



**HAL**  
open science

# Intérêt de l'analyse quantitative des données de perfusion en IRM 3 Tesla dans la caractérisation des tumeurs du système musculo-squelettique

Christophe Leplat

► **To cite this version:**

Christophe Leplat. Intérêt de l'analyse quantitative des données de perfusion en IRM 3 Tesla dans la caractérisation des tumeurs du système musculo-squelettique. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297360

**HAL Id: hal-03297360**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297360v1>**

Submitted on 16 Jun 2023

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle  
de Médecine Spécialisée

par

**Christophe LEPLAT**

le 13 Juin 2018

**Intérêt de l'analyse quantitative des données de  
perfusion en IRM 3 Tesla dans la caractérisation des  
tumeurs du système musculo-squelettique**

### **Membres du jury :**

Président :

Monsieur le Professeur Alain BLUM

Juges :

Monsieur le Professeur François SIRVEAUX

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Monsieur le Professeur Pedro Augusto GONDIM TEIXEIRA



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François  
KOHLE  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD  
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -  
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard  
VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# **REMERCIEMENTS**

## **A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Alain BLUM**

Professeur de radiologie et imagerie médicale, CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

J'ai eu le privilège de bénéficier de vos enseignements depuis le premier jour de mon internat.

Je vous remercie de la confiance et des opportunités que vous m'avez offertes tout au long de cette période.

Vos connaissances et votre rigueur dans le travail sont pour moi un exemple, que j'espère à mon tour pouvoir transmettre au mieux.

Veillez recevoir ici l'expression de ma sincère gratitude, de ma profonde admiration et de mon plus grand respect.

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur François SIRVEAUX**

Professeur de chirurgie orthopédique, CHRU de Nancy, centre chirurgical Emile Gallé.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

J'ai eu le plaisir de bénéficier de vos connaissances lors de réunions pluridisciplinaires, et j'espère que ce travail saura retenir votre intérêt.

Qu'il me soit permis ici de vous témoigner de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD**

Professeur d'anatomie et cytologie pathologiques, CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Pedro Augusto GONDIM TEIXEIRA**

Professeur de radiologie et imagerie médicale, CHRU de Nancy

Je te remercie de l'honneur que tu m'as fait en acceptant de diriger ce travail de thèse.

Sans tes conseils et ton expérience, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Tes qualités tant professionnelles qu'humaines font de toi un exemple pour moi.

Je te remercie de la disponibilité dont tu sais faire preuve, que ce soit lors du travail quotidien ou bien pour les projets scientifiques

Travailler à tes côtés est un réel plaisir et j'espère me montrer digne de ton enseignement.

Reçois ici le témoignage de ma très sincère reconnaissance.

**A mes Maîtres d'internat**

Monsieur le Professeur D. Régent

Monsieur le Professeur A. Blum

Monsieur le Professeur P.A. Gondim Teixeira

Monsieur le Professeur M. Claudon

Monsieur le Professeur S. Bracard

Monsieur le Professeur R. Anxionnat

Monsieur le Professeur J. Felblinger

Madame le Professeur C. Cyteval

Monsieur le Professeur P. Taourel

Monsieur le Docteur S. Jaafar

Monsieur le Docteur O. Bruot

Monsieur le Docteur T. Batch

Madame le Docteur M.-A. Galloy

Madame le Docteur P. Bach-Segura

Et à leurs collaborateurs.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude pour avoir participé à ma formation.

A mon grand-père René.

A mes parents, pour tout ce que je vous dois.

A mes grands-mères, Monique et Thérèse.

A Delphine, pour tout ce que tu m'as apporté et pour la vie qui m'attend avec toi.

A Florent, pour tout ce que je n'ai pas besoin de t'écrire ici, nos 10 années d'amitié et celles encore plus nombreuses à venir.

A Mathieu, pour ton amitié discrète mais fidèle, de Montpellier à Montpellier, en passant par Nancy.

A Pierre, pour les années de fac, les années d'internat – pendant lesquelles on s'est un peu moins vu – et pour les années futures, dans le Sud ou ailleurs.

Aux amis faits à (ou venant de) Nancy, pour tous les excellents moments passés ensemble, qui ont fait de ma vie nancéienne un réel plaisir, que nos chemins continuent souvent à se croiser. Casting, sans ordre de préférence : FZ, Manon D, Romain, Ayla, Aymeric, Mathilde, GP, Chloé, Waled, Solène, Arnaud, Manon T, Omar, Julia, GJ, Margot, Gauthier, Charlotte, Mika et Charles.

Aux copains de ces années d'internat, et ils sont nombreux, pour les bons moments (en stage ou ailleurs), pour les soirées à Lobau ou au Gustave, pour les galères au travail, ...

Aux co-internes, aux chefs, aux manipulateurs, aux secrétaires, aux infirmières, ... des différents stages de ces 5 années d'internat, pour les échanges, l'apprentissage et le compagnonnage.



## SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## Liste des abréviations

<b>AIF</b>	Arterial Input Function = Fonction d'entrée artérielle
<b>AUC</b>	Area under the curve = Aire sous la courbe
<b>CT</b>	Computed Tomography = Tomodensitométrie
<b>DCE</b>	Dynamic Contrast Enhanced
<b>F<sub>T</sub></b>	Débit de perfusion tissulaire
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>k<sub>ep</sub></b>	Constante de transfert de l'agent de contraste du compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire
<b>K<sup>trans</sup></b>	Constante de transfert du compartiment vasculaire vers le compartiment extracellulaire extravasculaire
<b>PS</b>	Produit Perméabilité x Surface
<b>ROI</b>	Région d'intérêt
<b>T1</b>	Temps de relaxation longitudinale
<b>T2</b>	Temps de relaxation transversale
<b>TTP</b>	Temps au pic
<b>US</b>	Ultrasound = Echographie
<b>v<sub>e</sub></b>	Fraction de volume extracellulaire extravasculaire
<b>v<sub>p</sub></b>	Fraction de volume plasmatique

# **TABLE DES MATIERES**

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE DES TUMEURS DU SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE.....</b>	<b>19</b>
1.1.1	Os.....	19
1.1.2	Parties molles.....	20
<b>1.2</b>	<b>IMAGERIE CONVENTIONNELLE DANS LE BILAN DES TUMEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES.....</b>	<b>20</b>
1.2.1	Généralités.....	20
1.2.2	Méthodes d'imagerie.....	21
	Radiographie standard.....	21
	Echographie.....	22
	Scanner.....	22
	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	23
1.2.3	Implications thérapeutiques.....	24
<b>1.3</b>	<b>IMAGERIE DE PERFUSION.....</b>	<b>25</b>
1.3.1	Principes.....	26
	Microcirculation : paramètres physiologiques.....	26
	Néo-angiogenèse.....	28
1.3.2	Dynamic Contrast Enhanced Imaging.....	28
	Généralités.....	28
	Acquisition des images.....	29
	Produit de contraste.....	31
	Analyse des données de perfusion.....	33
	Les modalités d'imagerie.....	39
1.3.3	DCE-MRI dans la pathologie tumorale du système musculo-squelettique.....	42
<b>2</b>	<b>ARTICLE.....</b>	<b>46</b>
<b>3</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>66</b>
<b>4</b>	<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>72</b>

# **1 INTRODUCTION**

Les tumeurs ostéo-articulaires et des tissus mous sont des lésions fréquentes, d'histologie et de localisation variées [1]. Elles sont pour une grande part bénignes mais les lésions malignes requièrent une prise en charge précoce en milieu spécialisé du fait de leur pronostic sombre.

L'imagerie tient une place centrale dans l'évaluation et le suivi de ces tumeurs. Elle a connu des évolutions majeures à mesure des avancées technologiques, depuis la radiographie standard, qui conserve une place de choix dans le bilan initial [2], jusqu'aux techniques d'imagerie avancée telle que l'IRM de perfusion.

## **1.1 EPIDEMIOLOGIE DES TUMEURS DU SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE**

Les tumeurs du système musculo-squelettique incluent d'une part les tumeurs osseuses et d'autre part les tumeurs des tissus mous. Elles correspondent à une prolifération de cellules tumorales à partir de tissu mésenchymateux (tissu de soutien), à l'origine de nombreux composants du système musculo-squelettique, expliquant la grande diversité histologique et de localisation de ces tumeurs [1].

### **1.1.1 Os**

Les tumeurs osseuses primitives sont rares. Elles représentent, tout type confondu, moins de 1% des tumeurs chez l'adulte [3].

La plupart des tumeurs osseuses primitives sont bénignes. Leur incidence exacte est difficile à évaluer, étant donné leur caractère fréquemment asymptomatique et de découverte fortuite.

