95% confidence intervals.

^a Comparing the performance of T2w + Dw imaging in prostates < 27 cm³ and \geq 27 cm³.

^b Comparing the performance of T2w + Dw + DCE imaging in prostates < 27 cm³ and \geq 27 cm³.

Table 5 Influence of prostate-specific antigen (PSA) level on the performance of T2w+Dw and T2w+Dw+DCEMR imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer (per-sectoranalysis).				
	T2w + Dw imaging	P value ^a	T2w + Dw + DCE imaging	P value ^b
Reader 1				
PSA < 4.7 ng/mL	0.94 [0.90—0.97]	0.61	0.88 [0.84—0.94]	0.66
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.90 [0.86—0.94]		0.90 [0.86—0.95]	
Reader 2				
PSA < 4.7 ng/mL	0.92 [0.88—0.97]	0.18	0.92 [0.88—0.96]	0.53
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.90 [0.86—0.95]		0.90 [0.86—0.95]	
Reader 3				
PSA < 4.7 ng/mL	0.90 [0.86—0.94]	0.83	0.83 [0.77—0.90]	0.10
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.91 [0.87—0.95]		0.90 [0.85—0.96]	
Reader 4				
PSA < 4.7 ng/mL	0.89 [0.85—0.94]	0.43	0.91 [0.87—0.96]	0.81
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.92 [0.87—0.95]		0.92 [0.88—0.96]	

Numbers in brackets are 95% confidence intervals.
^a Comparing the performance of T2w + Dw imaging in patients with PSA levels < 4.7 ng/mL and ≥ 4.7 ng/mL.
^b Comparing the performance of T2w + Dw + DCE imaging in patients with PSA levels < 4.7 ng/mL and ≥ 4.7 ng/mL.

Underestimation of the tumor burden before hemi-ablation

If salvage hemi-ablation had been planned on the basis of imaging only, readers 1, 2, 3 and 4 would have missed cancer in respectively 8, 15, 15 and 11 lobes with T2w + Dw imaging and in 6, 9, 14 and 10 lobes with T2w + Dw + DCE imaging. Thus, using DCE would have improved cancer detection in 1 (1.7%) to 6 (10.2%) of the 59 lobes with cancer.

Discussion

Two prior studies have compared T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging in patients with suspicion of radiorecurrent cancer [49,50]. Donati et al. retrospectively evaluated 53 patients with history of EBRT, brachytherapy or combination of both, imaged at 1.5 T or 3 T [49]. Dw imaging protocols used b values of either 0—700 s/mm² or 0—1000 s/mm². DCE imaging temporal resolution was 3.4—6.7 s. Images were analyzed by two independent readers with 1 and 8 years of experience. The reference standard was transrectal biopsy. Analysis was performed at the sextant and patient level. T2w + Dw imaging tended to yield higher AUCs than T2w + Dw + DCE imaging (0.812—0.863 vs. 0.722—0.879 at per-patient analysis; 0.745—0.791 vs. 0.672—0.745 at per-sextant analysis) but the difference was not significant. Inter-reader agreement was also better with T2w + Dw imaging (= 0.55 vs. = 0.49). Abd-Alazeez et

al. studied 37 patients treated only by EBRT and imaged at 1.5 T or 3 T [50]. Dw imaging used multiple b values, the highest being 1000 s/mm² at 1.5 T and 2000 s/mm² at 3 T. DCE imaging temporal resolution was 17 s at 1.5 T and 13 s at 3 T. Images were read by two independent readers with 5 and 7 years of experience. The reference standard was transperineal template prostate (TPP) biopsy. Analysis was performed at the lobe level. T2w + Dw + DCE imaging tended to yield higher AUCs (0.80–0.84) than T2w + Dw imaging (0.77 for both readers) but the difference was not significant.

In our study, we made three important methodological choices. First, we evaluated a homogeneous population (patients treated only with EBRT) with standardized imaging (all patients imaged at 3 T with similar imaging parameters). Second, because we did not compare two different imaging modalities (i.e., A vs. B), but one imaging modality with and without additional information (i.e., A vs. A + B), we chose a sequential reading design (reading of A and A + B in the same session). Indeed, in this situation, sequential reading may provide better statistical power than independent readings due to improved intra-reader agreement [63]. Third, in the context of possible focal salvage treatment, false negative MRI findings (that miss potentially curable disease) seem more damageable than false positive MRI findings (that only induce additional useless targeted biopsy). Therefore, we favoured a high sensitivity approach by using a score $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer.

We found good diagnostic performance for T2w + Dw + DCE imaging, with high AUC values both at per-sector and per-lobe analysis. This is consistent with the results of the existing literature [45–50,59–63] and strongly suggests that mpMRI should be considered to guide biopsies in patients with suspicion of local prostate cancer recurrence after EBRT. However, because the sensitivity of T2w + Dw + DCE imaging is not perfect, systematic biopsy in sectors normal at imaging remain mandatory if a salvage treatment is planned.

Like previously published series, we found that AUC values obtained with T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging were similar. However, AUC values only reflect the global performance of tests and sensitivity/specificity tradeoffs must also be compared between the two techniques. In the study by Donati et al. sensitivities tended to be higher for T2w + Dw imaging, using a score $\geq 4/5$ for diagnosis of cancer [49]. On the contrary, Abd-Alazeez et al. found higher sensitivities for T2w + Dw + DCE imaging for their two readers, using a score $\geq 3/5$ for diagnosis of cancer [50]. Our results are in line with those of Abd-Alazeez et al. [50]. In all readers, we found a trend for improved sensitivity and decreased specificity with the use of

DCE. Although not significant, differences were substantial for some readers, and cancer may have been missed in 1.7% to 10.2% lobes with positive biopsy, if DCE should have not been used. In the study by Abd-Alazeez et al., the number of lobes with cancer potentially missed by omitting DCE can be estimated between 12% (6/49) and 16% (8/49) depending on the reader [50]. Altogether, our results and those by Abd-Alazeez et al. suggest that omitting DCE may slightly decrease sensitivity for tumor detection, which may impact treatment planning for salvage therapy [50].

Another concern was the potential impact of omitting DCE imaging on readers with less experience. The performance of the junior reader (reader 4) was similar to that of the senior readers for both imaging techniques and DCE did not appear to be more beneficial to him than to the others. There was no clear improvement either in inter-reader agreement when DCE was used.

We did not use the Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) score [64]. In untreated patients, the Likert score was found to provide better inter-reader agreement than the first version of the PIRADS score [65,66]. The PIRADS score has been recently refined, but its second version has not been developed for detecting suspected recurrent PCa following therapy [44,67].

Eleven of our patients were assessed before their PSA level reached the Phoenix criteria. Up to 71% of patients with rising PSA levels after EBRT but not fulfilling the Phoenix criteria have positive prostate biopsy [47]. Therefore, to detect post-EBRT local recurrences early, it may be necessary to assess patients with rising PSA before the Phoenix criteria are fulfilled.

We chose not to include patients with history of brachytherapy in our series. Preliminary findings suggest that DCE imaging may be particularly sensitive in those patients [55]. On the other hand, brachytherapy seeds may cause image artefacts at Dw imaging [49]. Thus, our results do not apply to this specific group of patients.