Les tumeurs osseuses primitives malignes, dont l'incidence est mieux connue, représentent moins de 0,2% des tumeurs malignes [4]. Parmi elles, l'ostéosarcome est la tumeur le plus fréquente, tout âge confondu (0,2 – 0,3/100000/an). Le sarcome d'Ewing est la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent (0,2/100000/an) et le chondrosarcome chez l'adulte (0,3/100000/an) [5].

Les métastases osseuses sont de loin les lésions osseuses malignes les plus fréquentes, atteignant 70% des patients porteurs d'une tumeur primitive sur certaines séries autoptiques [6]. Les cancers les plus fréquemment responsables sont le cancer du poumon, de la prostate, du rein, du sein et de la thyroïde [7].

### 1.1.2 Parties molles

Les « masses » des tissus mous représentent un vaste spectre de lésions et sont donc une cause très fréquente de consultation médicale. Elles sont dominées par les tumeurs à contingent graisseux [1].

La fréquence exacte des tumeurs bénignes est difficilement estimable, en raison de l'absence de décompte systématique de ces lésions et de l'existence de nombreuses lésions pseudo-tumorales. De plus, les lésions bénignes des parties molles peuvent, tout comme les tumeurs osseuses, être asymptomatiques ou de découverte fortuite.

Les tumeurs malignes des tissus mous représentent environ 1% des tumeurs malignes à l'âge adulte avec un rapport de 1 pour 100 par rapport aux lésions bénignes [8]. Leur incidence est estimée à 2,4/100000/an, augmentant avec l'âge et pouvant atteindre 8/100000/an au-delà de 80 ans [4, 9].

## 1.2 **IMAGERIE CONVENTIONNELLE DANS LE BILAN DES TUMEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES**

### 1.2.1 Généralités

Comme exposé dans la section précédente, les tumeurs du système musculo-squelettique sont pour la grande majorité bénignes. Une fois identifiées, les lésions sans caractère agressif sont généralement soumises à un simple suivi clinique et/ou en imagerie. Les tumeurs malignes peuvent quant à elles être extrêmement agressives, envahissant parfois de façon extensive les structures de voisinage voire étant responsables d'une dissémination à distance (ex. : métastases pulmonaires fréquentes des sarcomes d'Ewing) et nécessiteront une prise en charge thérapeutique active.

### 1.2.2 Méthodes d'imagerie

Les différentes modalités d'imagerie peuvent dans la plupart des cas identifier ou confirmer la présence d'une lésion tumorale. Lors du diagnostic initial, le rôle de l'imagerie sera d'approcher au mieux la nature de la lésion et reposera sur une approche multimodale [10]. Le bilan devra se faire de manière raisonnée, en fonction de la nature de la lésion suspectée, et en tenant compte des points forts et des limites des techniques disponibles, afin de réduire les examens superflus [11].

#### *Radiographie standard*

La radiographie standard a longtemps représenté l'examen clé du bilan tumoral [2]. Son accessibilité et son faible coût font d'elle l'examen réalisé généralement en première intention.

En raison de sa faible résolution en contraste, son rôle dans la caractérisation des tumeurs des parties molles est limité, hormis pour les lésions graisseuses. Elle s'avère en revanche utile dans la recherche de diagnostics différentiels (ex. : une exostose mimant une masse des tissus mous), de calcifications intra-lésionnelles ainsi que dans l'évaluation de l'os adjacent [12].

La radiographie représente l'examen de base en cas de suspicion de lésion osseuse et permet une évaluation de son agressivité, notamment basée sur la classification décrite par Lodwick [13]. En revanche, peu de lésions présentent des caractéristiques pathognomoniques permettant le diagnostic de certitude uniquement sur la radiographie standard.

## *Echographie*

La large disponibilité, le faible coût et les progrès dans le diagnostic des lésions musculo-squelettiques, font de l'échographie l'un des examens de première intention – souvent associée à la radiographie standard – chez le patient porteur d'une « masse » palpable sous-cutanée [14]. Elle permet la localisation anatomique précise des lésions superficielles ainsi que leurs rapports avec les structures adjacentes [15], mais aussi la détection de lésion pseudo-tumorales (ex. : muscle surnuméraire). L'association au mode Doppler couleur présente un intérêt dans la différenciation des lésions kystiques et solides ainsi que dans l'étude de la vascularisation tumorale [16].

L'échographie souffre toutefois d'une faible spécificité, les lésions bénignes et malignes présentant fréquemment des caractéristiques superposables (ex : lésion solide hypoéchogène), à laquelle s'ajoute l'opérateur-dépendance inhérente à la technique [15, 17]. Ainsi, toute masse indéterminée ou présentant des caractéristiques d'agressivité devra faire l'objet d'un complément d'imagerie par IRM avec injection.

## *Scanner*

Le scanner est depuis longtemps utilisé afin d'explorer les tumeurs du système musculo-squelettique [18] et a démontré son apport dans leur caractérisation [19]. Son accessibilité, sa rapidité de réalisation ainsi qu'une bonne tolérance par le patient, lui font conserver une place importante dans le bilan tumoral face à l'IRM, qui représente aujourd'hui l'examen de référence [20]. Le scanner est particulièrement performant dans l'étude de la minéralisation des tumeurs, notamment dans les zones anatomiques mal explorées en radiographie standard [11], ainsi que dans l'évaluation de l'atteinte osseuse tumorale [19]. Son excellente résolution spatiale ainsi que le caractère isotropique des acquisitions



permettent une étude multiplanaire des lésions ainsi que de leurs rapports avec les structures adjacentes, indispensables dans le cadre du bilan pré-thérapeutique [21]. Les reconstructions tridimensionnelles facilitent quant à elles la planification opératoire. Enfin, il permet la recherche de lésions secondaires à distance. Concernant le suivi post-thérapeutique, le scanner sera tout particulièrement utile notamment grâce aux techniques de réduction des artefacts liés à la présence de matériel métallique [22]. Sa principale limite demeure toujours l'irradiation, malgré les améliorations techniques récentes telles que les algorithmes de reconstructions itératives.

### *Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)*

Grâce à une haute résolution en contraste – supérieure à celle des méthodes précédemment décrites –, à sa capacité à explorer de petites et de grandes lésions, superficielles ou profondes, et à la possibilité d'exploration multiplanaire, l'IRM représente l'imagerie de choix dans l'évaluation des tumeurs du système musculo-squelettique [20, 23]. Son rôle dans la caractérisation tumorale est depuis longtemps étudié [24, 25]. L'IRM conventionnelle (par opposition à l'IRM fonctionnelle ou métabolique) repose sur la réalisation de séquences morphologiques, permettant d'étudier l'extension et les limites tumorales, étape cruciale dans le bilan pré-thérapeutique. Elle permet également la détection de divers composants tels que les liquides, la graisse, le cartilage, ou l'hémosidérine et évalue précisément le degré d'envahissement médullaire des lésions osseuses [26]. Enfin, il s'agit d'une méthode d'imagerie non irradiante.

Cependant, la capacité de l'IRM à déterminer la malignité et la bénignité d'une lésion voire d'en réaliser un diagnostic histologique précis est souvent insuffisante. Bien que certaines lésions possèdent des caractéristiques typiques en IRM (présence de graisse intratumorale, dépôts d'hémosidérine), l'utilisation isolée de critères morphologiques – tels que la

taille et le signal de la lésion, l'œdème péri-lésionnel ou l'envahissement des structures adjacentes – ne parvient qu'à caractériser à peine plus de 50% des tumeurs [27].

### 1.2.3 Implications thérapeutiques

La détection précoce et la confirmation de la malignité tumorale représentent les enjeux majeurs de la prise en charge thérapeutique. L'ensemble de cette prise en charge sera décidé au sein de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) des centres de référence des réseaux NetSarc et ResOs en France [28, 29]. Leur traitement repose sur la résection en bloc de la tumeur, sans effraction capsulaire et en marges saines [30]. Les progrès de la chirurgie permettent désormais dans la plupart des cas une prise en charge conservatrice de ces tumeurs, même aux stades les plus avancés [31]. Associée au développement des traitements néo-adjuvants et adjuvants (ex. : chimiothérapie, radiothérapie), la prise en charge actuelle permet une amélioration de la survie ainsi que de la qualité de vie des patients porteurs d'une tumeur maligne du système musculo-squelettique, à condition que leur prise en charge soit suffisamment précoce [32, 33].

Actuellement, la plupart des lésions du système musculo-squelettique requiert toujours la réalisation d'une biopsie permettant, outre la confirmation diagnostique, la précision du grade tumoral et la détermination de caractéristiques immunohistochimiques et génétiques [34]. Lorsque le bilan initial n'a pas mis en évidence les caractéristiques typiques nécessaires afin d'en affirmer la bénignité, l'imagerie pourra éventuellement guider le prélèvement histologique percutané d'une lésion [10]. Sa planification aura lieu en RCP, où le trajet de la biopsie sera décidé en accord avec le chirurgien. Les modalités préférentielles utilisées pour le guidage des biopsies sont le scanner et l'échographie [35, 36]. Dans tous les cas, le trajet emprunté sera marqué à la peau, afin d'être emporté lors de l'exérèse chirurgicale monobloc de la lésion. Bien que la biopsie percutanée guidée par imagerie représente un moyen peu

invasif de prélèvement [37], sa réalisation n'est pas dénuée de risques (ex. : hémorragies, infections, douleurs résiduelles, effraction capsulaire), notamment lorsqu'elle est réalisée en dehors de centres spécialisés, avec un impact direct sur le pronostic des patients [30, 38]. Ainsi, l'amélioration des techniques d'imagerie pour la caractérisation non invasive des tumeurs du système musculo-squelettique, représente un enjeu majeur.

Bien que la demande concernant la caractérisation des lésions tumorales soit croissante, l'imagerie « classique » utilisant des données morphologiques pour déterminer l'agressivité d'une lésion tumorale s'avère globalement insuffisante.

### **1.3 IMAGERIE DE PERFUSION**

Les améliorations matérielles de ces dernières années ont permis aux techniques d'exploration « fonctionnelles » (imagerie de diffusion, analyse quantitative de l'imagerie de perfusion) et « moléculaires » (spectroscopie) d'être appliquées au bilan de caractérisation des tumeurs [27]. Ces techniques ont montré des résultats prometteurs, en particulier en ce qui concerne leur corrélation avec l'histologie tumorale [39, 40]. Initialement développées dans le domaine de la neuroradiologie, la transposition des techniques fonctionnelles au système musculo-squelettique nécessite de prendre en compte ses spécificités et en particulier les localisations tumorales variées (ex. : modifications fréquentes des paramètres d'acquisition). Un autre obstacle à la démocratisation de ces techniques en routine clinique est la nécessité de logiciels de post-traitement performants, requérant fréquemment l'assistance d'une structure de recherche. Dans le chapitre suivant, nous aborderons les principes d'une de ces techniques fonctionnelles, l'imagerie de perfusion.

### 1.3.1 Principes

#### *Microcirculation : paramètres physiologiques*

Le réseau microvasculaire est représenté par les capillaires, dont la longueur totale est estimée à 100 000 km chez un adulte. La microcirculation, contrairement à la circulation dans les vaisseaux macroscopiques (artères et veines), s'effectue à très faible vitesse et permet les échanges entre le sang et les tissus (ex. : apport d'oxygène, évacuation de CO<sub>2</sub>, réponse inflammatoire, ...), la paroi capillaire étant une membrane semi-perméable [41]. Les différents compartiments d'un tissu donné sont :

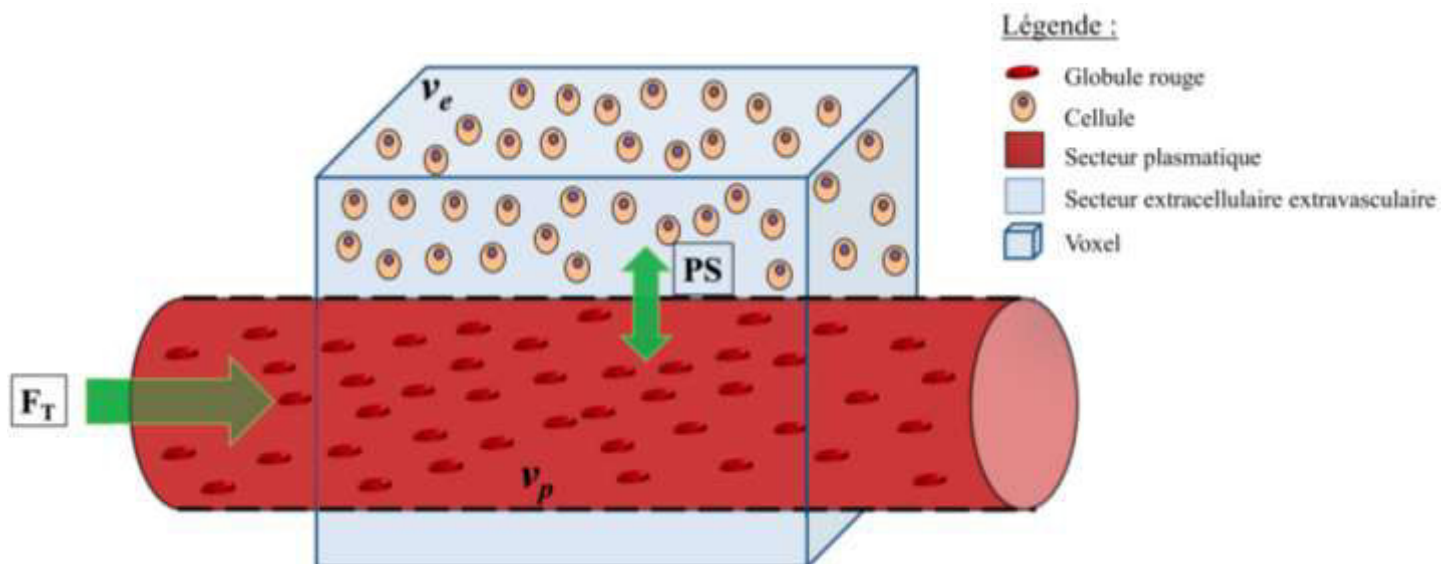
- Les capillaires, représentant le secteur vasculaire, incluant le secteur plasmatique et les globules rouges
- Les cellules, constituant le secteur extra vasculaire intra cellulaire
- L'espace extra vasculaire extra cellulaire, synonyme de secteur interstitiel

Lors du passage sanguin, les échanges se font selon un gradient dépendant des concentrations des secteurs extra vasculaire extra cellulaire et vasculaire, ainsi que de la perméabilité du réseau capillaire.

Chaque tissu possède un réseau microvasculaire et des paramètres microcirculatoires qui lui sont propres. Ces paramètres, ainsi que l'architecture de ce réseau, sont sensibles à de nombreux processus pathologiques (ex. : cancer, inflammation, infection, ...).

Afin de comparer différents tissus, les paramètres de microcirculation sont exprimés pour une masse ou un volume de tissu donné (en ml). Les principaux paramètres de la microcirculation sont illustrés dans la *Figure 1* :

- Débit de perfusion tissulaire ( $F_T$ ) : débit sanguin entrant dans un volume de tissu, exprimé en ml/min/100mL
- $v_p$  : fraction volumique plasmatique, soit le volume de sang dans un volume de tissu, exprimé en pourcentage (%)
- $v_e$  : fraction de volume extracellulaire extravasculaire, exprimé en %
- Perméabilité x Surface (noté PS) : débit de molécules traversant les membranes capillaires, exprimé en ml/min/100 ml de tissu



**Figure 1 - Principaux paramètres de microcirculation**

Représentation d'un volume élémentaire de tissu (voxel), avec la quantité de sang qui arrive au sein du réseau vasculaire par unité de temps ( $F_T$ ), la fraction de volume plasmatique ( $v_p$ ) au sein d'un capillaire du voxel (volume sanguin duquel sont exclus les globules rouges), la fraction de volume extracellulaire extravasculaire ( $v_e$ ) et le débit de fuite à travers les parois capillaires, correspondant au produit de la perméabilité surfacique et de la surface capillaire (PS).

## *Néo-angiogenèse*

La néo-angiogenèse est la formation de nouvelles structures vasculaires, et est considérée comme un des éléments indispensables à la progression tumorale [42]. La croissance tumorale initiale est restreinte par un accès limité aux nutriments et à l'oxygène, nécessaires à son développement. La vascularisation de la tumeur est généralement anarchique et se développe de façon dérégulée par rapport aux processus physiologiques habituels d'angiogenèse. Il en résulte une hypoxie tumorale qui provoque une activation de certains facteurs tels que le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), responsables de l'entrée dans un cercle vicieux entraînant la formation de davantage de vaisseaux anormaux, entretenant ainsi l'hypoxie [43]. La plupart de ces néo-vaisseaux sera situé à la périphérie de la tumeur, la zone centrale étant fréquemment hypo vascularisée voire le siège de nécrose.

L'ensemble de ces changements est responsable d'une modification du débit sanguin tissulaire local, devenant hétérogène. Il existe également une hyperperméabilité vasculaire, liée d'une part à la structure elle-même des vaisseaux néoformés et d'autre part au rôle direct des facteurs de croissance sur l'augmentation de la perméabilité (ex. : VEGF) [44].

### 1.3.2 Dynamic Contrast Enhanced Imaging

#### *Généralités*

L'imagerie de perfusion étudie la microcirculation tissulaire à un niveau très inférieur à la résolution spatiale des machines utilisées. Elle est basée sur l'hypothèse que les processus pathologiques, diffus ou focaux, entraînent des modifications des paramètres microcirculatoires.