Our study has some limitations. First, due to its retrospective nature, it is subject to unavoidable spectrum and verification bias. Although our institution's standard is to perform prostate biopsy even when mpMRI is negative, some patients with negative mpMRI may still have opted to avoid biopsy. Second, we used only 3 T MR scanners. Therefore, our results may not be valid at 1.5 T. Third, we studied a relatively limited number of patients. Some differences in sensitivity or specificity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging may

have been statistically significant, had a larger patient population been evaluated. Fourth, we used cognitive guidance for transrectal biopsy. This may have induced biopsy mistargeting. However, this error is likely to equally apply to lesions seen on Dw and DCE imaging and therefore is unlikely to have substantially biased the comparison between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging. No US/MR fusion software was used, but the added value of US/MR fusion guidance as compared to cognitive guidance is poorly evaluated in the literature, and published comparisons gave discordant results [68–70]. Furthermore, because of its high morbidity, radical prostatectomy is only used in a highly selected population of patients with post-EBRT recurrent cancer. Therefore, using prostatectomy specimens as reference standard would have induced a major selection bias. TTP represents an alternative, but, because of its increased morbidity as compared to transrectal biopsy, its use as reference standard may also be prone to selection bias. Interestingly, our results are very close to those of Abd-Alazeez et al. who used TTP as reference standard [50]. Fifth, because we did not use prostatectomy specimens, we could not assess whether the use of DCE improved or not the estimation of the tumor volume. In untreated prostates, DCE imaging has been shown to better evaluate the histological tumor volume than the other pulse sequences [71]. Whether this is also true in the post-EBRT setting remains to be defined.

In conclusion, we did not find any significant difference in the AUC values of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging, for any reader. However, T2w + Dw + DCE imaging tended to yield higher sensitivity for all readers, even if the difference was not significant. The same trend was found for the two readers of the study by Abd-Alazeez et al. [50]. Therefore, radiologists must be warned that omitting DCE imaging may slightly decrease the sensitivity of recurrent cancer detection, which may impact treatment planning for salvage therapy.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

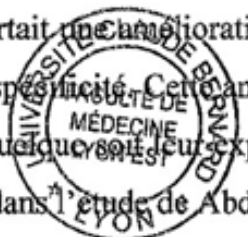
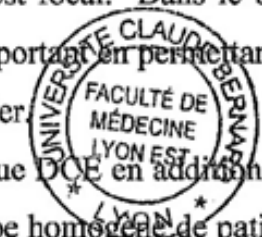


Nom, prénom du candidat :
Florian, Alonzo-Lacroix

CONCLUSIONS

La récurrence après radiothérapie d'un cancer prostatique concerne 30 à 50% des patients. Il s'agit d'une récurrence locale chez environ la moitié des patients. Cette pathologie est de pronostic sévère (45% de décès à 4 ans toutes causes confondues)[72]. Toutefois des traitements de rattrapage existent si la récurrence est uniquement locale. La prostatectomie de rattrapage s'accompagne d'une morbidité significative (25% d'incontinence urinaire, 63% de dysfonction érectile)[73], les traitements mini-invasifs (curi-thérapie, HIFU, cryothérapie) entraînent une morbidité moindre surtout si le traitement est focal. Dans le bilan préthérapeutique de ces récurrences locales, l'IRM joue un rôle particulièrement important en permettant de guider les biopsies et d'appréhender la localisation et le volume de la lésion à traiter.

Notre étude visant à déterminer l'intérêt de la séquence injectée dynamique DCE en addition aux séquences T2 et diffusion DW $b2000s/mm^2$ sur une IRM 3T, concernait un groupe homogène de patients présentant une récurrence biologique après traitement d'un cancer prostatique par radiothérapie. Comme les autres articles de la littérature, notre étude rétrospective confirme les bonnes performances diagnostiques de l'IRM multiparamétrique dans la détection des récurrences locales de cancer prostatique après radiothérapie (en utilisant comme gold standard le résultat des biopsies prostatiques transrectales). La comparaison entre les protocoles d'acquisition T2+DW et T2+DW+DCE retrouvait des valeurs de sensibilité, de spécificité et d'AUC aussi satisfaisantes avec et sans la séquence injectée dynamique sans que l'on note de différence significative tant à l'échelle des secteurs que des lobes. L'article d'Abd-Alazeez et al[50], qui posait sous un angle un peu différent la même question que nous, arrivait également à cette conclusion. Le couple séquence T2 +DW semblait donc suffisant pour détecter les récurrences, sans que le lecteur ait besoin de visualiser la séquence injectée. Cependant, tant dans leur étude que dans la notre, la séquence injectée apportait une amélioration non significative de la sensibilité au détriment d'une baisse non significative de la spécificité. Cette amélioration modeste de la sensibilité de l'examen était retrouvée chez tous les lecteurs quelle soit leur expérience en imagerie urologique (4 lecteurs dont un junior dans notre étude, 2 lecteurs dans l'étude de Abd-Alazeez). Le nombre de patient analysé dans notre étude reste



relativement limité (45 patients) ce qui constitue une limite, on peut donc imaginer que la différence de sensibilité serait devenue significative pour un plus grand effectif.

Il paraît primordial de privilégier la sensibilité de l'examen dans cette population de patients afin de ne pas omettre de traiter une région prostatique atteinte lors du traitement de rattrapage, que l'on souhaite le plus limité possible certes mais sans risquer de sous-traitement. Lorsque l'on s'intéresse notamment à l'analyse par lobe, particulièrement importante en cas d'une décision d'hémitraitement, dans la population de notre étude l'omission de la séquence injectée (si la décision thérapeutique se basait uniquement sur l'IRM) aurait entraîné un sous traitement de 1 à 6 lobes selon les lecteurs, avec de ce fait une perte de chance certaine chez ces patients. La potentielle toxicité du gadolinium par accumulation cérébrale en cas d'injections répétées ne peut pas constituer un argument en défaveur de la séquence dynamique dans cette population relativement âgée, porteuse d'une pathologie sévère.

Nous recommandons donc, aux vues de nos résultats et de ceux de la littérature, de maintenir la séquence injectée dynamique DCE dans le protocole IRM du bilan de récurrence après radiothérapie afin de maximiser la sensibilité de l'examen et de ne pas risquer de sous diagnostiquer et de sous traiter certaines régions prostatiques lors du traitement de rattrapage.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature

Pr O. ROUWENE




Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'IFR de Médecine Lyon Est

Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 01 SEP. 2017

BIBLIOGRAPHIE

[1] Rozet F. et al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. *ProgUrol* 2016; 27:95—143.

[2] Mottet N. et al. EAU guidelines prostate cancer 2017. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.

[3] Schoots I.G. et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *EurUrol* 2015; 68:438—50.

[4] Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *CurrOpinUrol* 2017; 27:225-230.

[5] Tosoian J.J. et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J ClinOncol* 2015; 33:3379—85.

[6] Klotz L. et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J ClinOncol* 2015; 33:272—7.

[7] Villeirs G.M. et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol* 2011; 77:340—5.

[8] Yaxley J.W. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016; 388:1057—66.

[9] Briganti A. et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *EurUrol* 2012; 61:480—7.

[10] Bolla M. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380:2018—27.

[11] Hamdy F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415—24.

[12] Wilt T.J. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203—13.

[13] Daugherty M. et al. Are we underestimating the rates of incontinence after prostate cancer treatment? Results from NHANES. *IntUrolNephrol* 2017 Jul 14. doi: 10.1007/s11255-017-1660-5.

[14] Haahr M.K. et al. A Retrospective Study of Erectile Function and Use of Erectile Aids in Prostate Cancer Patients After Radical Prostatectomy in Denmark. *Sex Med* 2017; 5:156—162.

[15] Fowler F.J. et al. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J ClinOncol* 1996; 14:2258—65.

[16] Jones C.U. et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:107—18.

[17] Ray M.E. et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2006; 64:1140—50.

[18] Potters L. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008; 179:20-4.

[19] Budaus L. et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *EurUrol* 2012; 61:112—27.

[20] Zietman A.L. et al. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:1233—9.