Les modifications fonctionnelles précédant les modifications structurelles décelées en imagerie morphologique « classique » lors de la croissance tumorale, l'imagerie de perfusion

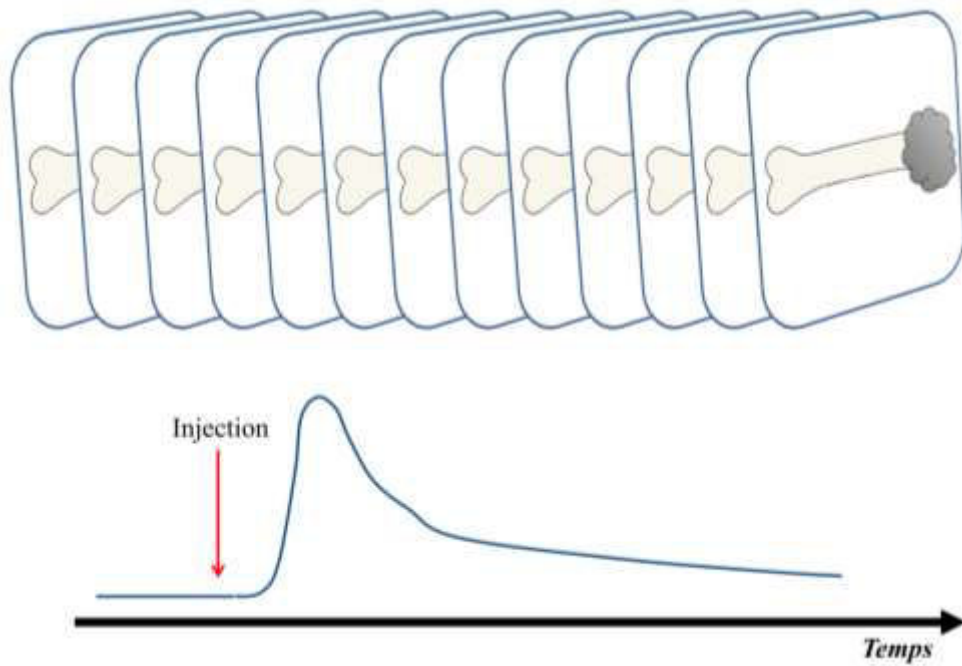
permet la quantification de marqueurs physiopathologiques utiles à la démarche diagnostique [45, 46]. De nombreuses méthodes d'imagerie (avec ou sans utilisation de produit de contraste) sont utilisées à des fins d'explorations fonctionnelles. Parmi elles, citons deux méthodes utilisées en IRM ne nécessitant pas d'injection : l'imagerie Intra Voxel Incoherent Motion (IVIM) où la mesure de diffusion à faible  $b$  permet d'estimer une fraction volumique circulante et le marquage des spins (Arterial Spin Labeling ou ASL), où les protons du sang circulant sont marqués magnétiquement.

La technique de perfusion la plus utilisée – en dehors de l'encéphale – repose sur l'étude de la cinétique de rehaussement d'un tissu au cours du temps, après injection d'un produit de contraste par voie intra-veineuse. Cette technique se nomme « Dynamic Contrast Enhanced Imaging » ou DCE-Imaging [27]. Elle peut être appliquée en échographie (DCE-US), en scanner (DCE-CT) et en IRM (DCE-MRI), ces deux dernières étant les plus fréquemment utilisées.

### *Acquisition des images*

Le principe reste le même quelle que soit la technique. Il s'agit d'acquisitions répétées dans le temps, centrées sur une zone d'intérêt, avant (afin d'obtenir une valeur moyenne de base pour mesurer le rehaussement) puis après injection de produit de contraste (*Figure 2*). Il sera nécessaire de tenir compte de différents paramètres techniques susceptibles d'influer sur les phénomènes microcirculatoires accessibles en imagerie [44, 47]:

- La résolution temporelle
- La durée totale d'acquisition
- L'injection de produit de contraste : type de produit, vitesse et volume d'injection, ...
- La spécificité de l'organe étudié : double apport sanguin du foie, barrière hémato-encéphalique du cerveau, ...



**Figure 2 - Acquisition séquentielle en DCE-Imaging**

Etude de la cinétique d'un produit de contraste injecté par voie intraveineuse au cours du temps, à l'aide d'acquisitions répétées dans le temps d'une même région d'intérêt. L'acquisition débute avant l'injection de produit de contraste, afin d'obtenir les images de référence (ligne de base).

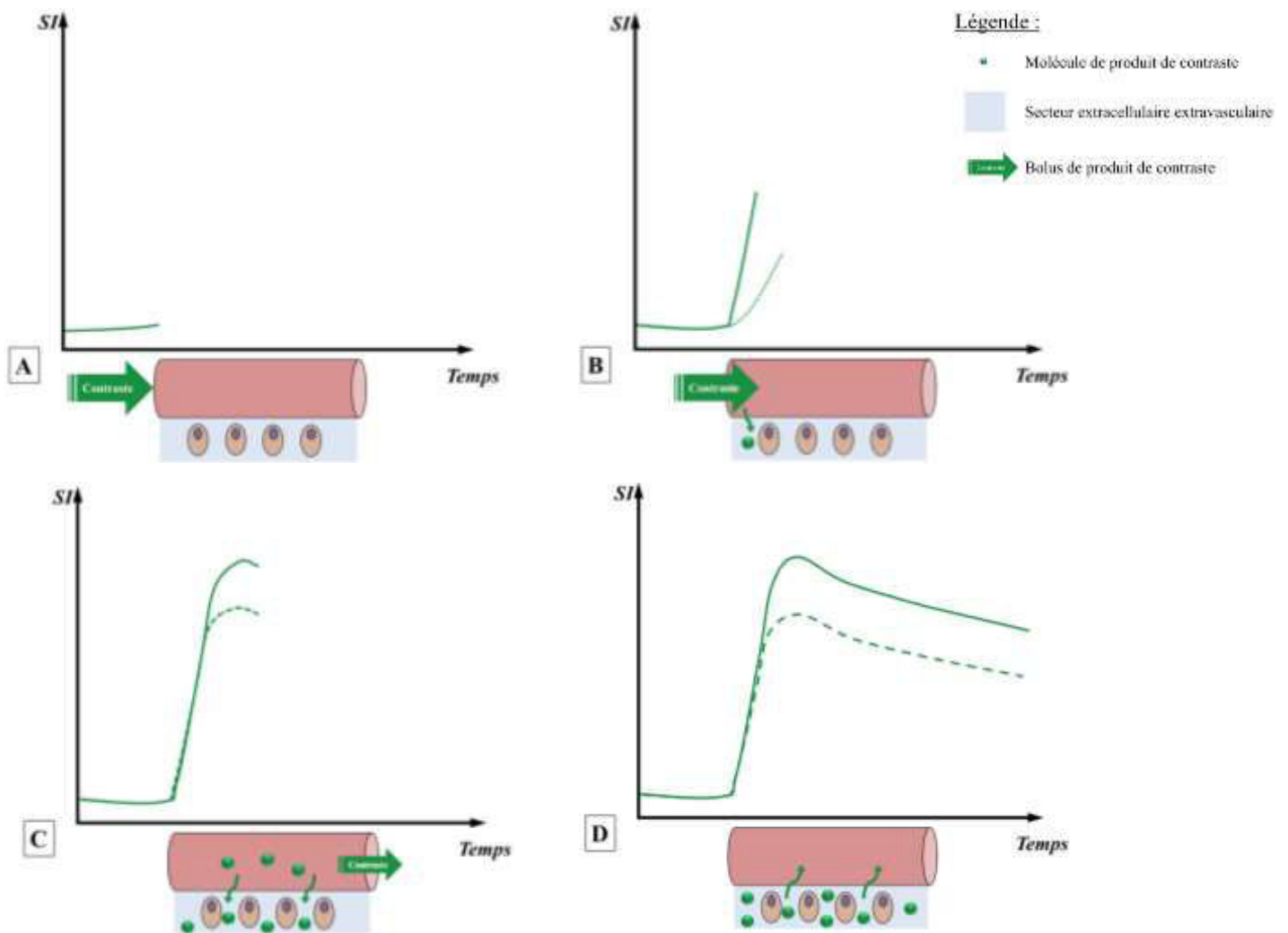
Afin d'étudier la perfusion, qui correspond à la phase initiale du rehaussement, il faut privilégier une résolution temporelle élevée (moins de 5 secondes entre chaque acquisition) car l'arrivée du bolus après injection est rapide [48]. Pour étudier le rehaussement tissulaire (et donc l'accumulation du produit de contraste dans le compartiment interstitiel), il sera nécessaire de réaliser une acquisition plus longue, avec une cadence d'images toutes les 20 secondes environ [49].



### *Produit de contraste*

Concernant l'imagerie en coupe, les produits de contraste utilisés sont des molécules de petite taille, leur permettant de diffuser librement dans l'espace interstitiel. La diffusion de ce produit de contraste se fait en fonction des différences de concentrations entre le plasma et le secteur interstitiel.

Initialement plus concentré dans le secteur plasmatique, le produit de contraste diffuse librement dans le secteur interstitiel. La vitesse de remplissage du secteur interstitiel dépendra de la perméabilité et de la surface totale du réseau capillaire. Lorsque la concentration plasmatique devient inférieure à celle du secteur interstitiel (diffusion à l'ensemble du corps, élimination rénale), celui-ci se vide progressivement de produit de contraste. L'ensemble des phénomènes survenant après injection de produit de contraste par voie intra-veineuse est schématisé dans la *Figure 3*.



**Figure 3 - Schématisation de la distribution du produit de contraste après injection par voie intra-veineuse et sa représentation sous forme de courbes d'intensité de signal (SI) en fonction du temps, au sein d'un tissu donné**

**A** : L'intervalle de temps entre l'injection de produit de contraste et son arrivée dans les capillaires dépend de la vitesse d'injection, de la fréquence cardiaque, de la localisation de la lésion et de la résistance capillaire locale (perfusion tissulaire) ;

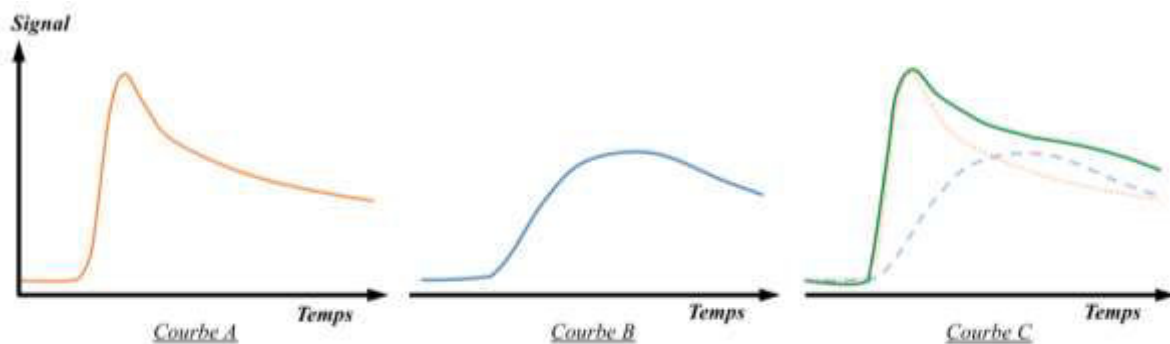
**B** : Le rehaussement durant la phase de premier passage est conditionné par le nombre de vaisseaux (vascularisation tissulaire), la perfusion tissulaire et la perméabilité capillaire. Le tissu représenté en *trait plein* se rehausse plus tôt et plus rapidement que le tissu représenté en *pointillés*, car il présente une vascularisation, une perfusion et une perméabilité capillaire plus importante ;

**C** : Après le premier passage du bolus de produit de contraste, le signal continue d'augmenter jusqu'à ce que la concentration de produit de contraste soit égale à celle de l'espace extracellulaire extravasculaire (ou espace interstitiel). Dans les tissus avec un faible espace interstitiel (*courbe en tirets*) cet équilibre est atteint plus tôt que dans ceux avec un important espace interstitiel (*courbe en trait plein*) ;

**D** : A mesure que la concentration plasmatique en produit de contraste chute (lié à la diffusion à l'ensemble du corps et à l'élimination rénale), le signal diminue également. Le produit de contraste quitte le secteur interstitiel, lorsque la concentration en son sein devient supérieure à celle du secteur plasmatique. Cette phase survient plus rapidement dans les tissus à faible secteur interstitiel (*courbe en tirets*).

## Analyse des données de perfusion

Il existe plusieurs méthodes d'analyse des données de perfusion : l'une est subjective et les trois autres sont dites objectives (qualitative, semi-quantitative et quantitative). Ces dernières peuvent être réalisées dans un groupe de voxels (ou région d'intérêt (ROI)) ou bien voxel par voxel. Elles sont basées sur l'étude des courbes de signal – au sens large, c'est à dire ne faisant pas référence au « signal » en IRM – en fonction du temps (*Figure 4*).



**Figure 4 – Représentation des courbes de signal en fonction du temps au sein des différents compartiments**

Courbe A : Passage du produit de contraste dans les capillaires : 1<sup>er</sup> passage (correspondant au pic) puis recirculation (phase de lente décroissance) ;

Courbe B : Accumulation du produit de contraste dans le secteur interstitiel ;

Courbe C : Rehaussement tissulaire représenté par la somme du rehaussement au sein du réseau capillaire et du rehaussement au sein de l'interstitium.

- Analyse subjective

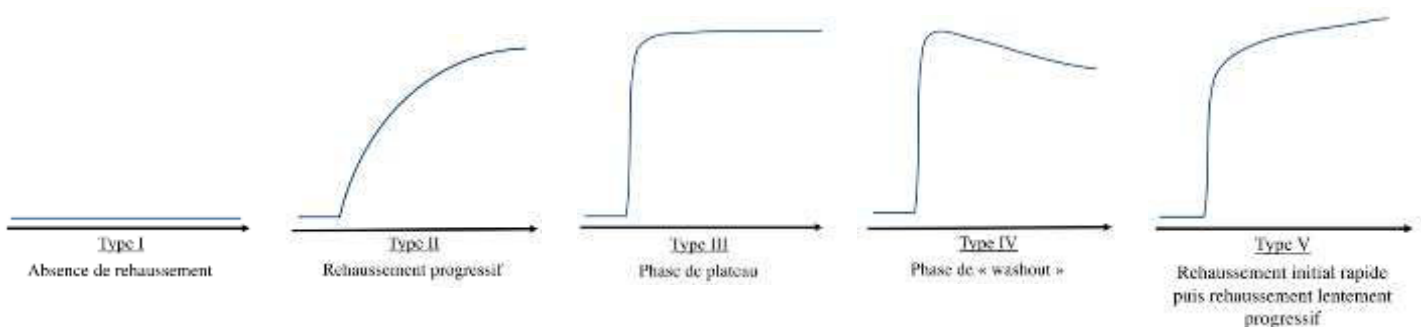
Il s'agit de l'analyse visuelle du rehaussement d'une lésion, « à l'œil nu », c'est à dire son rehaussement relatif par rapport aux structures adjacentes, ou bien le nombre et l'aspect des vaisseaux de la région d'intérêt. Elle est réalisée par l'analyse séquentielle de l'ensemble des images.

- Analyse qualitative

Elle repose sur l'analyse de la morphologie des courbes de signal en fonction du temps. Cette méthode est utilisée quotidiennement, notamment en imagerie pelvienne et prostatique [50, 51]. Elle s'intéresse à 3 portions de la courbe de signal :

- La courbe de rehaussement initial (soit l'entrée du produit de contraste dans le compartiment plasmatique)
- Le pic de rehaussement maximal
- La courbe de décroissance du signal suivant le pic de rehaussement maximal

Au total, 5 types de courbes d'intensité de signal en fonction du temps ont été décrites, permettant de classer les tumeurs en fonction de ces différents profils (*Figure 5*) [52, 53].



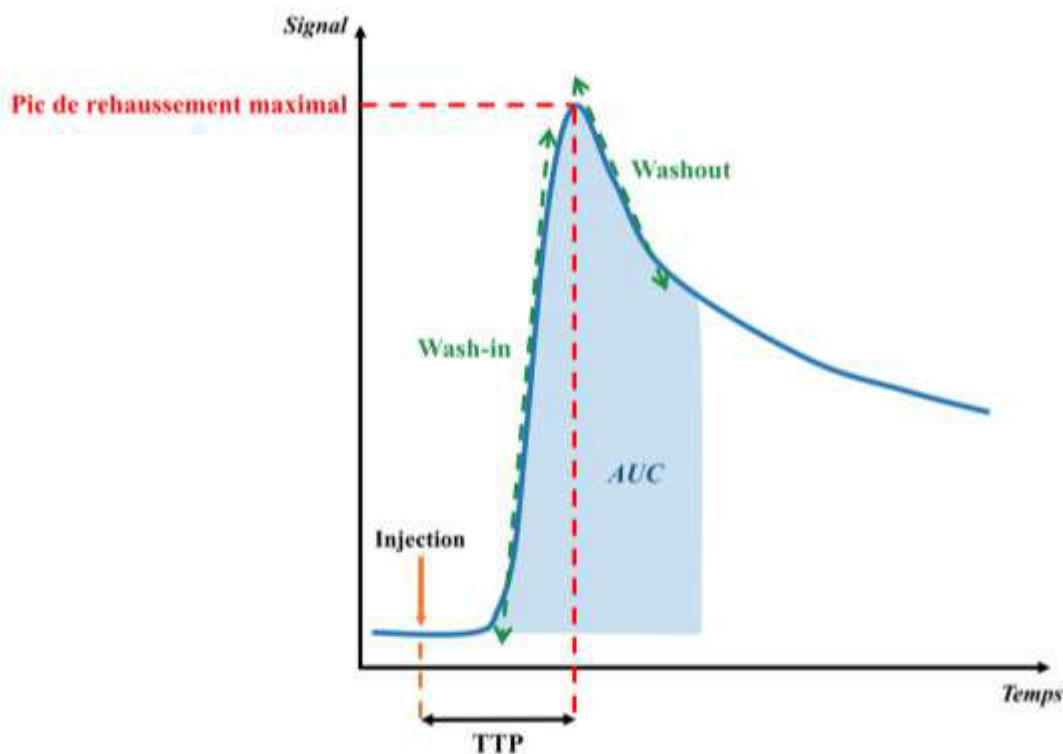
**Figure 5 - Les différents profils de courbe d'intensité de signal en fonction du temps, d'après [52, 53].**