[21] Kuban D.A. et al. Long-term multi- institutional analysis of stage T1—T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2003; 57:915—28.

[22] D’Amico A.V. et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004; 172:42—6.

[23] Zumsteg Z.S. et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *EurUrol* 2015; 67:1009—16.

[24] Evangelista L. et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *ClinNucl Med* 2013; 38:305—14.

[25] Morigi J.J. et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015; 56:1185—90.

[26] James N.D. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *EurUrol* 2015; 67:1028—38.

[27] Vale C.L. et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17:243—256.

[28] Gaudin P.B. et al. Histopathologic effects of three-dimensional conformal external beam radiation therapy on benign and malignant prostate tissues. *Am J SurgPathol* 1999; 23:1021—31.

[29] Gotto G.T. et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol* 2010; 184:136—42.

[30] Chade D.C. et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *EurUrol* 2012; 61:961—71.

[31] Chade D.C. et al. Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-recurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Collaboration. *EurUrol* 2011; 60:205—10.

[32] Crouzet S. et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int* 2017; 119:896—904.

[33] Ahmad I. et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. *PLoS One* 2013; 8:69243.

[34] Pisters L.L. et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009; 182:517—25.

[35] Chen C.P. et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2013; 86:324—9.

- [36] Li Y.H. et al. Salvage focal prostate cryoablation for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy: initial results from the cryo on-line data registry. *Prostate* 2015; 75:1—7.
- [37] Baco E. et al. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound(HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer: a prospective two-centre study. *BJU Int* 2014; 114:532—40.
- [38] Smeenge M. et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012; 110: 942—8.
- [39] Kitajima K. et al. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm²) and standard high b-value (1000 s/mm²). *J MagnReson Imaging* 2012; 36:198—205.
- [40] Bratan F. et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *EurRadiol* 2013; 23: 2019—29.
- [41] Marin L. et al. Comparison of semi-automated and manual methods to measure the volume of prostate cancer on magnetic resonance imaging. *DiagnInterv Imaging* 2017; 98:423—428.
- [42] Largeron J.P. et al. Multiparametric 3T MRI in the routine staging of prostate cancer. *Prog Urol* 2014; 24:145—53.
- [43] Shin T. et al. Diagnostic accuracy of a five-point Likert scoring system for magnetic resonance imaging (MRI) evaluated according to results of MRI/ultrasonography image-fusion targeted biopsy of the prostate. *BJU Int* 2017 Jul 27. doi: 10.1111/bju.13972.
- [44] Weinreb J.C. et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *EurUrol* 2016; 69:16—40.

[45] Rouviere O. et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor—correlation with biopsy findings. *Urology* 2004; 63:922—927.

[46] Arrayeh E. et al. Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:787—93.

[47] Akin O. et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. *Eur Radiol* 2011; 21:1970—8.

[48] Kim C.K. et al. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3 T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29:391—7.

[49] Donati O.F. et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology* 2013; 268:440—50.

[50] Abd-Alazeez M. et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015; 18:128—36.

[51] Stojanov D.A. et al. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol* 2016; 26:807—15.

[52] Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, Scardino P, Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2008; 179:1368—73.

[53] Paparel P, Cronin AM, Savage C, Scardino PT, Eastham JA. Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy. *EurUrol* 2009; 55:404—10.

[54] Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010; 57:437—43.

[55] Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *EurRadiol* 2010; 20:1254—66.

[56] Gravina GL, Tombolini V, Di Staso M, et al. Advances in imaging and in non-surgical salvage treatments after radiorecurrence in prostate cancer: what does the oncologist, radiotherapist and radiologist need to know? *EurRadiol* 2012; 22:2848—58.

[57] Kanthabalan A, Arya M, Punwani S, et al. Role of focal salvage ablative therapy in localized radiorecurrent prostate cancer. *World J Urol* 2013; 31:1361—8.

[58] Ahmed HU, Cathcart P, McCartan N, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. *Cancer* 2012; 118:4148—55.

[59] Haider MA, Chung P, Sweet J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2008; 70:425—30.

[60] Kara T, Akata D, Akyol F, Karcaaltincaba M, Ozmen M. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in the detection of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: correlation with transrectal ultrasound and pathological findings. *DiagnIntervRadiol* 2011; 17:38—43.

- [61] Rud E, Baco E, Lien D, Klotz D, Eggesbo HB. Detection of radiorecurrent prostate cancer using diffusion-weighted imaging and targeted biopsies. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202:W241—6.
- [62] Arumainayagam N, Kumar S, Ahmed HU, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU Int* 2010; 106:991—7.
- [63] Schalekamp S, van Ginneken B, Schaefer-Prokop CM, Karssemeijer N. Influence of study design in receiver operating characteristics studies: sequential versus independent reading. *J Med Imaging* 2014; 1:015501.
- [64] Puech P, Villers A, Ouzzane A, Lemaitre L. Prostate cancer: diagnosis, parametric imaging and standardized report. *DiagnInterv Imaging* 2014; 95:743—52.
- [65] Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology* 2013; 269:482—92.
- [66] Vache T, Bratan F, Mege-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, Rouviere O. Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. *Radiology* 2014; 272:446—55.
- [67] Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use. *Eur Urol* 2016; 69:41—9.
- [68] Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013; 189:493—9.

[69] Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy — prospective multicenter study. *Radiology* 2013; 268:461—9.

[70] Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014; 66:343—51.

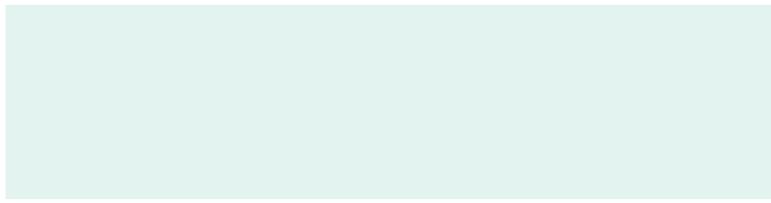
[71] Bratan F, Melodelima C, Souchon R, et al. How accurate is multiparametric MR imaging in evaluation of prostate cancer volume? *Radiology* 2015; 275:144—54.

[72] Martin N.E. et al. Natural history of untreated prostate specific antigen radiorecurrent prostate cancer in men with favorable prognostic indicators. *Prostate Cancer* 2014; 2014:912943.

[73] Vidmar R et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer. Morbidity, oncological and functional results. *Prog Urol* 2017; 27:458—466.

ANNEXE:

Article publié dans la revue Diagnostic and Interventional Imaging



ORIGINAL ARTICLE / *Genitourinary imaging*

Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted?

F. Alonzo^a, C. Melodelima^{b,c}, F. Bratan^{a,d,e,f}, T. Vitry^g,
S. Cruzet^{d,e,f,h}, A. Gelet^{d,e,f,h}, O. Rouvière^{a,d,e,f,*}

^a Department of urinary and vascular radiology, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, Lyon 69437, France

^b Laboratoire d'écologie Alpine, université Joseph-Fourier, BP 53, Grenoble 38041, France

^c CNRS, UMR 5553, BP 53, Grenoble 38041, France

^d Université de Lyon, Lyon 69003, France

^e Faculté de médecine Lyon Est, université Lyon 1, Lyon 69003, France

^f Inserm, U1032, LabTau, Lyon 69003, France

^g Service d'imagerie, hôpital d'instruction des armées Desgenettes, Lyon 69275, France

^h Department of urology, hôpital Edouard-Herriot, hospices civils de Lyon, Lyon 69437, France

KEYWORDS

Prostatic neoplasms;
Radiotherapy;
Multiparametric MRI;
Neoplasm
recurrence;
Dynamic
contrast-enhanced
MRI

Abstract

Objective: The goal of this study was to assess the added value of dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging in detecting locally radio-recurrent prostate cancer using multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) at 3 Tesla (T).