- Analyse semi-quantitative

L'analyse semi-quantitative est basée sur l'étude de différents paramètres dérivés de segments de la courbe d'intensité de signal en fonction du temps (*Figure 6*). Ces paramètres sont accessibles en routine clinique, le plus souvent sous le forme de cartes paramétriques. Il s'agit de paramètres composites qui reflètent de façon indirecte les processus physiologiques de microcirculation. De plus, ils ne sont reproductibles que lorsque les protocoles sont strictement identiques, sur une même machine, et empêchent ainsi la comparaison de plusieurs patients. Ils permettent en revanche de comparer différents tissus au sein d'un même patient.

Les principaux paramètres semi-quantitatifs étudiés sont les suivants :

- *Aire sous la courbe (AUC)*, qui est l'intégrale de rehaussement du tissu dans le temps, s'exprime en mM/min. Elle est sous la dépendance de  $F_T$ ,  $PS$  et  $v_e$  ;
- *Pic de rehaussement maximal*, reflet de  $v_p$  ;
- *Temps au pic (TTP)*, en secondes, dépend de la perfusion tissulaire et est corrélé au  $v_e$  ;
- *Wash-in*, représente la rapidité et l'intensité de l'augmentation de rehaussement et reflète  $F_T$  ;
- *Washout*, représente la rapidité et l'intensité de la décroissance de rehaussement, sous la dépendance des échanges entre les compartiments plasmatique et interstitiel en fonction de la concentration de produit de contraste ; il reflète donc  $PS$ .



**Figure 6 - Analyse semi-quantitative de la courbe d'intensité de signal en fonction du temps.**

Les paramètres semi quantitatifs sont des mesures dérivées de la courbe d'intensité de signal en fonction du temps. Ils incluent le pic de rehaussement maximal, le temps au pic de rehaussement maximal (**TTP**), le **wash-in** (rapidité et intensité de l'augmentation de rehaussement), le **washout** (rapidité et intensité de la décroissance de rehaussement) et l'aire sous la courbe (**AUC**).

- Analyse quantitative

L'analyse quantitative permet d'obtenir des paramètres directement liés aux propriétés microcirculatoires locales. Elle est basée sur l'utilisation de modèles pharmacocinétiques, qui permettent de convertir la courbe de signal en fonction du temps au sein du tissu d'intérêt, en courbe de concentration de produit de contraste en fonction du temps. Ces modèles utilisent comme référence la fonction d'entrée artérielle (AIF), qui correspond à la courbe de concentration de produit de contraste en fonction du temps de l'artère afférente à la région d'intérêt [54] (*Figure 4 - Courbe A*). L'AIF est un prérequis indispensable car il permet de s'affranchir des variables telles que l'hémodynamique du patient et les paramètres d'injection. Elle permet donc aux méthodes d'analyse quantitative, en théorie, de comparer plusieurs patients, par l'utilisation de valeurs absolues. L'AIF peut être calculée de façon individuelle pour chaque patient ; la ROI est alors placée manuellement (l'artère de référence étant choisie par l'opérateur) ou bien grâce à des méthodes semi-automatiques ou automatiques. Une autre technique repose sur l'utilisation de valeurs moyennes pour une population, éventuellement ajustées individuellement, et peut s'avérer utile lorsqu'il n'existe pas d'artère accessible dans la zone d'intérêt.

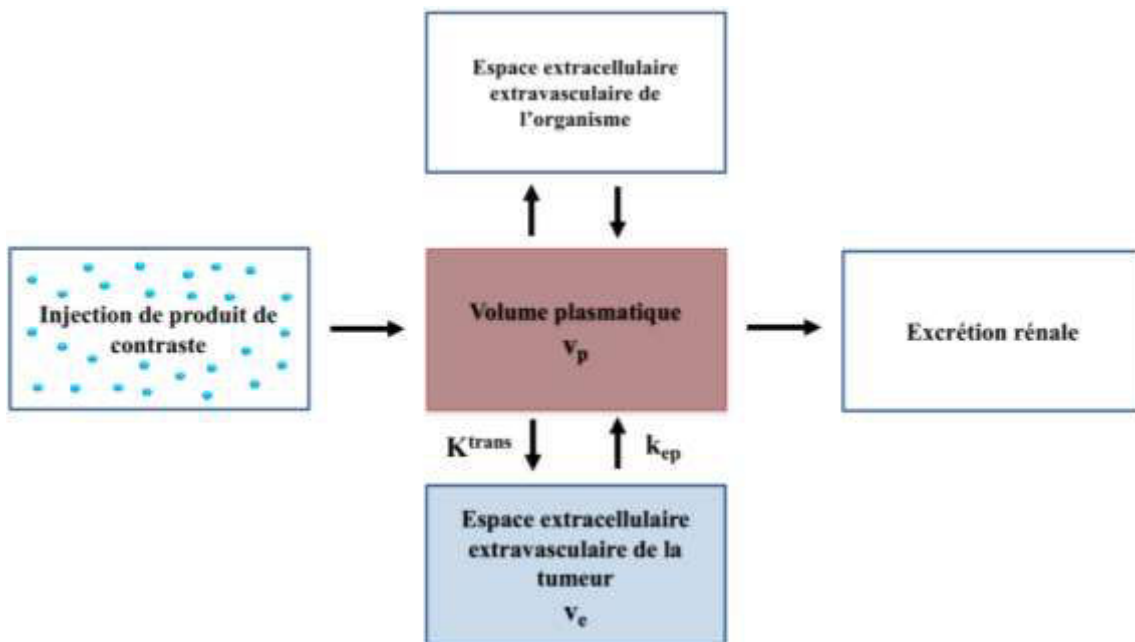
Le principal modèle utilisé est le modèle de Tofts étendu, reposant sur l'étude de deux compartiments (le secteur extracellulaire extravasculaire et le secteur plasmatique) et les échanges entre eux, selon leur concentration respective en produit de contraste (*Figure 7*) [49]. Les produits de contraste utilisés en IRM et en scanner (les deux principales modalités de DCE-Imaging) étant pour la plupart extracellulaires, ce modèle repose sur la résolution de l'équation suivante :

$$C_t(t) = v_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \quad (1)$$

où  $C_t$  est la concentration tissulaire et  $C_p$  est la concentration plasmatique en produit de contraste.

Les paramètres quantitatifs obtenus grâce à ce modèle sont donc :

- $v_e$  ;
- $v_p$  ;
- $K^{trans}$  : constante de transfert de l'agent de contraste du compartiment vasculaire vers le compartiment extracellulaire extravasculaire, en  $\text{min}^{-1}$ . Il est dépendant de  $F_T$  et de  $PS$ . Il est corrélé à la pente initiale de la courbe d'intensité de signal en fonction du temps ;
- $k_{ep}$  : constante de transfert de l'agent de contraste du compartiment extracellulaire extravasculaire vers le compartiment vasculaire, en  $\text{min}^{-1}$ . Il s'agit d'un paramètre non indépendant, relié à  $K^{trans}$  et  $v_e$  selon la formule :  $k_{ep} = K^{trans}/v_e$ .



**Figure 7 - Modélisation compartimentale d'après le modèle de Tofts-étendu [49]**

Représentation des différents paramètres accessibles en imagerie : la constante de transfert d'un agent de contraste du compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel ( $K^{trans}$ ) ; la constante de transfert d'un agent de contraste du compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire ( $k_{ep}$ ) ; la fraction volumique plasmatique ( $v_p$ ) ; la fraction volumique extracellulaire extravasculaire ou interstitielle ( $v_e$ ).



Les post-traitements nécessaires requièrent l'utilisation de logiciels robustes et fiables, de plus en plus disponibles dans la pratique quotidienne [55, 56]. Les paramètres obtenus pourront également être présentés sous forme de cartes paramétriques en représentant la valeur de chaque paramètre pour chaque voxel, sous forme d'un code couleur. Cela permet d'ajouter une information spatiale à l'analyse quantitative et de guider le positionnement de la ROI pour le recueil des données.