Materials and methods: We retrospectively analyzed 45 patients with rising prostate-specific antigen level after prostate radiotherapy who underwent mpMRI [T2-weighted (T2w), diffusion-weighted (Dw) and DCE imaging] at 3 T before prostate biopsy. Four readers assigned a 5-level Likert score of cancer likelihood in 8 prostate sectors (6 sextants, 2 seminal vesicles) on T2w + Dw and T2w + Dw + DCE images. Biopsy results were used as the standard of reference.

Results: T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging had similar areas under the receiver operating characteristic curves on per-sector (0.87–0.89 vs. 0.87–0.89; $P=0.19$ –0.78) and per-lobe (0.82–0.94 vs. 0.80–0.91; $P=0.21$ –0.84) analysis. Using a Likert score $\geq 2/5$ for diagnosis threshold, T2w + Dw + DCE imaging showed non-significantly higher sensitivities on per-sector

* Corresponding author. Department of urinary and vascular radiology, hôpital Édouard-Herriot, pavillon B, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France.

E-mail address: Olivier.rouviere@netcourrier.com (O. Rouvière).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.01.008>

2211-5684/© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Éditions françaises de radiologie.

Please cite this article in press as: Alonzo F, et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagnostic and Interventional Imaging* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.01.008>

(0.56–0.72 vs. 0.52–0.73, $P=0.34$ –0.69) and per-lobe (0.80–0.90 vs. 0.73–0.88; $P=0.63$ –0.99) analysis. It also showed non-significantly lower specificities on per-sector (0.74–0.89 vs. 0.82–0.89; $P=0.09$ –0.99) and per-lobe (0.48–0.81 vs. 0.61–0.84; $P=0.10$ –0.99) analysis. Weighted kappa values were respectively 0.57–0.70 and 0.55–0.66 for T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging at the sector level, and 0.66–0.83 and 0.58–0.85 at the lobe level.

Conclusion: The use of DCE MR imaging tends to increase sensitivity and decrease specificity for all readers, but the differences are not significant.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Éditions françaises de radiologie.

Between 30% and 50% of patients treated by external-beam radiation therapy (EBRT) for prostate cancer will experience recurrence within 5 years. Among these patients, approximately half of them have local recurrence only [1,2]. Post-EBRT local relapse is a serious condition associated with a significantly increased risk of prostate cancer death [3]. Although effective, salvage radical prostatectomy is technically difficult and carries a high morbidity rate [4,5]. As a result, non-surgical salvage treatments, such as cryotherapy, high-intensity focused ultrasound or brachytherapy are increasingly used [6–8]. Although these techniques also induce substantial morbidity [6–8], they offer the possibility to perform focal treatments in order to reduce tissue damage and morbidity [8–10]. However, these focal salvage therapies need accurate intraprostatic mapping of the recurrent cancer. An imaging test with high sensitivity is needed to detect recurrence early and to rule out disease in negative prostate sextants or lobes that could be spared during focal treatment.

Using magnetic resonance imaging (MRI), dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging and diffusion-weighted (Dw) imaging both showed good sensitivity in detecting radio-recurrent prostate cancer [11–15]. Several independent groups obtained excellent results using multiparametric MRI (mpMRI) combining T2-weighted (T2w), Dw and DCE imaging [16,17]. However, the respective incremental value of DCE and Dw imaging remains unclear. Two recent studies found no significant difference in the area under the receiver operating characteristic curves (AUC) values obtained with T2w + Dw imaging and T2w + Dw + DCE imaging [18,19]. However, such a result is not sufficient to recommend omitting DCE imaging in radio-recurrent prostate cancer detection. Indeed, two tests may have similar AUCs and yet different sensitivity/specificity tradeoffs. Additionally, the impact of omitting DCE has not been evaluated on less-experienced readers.

Therefore, the purpose of our study was to compare T2w + Dw and T2w + Dw + DCE MR imaging in a high-sensitive approach on different readers of varying experience.

Materials and methods

Retrospective selection of the study population

We retrospectively searched our Hospital Information System database for patients who:

- were referred to our institution between September 2010 and February 2014 for rising prostate-specific antigen (PSA) serum level after EBRT for prostate cancer;
- had undergone a prostate mpMRI with subsequent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy.

Patients who had received salvage hormone therapy or any salvage local treatment (cryotherapy, high-intensity focused ultrasound) before mpMRI were excluded.

At our institution, all patients undergoing prostate mpMRI with subsequent biopsy or prostatectomy give written consent for the use of their MR and pathological data for research purposes. The creation of the database comprising mpMRI examinations and corresponding pathological data has been approved by our Institutional Review Board. The database has also been declared to the appropriate administrative authority.

MR protocols

MR examinations were performed either on a 3-T MR750 (Scanner 1, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) or a 3-T Ingenia (Scanner 2, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) MR system, using pelvic phased-array (PPA) coils. For scanner 1, the imaging protocol comprised fast spin-echo T2w (TR: 5000 ms; TE: 104 ms; FOV: 220 × 220 mm; matrix: 384 × 256; slice thickness: 3 mm) axial and sagittal images, Dw (TR: 5000 ms; TE: 90 ms; FOV: 380 × 380 mm; matrix: 128 × 128; slice thickness: 3 mm; b values: 0 and 2000 s/mm²) axial images, and DCE (TR: 3.9 ms; TE: 1.7 ms; flip angle: 12°; FOV: 240 × 192 mm; matrix: 180 × 160; slice thickness: 3 mm) axial images. For scanner 2, the imaging protocol comprised fast spin-echo T2w (TR: 5000 ms; TE: 110 ms; FOV: 230 × 230 mm; matrix: 356 × 259; slice thickness: 3 mm) axial and sagittal images, Dw (TR: 9758 ms; TE: 55 ms; FOV: 250 × 285 mm; matrix: 84 × 94; slice thickness: 3 mm; b values: 0 and 2000 s/mm²) axial images, and DCE (TR: 3.2 ms; TE: 1.6 ms; flip angle: 10°; FOV: 160 × 160 mm; matrix: 90 × 90; slice thickness: 3 mm) axial images. In all cases, DCE imaging was performed after intravenous injection of 0.2 mL/kg of gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet, Roissy, France) at a rate of 3 mL/second. Apparent diffusion coefficient (ADC) maps were automatically generated from trace Dw images for both scanners.

Prospective transrectal biopsy protocol

Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy was performed using an Aixplorer™ system and a SE3-12 transducer

Please cite this article in press as: Alonzo F, et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagnostic and Interventional Imaging* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.01.008>

(Supersonic Imaging, Aix-en-Provence, France) by the senior radiologist who had interpreted the pre-biopsy mpMRI. Prostate volume was calculated using the ellipsoid formula. All biopsies were performed as part of the routine work-up of the patients, under local anesthesia. When a sextant was normal on mpMRI, two systematic samples (one medial, one lateral) were obtained. When a sextant had a suspicious lesion with a Likert score $\geq 2/5$ on mpMRI, the biopsy operator was asked to target the part of the sextant that was abnormal, using cognitive guidance. At least two targeted biopsies were obtained for each mpMRI focal lesion. Biopsy of the seminal vesicles was left optional for the operator.

Retrospective MR image analysis

MR images were independently evaluated by 3 senior radiologists (reader 1, 2 and 3 with a respective experience of 17, 7 and 7 years in prostate imaging) and 1 junior radiologist (reader 4, 6 months of experience in prostate imaging). The readers were aware that the patients had been treated with radiotherapy for prostate cancer and had been referred for rising PSA, but were blinded to PSA levels and clinical and histological findings.

For study purposes, the prostate was divided into 8 sectors (the left and right apex, mid-gland, base and seminal vesicle). Recurrent cancer was defined as focal lesions with ill-defined hypointensity on T2w images and restricted diffusion on Dw images. Raw DCE images were visually reviewed without any specific software or colored overlay maps. Recurrent cancer was defined as areas with early wash-in and focal enhancement as compared to the rest of the prostate [11,12]. For each patient, the readers first reviewed only the T2w axial and sagittal images, the Dw trace axial images and the ADC axial maps, and assessed the likelihood of malignancy in each prostate sector, using a five-level Likert score (1, definitely benign; 2, probably benign; 3, indeterminate; 4, probably malignant; 5, definitely malignant). Then, they had access to the DCE axial images and re-assessed the likelihood of malignancy in each prostate sector, using the same Likert score.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the R software (<http://cran.r-project.org/>). Agreement between readers was measured using weighted Kappa values (package irr). Sensitivities and specificities in cancer detection were calculated for each reader using T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging Likert scores, at the sector, lobe and patient levels. A rigorous approach was used to define true positives at per-lobe and per-patient analyses, allowing spatial mismatches between positive mpMRI and biopsy findings only in ipsilateral neighboring sectors. Larger mismatches (e.g., mpMRI positive in the apex and biopsy positive in the ipsilateral base) were not considered true positives and reported as unclassified results. Sensitivities and specificities were calculated after exclusion of unclassified results. Differences in sensitivity and specificity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE scores were tested using Fisher exact test.

Generalized linear mixed models (GLMM, package lme4) were used to quantify the ability of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging score to discriminate cancer.

Individual random effects were used in order to take into account the intra-patient correlation structure. The accuracy of the model was measured by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC, package pROC). A Bonferroni correction for multiple tests was applied. Percentages were calculated along with their 95% confidence intervals (CI). A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Study population

Forty-five patients were included. Their median age at inclusion was 69 years [interquartile range (IQR): 65–74 years]. They had received a total dose of 70–78 Gy on the prostate. The median nadir (after EBRT) and last (at inclusion) PSA values were respectively 0.75 ng/mL (IQR: 0.25–1.24) and 4.7 ng/mL (IQR: 2.7–6.8). A total of 31 patients fulfilled the Phoenix definition of biochemical recurrence at inclusion, 11 had rising PSA but had not reached the nadir + 2 ng/mL threshold at the time of inclusion, and 3 had rising PSA with an unknown nadir value. The median delays between EBRT and mpMRI, and between mpMRI and biopsy were respectively 80 months (IQR: 55–99) and 1 day (IQR: 0–14). The median prostate volume at transrectal ultrasound was 27 mL (IQR: 17.3–31.8).

Per-sector analysis

The peripheral zone sextants were biopsied in all patients. Seminal vesicles were biopsied in 32 (71.1%) patients. Thus, a total of 334 sectors were biopsied. In total, 128/334 (38%) sectors were positive for cancer at biopsy. The Gleason score was 6, 7 and ≥ 8 in 20, 35 and 71 sectors, respectively. Two sectors had undetermined Gleason at biopsy.

For T2w + Dw imaging, the weighted kappa values between the different pairs of readers were the following: $\kappa_{R1/2} = 0.70$, $\kappa_{R1/3} = 0.57$, $\kappa_{R1/4} = 0.62$, $\kappa_{R2/3} = 0.68$, $\kappa_{R2/4} = 0.60$, $\kappa_{R3/4} = 0.63$. For T2w + Dw + DCE imaging, they were $\kappa_{R1/2} = 0.65$, $\kappa_{R1/3} = 0.55$, $\kappa_{R1/4} = 0.59$, $\kappa_{R2/3} = 0.65$, $\kappa_{R2/4} = 0.59$, $\kappa_{R3/4} = 0.66$.

Table 1 shows mpMRI results for the 4 readers, using a Likert score threshold of $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer. There was no significant difference between the sensitivities and the specificities of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging (Fig. 1). Table 2 shows mpMRI performance for detection of seminal vesicle invasion.

The modeled AUCs of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging were not significantly different for any reader (Table 3). Neither the prostate volume, nor the PSA level had significant influence on the performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging (Tables 4 and 5).

Per-lobe analysis

In total, 59/90 (65.5%) lobes were positive for cancer at biopsy. The Gleason score was 6, 7 and ≥ 8 in 14, 18 and 26 lobes, respectively. One lobe had undetermined Gleason score at biopsy.

Table 1 Performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer, using a Likert score $\geq 2/5$ for diagnosis threshold.

	TP	TN	FP	FN	Unc.	Se	Spe	P (Se)	P (Spe)
Per-sector analysis									
Reader 1									
T2w + Dw	93	168	38	35	–	0.73	0.82	0.69	0.09
T2w + Dw + DCE	92	152	54	36	–	0.72	0.74		
Reader 2									
T2w + Dw	76	178	28	52	–	0.60	0.86	0.34	0.08
T2w + Dw + DCE	90	164	42	38	–	0.70	0.80		
Reader 3									
T2w + Dw	66	183	23	62	–	0.52	0.89	0.67	0.65
T2w + Dw + DCE	71	184	22	57	–	0.56	0.89		
Reader 4									
T2w + Dw	76	174	32	52	–	0.60	0.84	0.68	0.99
T2w + Dw + DCE	82	174	32	46	–	0.64	0.84		
Per-lobe analysis									
Reader 1									
T2w + Dw	51	19	12	7	1	0.88	0.61	0.77	0.10
T2w + Dw + DCE	52	15	16	6	1	0.90	0.48		
Reader 2									
T2w + Dw	43	25	6	16	0	0.73	0.81	0.85	0.44
T2w + Dw + DCE	49	18	13	9	1	0.84	0.58		
Reader 3									
T2w + Dw	46	26	5	13	0	0.78	0.84	0.63	0.99
T2w + Dw + DCE	47	25	6	12	0	0.80	0.81		
Reader 4									
T2w + Dw	47	21	10	11	1	0.81	0.68	0.99	0.99
T2w + Dw + DCE	48	20	11	10	1	0.83	0.65		
Per-patient analysis									
Reader 1									
T2w + Dw	38	3	0	2	2	0.95	1	ND	ND
T2w + Dw + DCE	39	2	1	2	1	0.95	0.67		
Reader 2									
T2w + Dw	37	1	2	3	2	0.93	0.33	ND	ND
T2w + Dw + DCE	38	1	2	2	2	0.95	0.33		
Reader 3									
T2w + Dw	38	1	2	3	1	0.92	0.33	ND	ND
T2w + Dw + DCE	38	2	1	3	1	0.92	0.67		
Reader 4									
T2w + Dw	38	1	2	3	1	0.92	0.33	ND	ND
T2w + Dw + DCE	38	1	2	3	1	0.92	0.33		

TP: true positives; TN: true negatives; FP: false positives; FN: false negatives; Unc.: unclassified; P (Se): P value testing differences in sensitivity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging; P (Spe): P value testing differences in specificity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging. For the calculation of sensitivity and specificity, unclassified results were excluded.

For T2w + Dw imaging, the weighted kappa values between the different pairs of readers were the following: $\kappa_{R1/2} = 0.75$, $\kappa_{R1/3} = 0.66$, $\kappa_{R1/4} = 0.71$, $\kappa_{R2/3} = 0.83$, $\kappa_{R2/4} = 0.78$, $\kappa_{R3/4} = 0.73$. For T2w + Dw + DCE imaging, they were $\kappa_{R1/2} = 0.68$, $\kappa_{R1/3} = 0.62$, $\kappa_{R1/4} = 0.58$, $\kappa_{R2/3} = 0.75$, $\kappa_{R2/4} = 0.85$, $\kappa_{R3/4} = 0.70$.