### *Les modalités d'imagerie*

Dans les sous-sections suivantes, nous aborderons succinctement la mise en application de la DCE-Imaging pour les trois modalités d'imagerie principales, en insistant sur l'IRM.

- DCE-US

L'échographie de contraste est une technique permettant de quantifier la perfusion tissulaire, à différencier de l'écho-Doppler qui permet, lui, de quantifier des flux. Les agents de contraste (microbulles) sont volumineux et restent dans les vaisseaux, permettant de s'affranchir de la fuite extravasculaire. L'acquisition des images se fait à une très haute résolution temporelle au sein d'un plan unique. Il existe une relation linéaire entre le signal recueilli et la concentration de microbulles, celles-ci étant restreintes au compartiment intra-vasculaire. Il est souvent difficile d'obtenir une AIF lors de l'étude échographique, limitant alors l'analyse à une méthode semi-quantitative [44]. De plus, bien que le caractère exclusivement intra-vasculaire de l'agent de contraste rende plus facile l'étude du rehaussement, la contrepartie est l'impossibilité d'exploration des paramètres de perméabilité.

- DCE-CT

Le scanner rend possible l'étude précise de la vascularisation des lésions tumorales car il bénéficie d'une excellente résolution temporelle, associée à la démocratisation des scanners à large détecteur [57] et aux techniques de réduction de dose – telles que les reconstructions itératives – rendant acceptable son utilisation en routine clinique [58]. Il demeure cependant une source d'irradiation importante compte tenu des acquisitions répétées d'un même volume dans le temps. Ses performances sont par ailleurs similaires à celles de la DCE-MRI, technique non irradiante. L'avantage principal du scanner est le fait qu'il existe une relation linéaire entre l'atténuation (en Unité Hounsfield (UH)) et la concentration en iode du produit de contraste [59]. Cela permet donc de convertir directement les valeurs d'intensité de signal en concentration en fonction du temps afin de réaliser plus simplement les analyses quantitatives.

- DCE-IRM

Cette technique est basée sur l'étude du rehaussement de signal T1 après injection d'un produit de contraste intra-veineux. L'agent de contraste classiquement employé est le Gadolinium, qui est utilisé comme un agent de contraste à effet T1. Une quantité de 0,2 ml de Gd-DTPA/kg de poids est injecté durant l'acquisition, à une vitesse entre 2 et 5 ml/secondes. La principale difficulté de la DCE-MRI repose sur le fait que, contrairement au scanner, la relation entre la quantité de produit de contraste et l'intensité de signal n'est pas linéaire et nécessite l'utilisation de modèles pharmacocinétiques plus complexes.

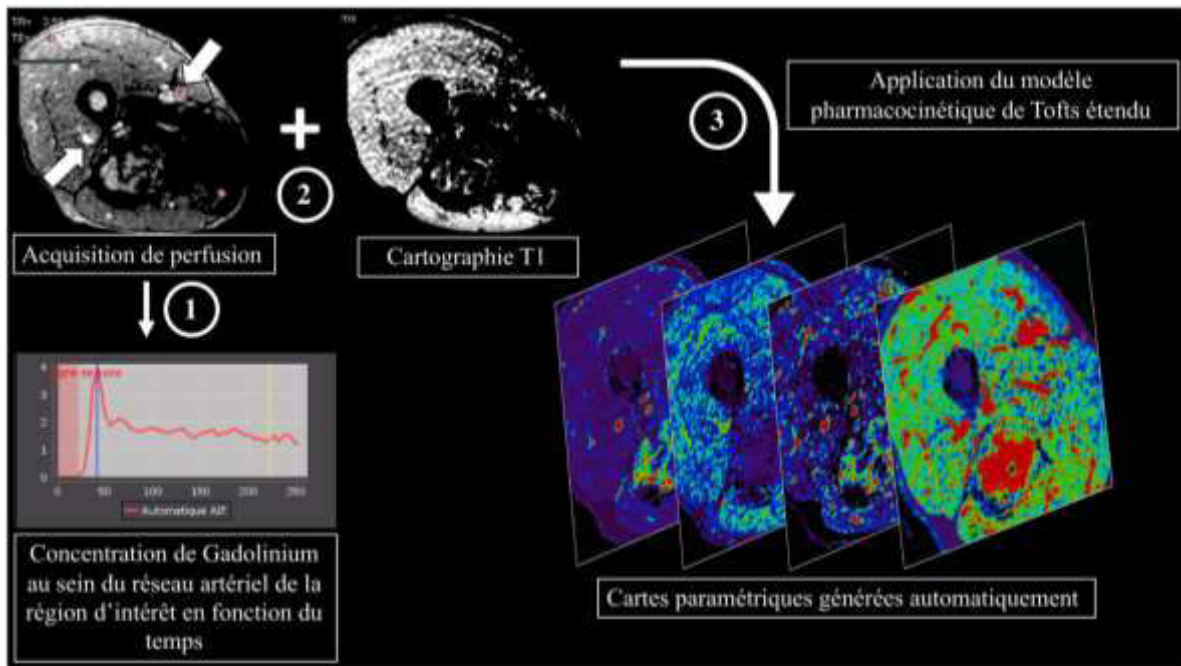
En effet, après injection, il existe une modification de la relaxivité au sein du tissu selon la relation suivante :

$$R_1 = R_{10} + r_1 \times C \quad (2)$$

où  $R_1 = 1/T_1$  est la relaxivité du tissu après injection de produit de contraste,  $R_{10} = 1/T_{10}$  est la relaxivité du tissu avant injection de produit de contraste,  $r_1$  est la relaxivité du produit de contraste et  $C$  la concentration de produit de contraste [60].

Cette dernière pourra donc être calculée si les valeurs de  $r_1$ ,  $T_{10}$  et  $T_1$  sont connues. Il est donc nécessaire d'obtenir une cartographie des valeurs de T1 de chaque voxel du volume exploré avant l'injection de produit de contraste, nommées  $T_{10}$ . Deux méthodes sont communément utilisées en pratique : la méthode des angles de bascule variables et la méthode d'inversion – récupération basée sur l'utilisation de temps d'inversion multiples, utilisée dans ce travail [60, 61]. Les valeurs de la relaxivité des produits de contraste sont des valeurs relativement constantes, pour un champ magnétique et des conditions d'examen donnés [62]. Afin d'obtenir les valeurs de T1 en fonction du temps au sein de la région d'intérêt, après injection, les séquences de perfusion utilisées en routine clinique sont des séquences tridimensionnelles pondérées T1 de type écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle (3D-FSPGR), permettant une large couverture de la zone d'intérêt, tout en conservant une résolution spatiale satisfaisante et un bon rapport signal sur bruit.

Un exemple du flux de travail en IRM, à l'aide du logiciel OleaSphere (v. 2.3, *Olea Medical SA*®, *La Ciotat, France*), intégrant les différentes étapes précédemment citées, est présenté dans la *Figure 8*.