Using a score $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer, T2w + Dw + DCE imaging had higher sensitivity and lower specificity for all readers but the difference was not significant for any reader (Table 1). The modeled AUCs of T2w + Dw imaging were not significantly different from those of T2w + Dw + DCE imaging (Table 3).

Per-patient analysis

In total, 42/45 (93.3%) patients were positive for cancer at biopsy. The Gleason score was 6, 7 and ≥ 8 in 8, 15 and 18 patients, respectively. One patient had undetermined Gleason at biopsy.

For T2w + Dw imaging, the weighted kappa values between the different pairs of readers were the following: $\kappa_{R1/2} = 0.78$, $\kappa_{R1/3} = 0.81$, $\kappa_{R1/4} = 0.78$, $\kappa_{R2/3} = 0.69$, $\kappa_{R2/4} = 0.63$, $\kappa_{R3/4} = 0.58$. For T2w + Dw + DCE imaging, they were $\kappa_{R1/2} = 0.78$, $\kappa_{R1/3} = 0.79$, $\kappa_{R1/4} = 0.73$, $\kappa_{R2/3} = 0.82$, $\kappa_{R2/4} = 0.82$, $\kappa_{R3/4} = 0.73$.

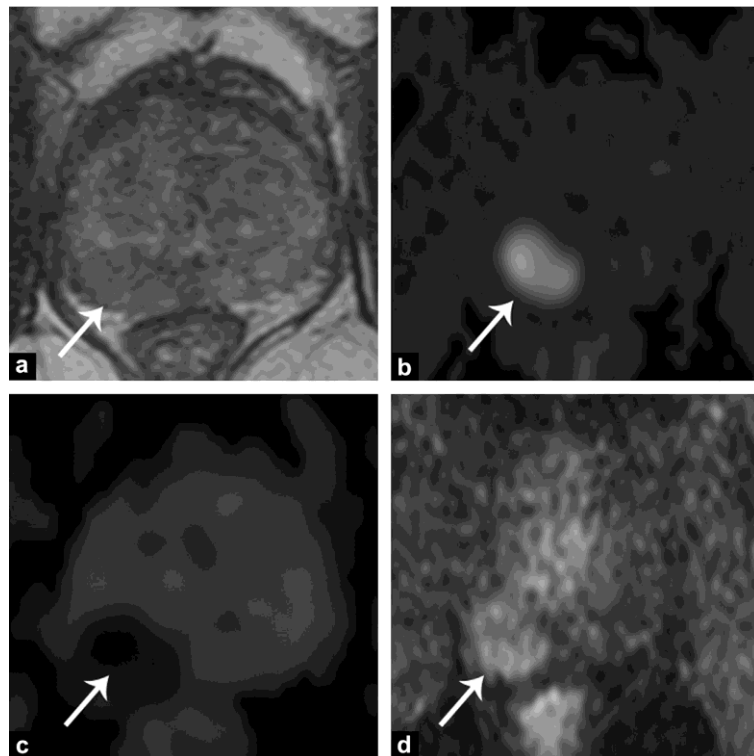


Figure 1. A 72-year-old man with rising prostate-specific antigen (5.2 ng/mL) after external-beam radiation therapy (EBRT). a: T2-weighted MR image in the transverse plane shows a prostate with diffuse low-signal intensity and indistinct zonal anatomy due to prior EBRT; an ill-defined hypointense nodule is visible in the postero-lateral part of the peripheral zone of the right mid-gland (arrow); b and c: diffusion-weighted MR images in the transverse plane clearly show the recurrent cancer as an area of restricted diffusion (arrows) in the right peripheral zone; all readers assigned a Likert score of 5/5 to this lesion (b, raw image with b value of 2000 s/mm²; c, apparent diffusion coefficient map); d: dynamic contrast-enhanced (DCE) MR image in the transverse plane shows an early and marked enhancement of the lesion (arrow); after reviewing DCE imaging, all readers kept a Likert score of 5/5. Histopathological analysis after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy revealed recurrent cancer of the right mid-gland, with a Gleason score of 8 (4+4).

Table 2 Performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging in detecting seminal vesicle invasion, using a Likert score $\geq 2/5$ for diagnosis threshold.

	TP	TN	FP	FN	Unc.	Se	Spe
Reader 1							
T2w + Dw	4	50	3	7	—	0.36	0.94
T2w + Dw + DCE	5	45	7	7	—	0.42	0.87
Reader 2							
T2w + Dw	3	50	3	8	—	0.27	0.94
T2w + Dw + DCE	6	47	5	6	—	0.5	0.90
Reader 3							
T2w + Dw	2	52	1	9	—	0.18	0.98
T2w + Dw + DCE	3	53	0	8	—	0.27	1
Reader 4							
T2w + Dw	3	50	3	8	—	0.27	0.94
T2w + Dw + DCE	3	50	3	8	—	0.27	0.94

TP: true positives; TN: true negatives; FP: false positives; FN: false negatives; unc.: Unclassified.

Table 3 Modeled area under the receiver operating characteristic curve (AUCs) achieved with T2w + Dw and T2w + Dw + DCE MR imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer.

	T2w + Dw imaging	T2w + Dw + DCE imaging	P value
Per-sector analysis			
Reader 1	0.89 [0.86–0.93]	0.87 [0.83–0.91]	0.19
Reader 2	0.89 [0.85–0.92]	0.89 [0.86–0.93]	0.60
Reader 3	0.87 [0.84–0.91]	0.88 [0.84–0.92]	0.78
Reader 4	0.88 [0.85–0.92]	0.89 [0.85–0.93]	0.54
Per-lobe analysis			
Reader 1	0.82 [0.73–0.91]	0.80 [0.77–0.93]	0.50
Reader 2	0.94 [0.89–0.99]	0.91 [0.85–0.96]	0.21
Reader 3	0.83 [0.75–0.91]	0.82 [0.74–0.91]	0.84
Reader 4	0.91 [0.85–0.97]	0.90 [0.84–0.97]	0.78

Numbers in brackets are 95% confidence intervals.

Table 4 Influence of prostate volume on the performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE MR imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer (per-sector analysis).

	T2w + Dw imaging	P value ^a	T2w + Dw + DCE imaging	P value ^b
Reader 1				
Prostate volume < 27 cm ³	0.87 [0.82–0.93]	0.13	0.86 [0.81–0.92]	0.1
Prostate volume ≥ 27 cm ³	0.91 [0.88–0.96]		0.91 [0.87–0.95]	
Reader 2				
Prostate volume < 27 cm ³	0.88 [0.82–0.93]	0.29	0.88 [0.82–0.93]	0.11
Prostate volume ≥ 27 cm ³	0.92 [0.88–0.97]		0.93 [0.89–0.96]	
Reader 3				
Prostate volume < 27 cm ³	0.86 [0.80–0.92]	0.35	0.87 [0.81–0.92]	0.56
Prostate volume ≥ 27 cm ³	0.89 [0.85–0.94]		0.89 [0.84–0.94]	
Reader 4				
Prostate volume < 27 cm ³	0.87 [0.81–0.92]	0.07	0.88 [0.83–0.94]	0.12
Prostate volume ≥ 27 cm ³	0.93 [0.89–0.96]		0.93 [0.89–0.96]	

Numbers in brackets are 95% confidence intervals.
^a Comparing the performance of T2w + Dw imaging in prostates < 27 cm³ and ≥ 27 cm³.
^b Comparing the performance of T2w + Dw + DCE imaging in prostates < 27 cm³ and ≥ 27 cm³.

Table 5 Influence of prostate-specific antigen (PSA) level on the performance of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE MR imaging in detecting post-radiotherapy local recurrences of prostate cancer (per-sector analysis).

	T2w + Dw imaging	P value ^a	T2w + Dw + DCE imaging	P value ^b
Reader 1				
PSA < 4.7 ng/mL	0.94 [0.90–0.97]	0.61	0.88 [0.84–0.94]	0.66
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.90 [0.86–0.94]		0.90 [0.86–0.95]	
Reader 2				
PSA < 4.7 ng/mL	0.92 [0.88–0.97]	0.18	0.92 [0.88–0.96]	0.53
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.90 [0.86–0.95]		0.90 [0.86–0.95]	
Reader 3				
PSA < 4.7 ng/mL	0.90 [0.86–0.94]	0.83	0.83 [0.77–0.90]	0.10
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.91 [0.87–0.95]		0.90 [0.85–0.96]	
Reader 4				
PSA < 4.7 ng/mL	0.89 [0.85–0.94]	0.43	0.91 [0.87–0.96]	0.81
PSA ≥ 4.7 ng/mL	0.92 [0.87–0.95]		0.92 [0.88–0.96]	

Numbers in brackets are 95% confidence intervals.
^a Comparing the performance of T2w + Dw imaging in patients with PSA levels < 4.7 ng/mL and ≥ 4.7 ng/mL.
^b Comparing the performance of T2w + Dw + DCE imaging in patients with PSA levels < 4.7 ng/mL and ≥ 4.7 ng/mL.

Using a score $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer, T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging had similar sensitivities and specificities for all readers (Table 1). Differences were not tested given the small number of negative patients.

Underestimation of the tumor burden before hemi-ablation

If salvage hemi-ablation had been planned on the basis of imaging only, readers 1, 2, 3 and 4 would have missed cancer in respectively 8, 15, 15 and 11 lobes with T2w + Dw imaging and in 6, 9, 14 and 10 lobes with T2w + Dw + DCE imaging. Thus, using DCE would have improved cancer detection in 1 (1.7%) to 6 (10.2%) of the 59 lobes with cancer.

Discussion

Two prior studies have compared T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging in patients with suspicion of radio-recurrent cancer [18,19]. Donati et al. retrospectively evaluated 53 patients with history of EBRT, brachytherapy or combination of both, imaged at 1.5 T or 3 T [18]. Dw imaging protocols used *b* values of either 0–700 s/mm² or 0–1000 s/mm². DCE imaging temporal resolution was 3.4–6.7 s. Images were analyzed by two independent readers with 1 and 8 years of experience. The reference standard was transrectal biopsy. Analysis was performed at the sextant and patient level. T2w + Dw imaging tended to yield higher AUCs than T2w + Dw + DCE imaging (0.812–0.863 vs. 0.722–0.879 at per-patient analysis; 0.745–0.791 vs. 0.672–0.745 at per-sextant analysis) but the difference was not significant. Inter-reader agreement was also better with T2w + Dw imaging (*n* = 0.55 vs. *n* = 0.49). Abd-Alazeez et al. studied 37 patients treated only by EBRT and imaged at 1.5 T or 3 T [19]. Dw imaging used multiple *b* values, the highest being 1000 s/mm² at 1.5 T and 2000 s/mm² at 3 T. DCE imaging temporal resolution was 17 s at 1.5 T and 13 s at 3 T. Images were read by two independent readers with 5 and 7 years of experience. The reference standard was transperineal template prostate (TPP) biopsy. Analysis was performed at the lobe level. T2w + Dw + DCE imaging tended to yield higher AUCs (0.80–0.84) than T2w + Dw imaging (0.77 for both readers) but the difference was not significant.

In our study, we made three important methodological choices. First, we evaluated a homogeneous population (patients treated only with EBRT) with standardized imaging (all patients imaged at 3 T with similar imaging parameters). Second, because we did not compare two different imaging modalities (i.e., A vs. B), but one imaging modality with and without additional information (i.e., A vs. A + B), we chose a sequential reading design (reading of A and A + B in the same session). Indeed, in this situation, sequential reading may provide better statistical power than independent readings due to improved intra-reader agreement [20]. Third, in the context of possible focal salvage treatment, false negative MRI findings (that miss potentially curable disease) seem more damageable than false positive MRI findings (that only induce additional useless targeted biopsy). Therefore, we favoured a high sensitivity approach by using a score $\geq 2/5$ for diagnosis of cancer.

We found good diagnostic performance for T2w + Dw + DCE imaging, with high AUC values both at per-sector and per-lobe analysis. This is consistent with the results of the existing literature [11–13,16–19] and strongly suggests that mpMRI should be considered to guide biopsies in patients with suspicion of local prostate cancer recurrence after EBRT. However, because the sensitivity of T2w + Dw + DCE imaging is not perfect, systematic biopsy in sectors normal at imaging remain mandatory if a salvage treatment is planned.

Like previously published series, we found that AUC values obtained with T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging were similar. However, AUC values only reflect the global performance of tests and sensitivity/specificity tradeoffs must also be compared between the two techniques. In the study by Donati et al. sensitivities tended to be higher for T2w + Dw imaging, using a score $\geq 4/5$ for diagnosis of cancer [18]. On the contrary, Abd-Alazeez et al. found higher sensitivities for T2w + Dw + DCE imaging for their two readers, using a score $\geq 3/5$ for diagnosis of cancer [19]. Our results are in line with those of Abd-Alazeez et al. [19]. In all readers, we found a trend for improved sensitivity and decreased specificity with the use of DCE. Although not significant, differences were substantial for some readers, and cancer may have been missed in 1.7% to 10.2% lobes with positive biopsy, if DCE should have not been used. In the study by Abd-Alazeez et al., the number of lobes with cancer potentially missed by omitting DCE can be estimated between 12% (6/49) and 16% (8/49) depending on the reader [19]. Altogether, our results and those by Abd-Alazeez et al. suggest that omitting DCE may slightly decrease sensitivity for tumor detection, which may impact treatment planning for salvage therapy [19].

Another concern was the potential impact of omitting DCE imaging on readers with less experience. The performance of the junior reader (reader 4) was similar to that of the senior readers for both imaging techniques and DCE did not appear to be more beneficial to him than to the others. There was no clear improvement either in inter-reader agreement when DCE was used.

We did not use the Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) score [21]. In untreated patients, the Likert score was found to provide better inter-reader agreement than the first version of the PIRADS score [22,23]. The PIRADS score has been recently refined, but its second version has not been developed for detecting suspected recurrent PCa following therapy [24,25].

Eleven of our patients were assessed before their PSA level reached the Phoenix criteria. Up to 71% of patients with rising PSA levels after EBRT but not fulfilling the Phoenix criteria have positive prostate biopsy [16]. Therefore, to detect post-EBRT local recurrences early, it may be necessary to assess patients with rising PSA before the Phoenix criteria are fulfilled.

We chose not to include patients with history of brachytherapy in our series. Preliminary findings suggest that DCE imaging may be particularly sensitive in those patients [6]. On the other hand, brachytherapy seeds may cause image artefacts at Dw imaging [18]. Thus, our results do not apply to this specific group of patients.

Our study has some limitations. First, due to its retrospective nature, it is subject to unavoidable spectrum

and verification bias. Although our institution's standard is to perform prostate biopsy even when mpMRI is negative, some patients with negative mpMRI may still have opted to avoid biopsy. Second, we used only 3 T MR scanners. Therefore, our results may not be valid at 1.5 T. Third, we studied a relatively limited number of patients. Some differences in sensitivity or specificity between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging may have been statistically significant, had a larger patient population been evaluated. Fourth, we used cognitive guidance for transrectal biopsy. This may have induced biopsy mistargeting. However, this error is likely to equally apply to lesions seen on Dw and DCE imaging and therefore is unlikely to have substantially biased the comparison between T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging. No US/MR fusion software was used, but the added value of US/MR fusion guidance as compared to cognitive guidance is poorly evaluated in the literature, and published comparisons gave discordant results [26–28]. Furthermore, because of its high morbidity, radical prostatectomy is only used in a highly selected population of patients with post-EBRT recurrent cancer. Therefore, using prostatectomy specimens as reference standard would have induced a major selection bias. TTP represents an alternative, but, because of its increased morbidity as compared to transrectal biopsy, its use as reference standard may also be prone to selection bias. Interestingly, our results are very close to those of Abd-Alazeez et al. who used TTP as reference standard [19]. Fifth, because we did not use prostatectomy specimens, we could not assess whether the use of DCE improved or not the estimation of the tumor volume. In untreated prostates, DCE imaging has been shown to better evaluate the histological tumor volume than the other pulse sequences [29]. Whether this is also true in the post-EBRT setting remains to be defined.

In conclusion, we did not find any significant difference in the AUC values of T2w + Dw and T2w + Dw + DCE imaging, for any reader. However, T2w + Dw + DCE imaging tended to yield higher sensitivity for all readers, even if the difference was not significant. The same trend was found for the two readers of the study by Abd-Alazeez et al. [19]. Therefore, radiologists must be warned that omitting DCE imaging may slightly decrease the sensitivity of recurrent cancer detection, which may impact treatment planning for salvage therapy.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233–9.
- [2] Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1–T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:915–28.
- [3] Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, Scardino P, Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2008;179:1368–73.
- [4] Paparel P, Cronin AM, Savage C, Scardino PT, Eastham JA. Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy. *Eur Urol* 2009;55:404–10.
- [5] Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57:437–43.
- [6] Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010;20:1254–66.
- [7] Gravina GL, Tombolini V, Di Staso M, et al. Advances in imaging and in non-surgical salvage treatments after radiorecurrence in prostate cancer: what does the oncologist, radiotherapist and radiologist need to know? *Eur Radiol* 2012;22:2848–58.
- [8] Kanthabalan A, Arya M, Punwani S, et al. Role of focal salvage ablative therapy in localised radiorecurrent prostate cancer. *World J Urol* 2013;31:1361–8.
- [9] Baco E, Gelet A, Crouzet S, et al. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer: a prospective two-centre study. *BJU Int* 2014;114:532–40.
- [10] Ahmed HU, Cathcart P, McCartan N, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. *Cancer* 2012;118:4148–55.
- [11] Rouviere O, Valette O, Grivolat S, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor – correlation with biopsy findings. *Urology* 2004;63:922–7.
- [12] Haider MA, Chung P, Sweet J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:425–30.
- [13] Kara T, Akata D, Akyol F, Karcaaltincaba M, Ozmen M. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in the detection of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: correlation with transrectal ultrasound and pathological findings. *Diagn Interv Radiol* 2011;17:38–43.
- [14] Rud E, Baco E, Lien D, Klotz D, Eggesbo HB. Detection of radiorecurrent prostate cancer using diffusion-weighted imaging and targeted biopsies. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:W241–6.
- [15] Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3 T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:391–7.
- [16] Akin O, Gultekin DH, Vargas HA, et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. *Eur Radiol* 2011;21:1970–8.
- [17] Arumainayagam N, Kumar S, Ahmed HU, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU Int* 2010;106:991–7.
- [18] Donati OF, Jung SI, Vargas HA, et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology* 2013;268:440–50.
- [19] Abd-Alazeez M, Ramachandran N, Dikaios N, et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:128–36.
- [20] Schalekamp S, van Ginneken B, Schaefer-Prokop CM, Karssemeijer N. Influence of study design in receiver operating

- characteristics studies: sequential versus independent reading. *J Med Imaging* 2014;1:015501.
- [21] Puech P, Villers A, Ouzzane A, Lemaitre L. Prostate cancer: diagnosis, parametric imaging and standardized report. *Diagn Interv Imaging* 2014;95:743–52.
- [22] Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology* 2013;269:482–92.
- [23] Vache T, Bratan F, Mege-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, Rouviere O. Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. *Radiology* 2014;272:446–55.
- [24] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging: reporting and data system: 2015. Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16–40.
- [25] Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use. *Eur Urol* 2016;69:41–9.
- [26] Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013;189:493–9.
- [27] Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy – prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461–9.
- [28] Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66:343–51.
- [29] Bratan F, Melodelima C, Souchon R, et al. How accurate is multiparametric MR imaging in evaluation of prostate cancer volume? *Radiology* 2015;275:144–54.

RESUME:

Objectif: Le but de cette étude était d'évaluer la valeur ajoutée de l'imagerie par contraste dynamique (DCE) dans la détection des récidives locales du cancer de prostate après radiothérapie à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMmp) à 3 Tesla. *Matériels et méthodes:* Nous avons analysé rétrospectivement 45 patients présentant une élévation du taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après traitement par radiothérapie d'un cancer de prostate. Tous avaient bénéficié d'une IRMmp [séquence pondérée T2(T2w), séquence de diffusion (Dw) et imagerie DCE] à 3 T avant biopsies prostatiques. Quatre lecteurs ont attribué un score Likert à 5 niveaux de probabilité de cancer dans 8 secteurs de la prostate (6 sextants, 2 vésicules séminales) sur les images T2w + Dw et T2w + Dw + DCE. Les résultats des biopsies ont été utilisés comme référence. *Résultats:* T2w + Dw et T2w + Dw + DCE avaient des AUC (aires sous la courbe ROC) similaires par secteur (0,87-0,89 vs 0,87-0,89; P = 0,19-0,78) et par lobe (0,82-0,94 vs 0,80-0,91; P = 0,21-0,84). En utilisant un score Likert $\geq 2/5$ pour le seuil diagnostique, le protocole T2w + Dw + DCE a montré des sensibilités non significativement plus élevées par secteur (0,56-0,72 vs 0,52-0,73, P = 0,34-0,69) et par lobe (0,80-0,90 vs 0,73-0,88; P = 0,63-0,99); avec des spécificités non significativement plus faibles sur l'analyse par secteur (0,74-0,89 vs 0,82-0,89; P = 0,09-0,99) et par lobe (0,48-0,81 vs 0,61-0,84; P = 0,10-0,99). Les valeurs kappa pondérées étaient respectivement de 0,57-0,70 et 0,55-0,66 pour T2w + Dw et T2w + Dw + DCE au niveau des secteurs, et 0,66-0,83 et 0,58-0,85 au niveau des lobes. *Conclusion:* L'utilisation de la séquence DCE tend à augmenter la sensibilité et diminuer la spécificité pour tous les lecteurs dans la détection des récidives locales de cancer prostatique après radiothérapie; mais les différences observées n'étaient pas significatives.

MOTS CLES: Cancer prostatique, radiothérapie, IRM multiparamétrique, récidive de cancer, séquence injectée dynamique.

JURY:

Président : Monsieur le Professeur Olivier ROUVIERE
Membres : Monsieur le Professeur Xavier MARTIN
Monsieur le Professeur Olivier CHAPET
Monsieur le Professeur Sébastien CROUZET

DATE DE SOUTENANCE: 09/10/2017

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR: 24 rue Saint Maurice 69008 LYON

EMAIL: alonzoflorian@gmail.com