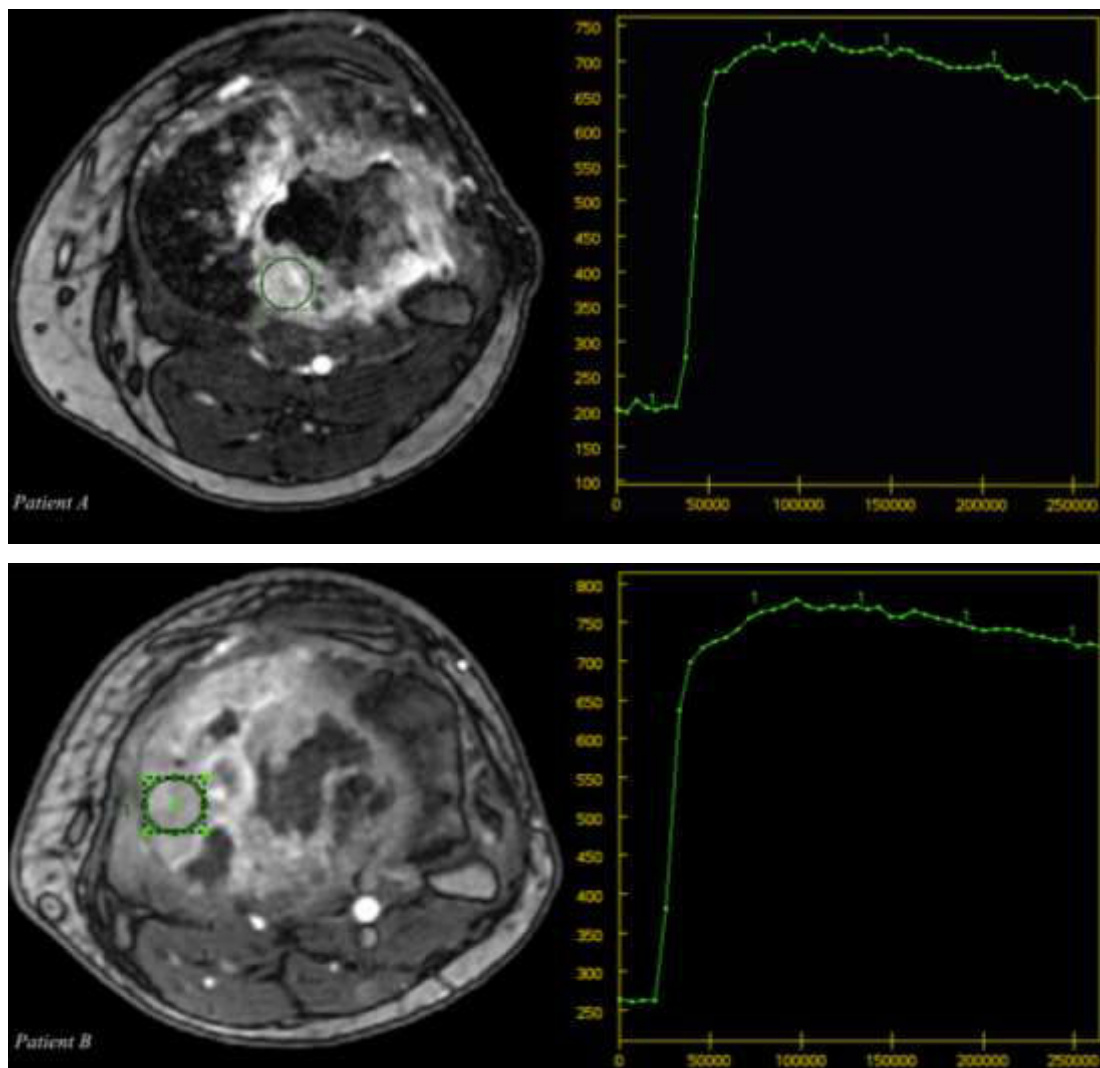
**Figure 8 - Exemple du flux de post-traitement des images chez un patient de 63 ans porteur d'un schwannome de la cuisse droite**

- 1 : Calcul automatique de la fonction d'entrée artérielle (AIF) en utilisant plusieurs marqueurs placés automatiquement au sein de la séquence de perfusion (flèches blanches) et la courbe correspondante de Gadolinium en fonction du temps.
- 2 : La cartographie de signal T1 avant injection, est couplée à l'acquisition de perfusion afin de connaître la variation de signal T1 après injection de Gadolinium en fonction du temps.
- 3 : L'application d'un modèle pharmacocinétique (ici le modèle de Tofts étendu) permet de convertir la variation de signal en variation de concentration de Gadolinium, et d'accéder aux paramètres de perfusion, ici représentés sous formes de cartes paramétriques générées automatiquement.

### 1.3.3 DCE-MRI dans la pathologie tumorale du système musculo-squelettique

L'IRM de perfusion a été étudiée dans la caractérisation des tumeurs du système musculo-squelettique, essentiellement à l'aide d'analyses qualitatives ou semi-quantitatives, et ont présenté des résultats décevants lors de leur utilisation de façon isolée [27, 63]. Certains des profils de courbes de rehaussement (type III à V, *Figure 4*) seraient associés à une probabilité plus élevée de malignité [52]. Il est cependant difficile de réaliser une

caractérisation des tumeurs ostéo-articulaires, uniquement en se basant sur une analyse qualitative [64, 65]. En effet, bien que le rehaussement des tumeurs malignes soit fréquemment précoce et intense, il existe un recouplement entre les caractéristiques des tumeurs bénignes et malignes. Par exemple, Van Riswijk et coll. ont mis en évidence un rehaussement précoce de 32/67 tumeurs bénignes [52]. On peut citer comme faux positifs les plus fréquents la tumeur à cellule géante, la myosite ossifiante et la dysplasie fibreuse (*Figure 9*). De plus, les tumeurs à fort potentiel nécrotique ne présenteront pas d'hyper-perfusion.



**Figure 9 - Exemple de profils similaires de courbe d'intensité de signal (ordonnée) en fonction du temps (abscisse, en millisecondes), pour une tumeur bénigne (Patient A) et une tumeur maligne (Patient B)**

Patient A : patient de 40 ans, tumeur à cellules géantes de l'extrémité proximale du tibia gauche.

Patient B : patiente de 47 ans, sarcome peu différencié de l'extrémité proximale du tibia gauche.

L'étude semi-quantitative, malgré son accessibilité et sa facilité d'utilisation en pratique clinique, reste une méthode ne permettant pas de comparer différents examens réalisés chez des patients différents ou sur des systèmes de constructeurs différents. Cette analyse semi-quantitative, utilisée de manière isolée, présente donc également une faible performance pour la caractérisation tumorale [66–68].

L'analyse quantitative des paramètres de perfusion présenterait quant à elle des avantages dans la caractérisation des tumeurs. Son estimation des paramètres perfusionnels et de leurs modifications entraînées par un processus tumoral, en font théoriquement un atout dans la caractérisation tumorale [69, 70]. En utilisant les valeurs absolues de ces paramètres quantitatifs, elle rend possible la comparaison de patients et donc la mise en place de critères diagnostics et la détermination de valeurs seuils [71]. Les protocoles d'acquisition étant complexes, la grande variabilité de localisation et de type histologique des tumeurs du système musculo-squelettique peut gêner leur standardisation et leur reproductibilité. Les phases de post-traitement peuvent également être un facteur limitant, les logiciels dédiés devant faire preuve de fiabilité et être facilement disponibles en routine clinique [56].

## **Objectif :**

Les tumeurs du système musculo-squelettiques présentent une très grande variété de localisation et de type histologique. L'imagerie tient une place centrale dans leur évaluation, mais les techniques conventionnelles ne sont pas suffisantes à elles seules pour en faire un diagnostic précis, de manière non invasive.

L'imagerie de perfusion (DCE-Imaging) est désormais accessible en pratique clinique. Il existe cependant peu d'informations, malgré les difficultés techniques inhérentes à cette méthode d'imagerie, à propos de l'intérêt de l'analyse quantitative des données de perfusion dans la caractérisation des tumeurs musculo-squelettiques.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer les performances diagnostiques des paramètres quantitatifs de perfusion en IRM 3 Tesla pour la différenciation des tumeurs bénignes et malignes du système musculo-squelettique

## **2 ARTICLE**

# **Contrast Enhanced 3T MR Perfusion with Quantitative Analysis for the Characterization of Musculoskeletal Tumours: Is it worth the trouble?**

### **Abstract**

#### **Objective**

To evaluate the diagnostic performance of quantitative perfusion parameters in 3T MRI for benign-malignant differentiation in musculoskeletal tumours

#### **Methods**

Ninety-five patients with histologically proven musculoskeletal tumours were prospectively included in this ethics committee approved study. All patients underwent contrast-enhanced MR perfusion with T1 mapping with a 3T MR scanner. Four semi-quantitative and four quantitative perfusion parameters were obtained for each tumour using Tofts-extended pharmacokinetic model. Two radiologists evaluated all images and manually placed the region-of-interest in consensus.

#### **Results**

There were 57 (59%) benign and 38 (41%) malignant tumours. Thirty-seven (39%) were bone and fifty-eight (61%) were soft-tissue tumours. No significant differences were found in the perfusion parameters between benign and malignant tumours (p values from 0.105 to 0.609). Best performance for benign-malignant differentiation was obtained with the fractional volume of extravascular extracellular space (EES) which yielded 79% and 38% of sensitivity and specificity. When soft tissue tumours were considered, the transfer constant from the plasma to the extravascular extracellular space was significantly different (p = 0.028) and yield 79% and 27% of sensitivity and specificity.

#### **Conclusion**

Quantitative perfusion MRI presented a fair sensitivity and a poor specificity for benign-malignant differentiation which was similar to that of semi-quantitative parameters.



## Introduction

Conventional morphological MRI is often insufficient to allow precise non-invasive characterization of musculoskeletal tumours [10, 72]. In this context, functional MRI techniques could improve initial characterization, with a potential benefit for patient management. Among the functional imaging techniques used in clinical routine, perfusion imaging is the most available and best studied modality. However, various reports on tumour characterization using semi-quantitative perfusion parameters yielded unsatisfactory results, allegedly due to the large variation of perfusion parameters in musculoskeletal tumours which present wide range of histological subtypes, representing a real obstacle to the clinical application of functional MR imaging [1, 67, 73].

With improvements in MRI performance and availability of advanced post-processing tools [56], study of the quantitative perfusion parameters, is increasingly available in clinical practice. These quantitative parameters are, at least in theory, correlated with vessel permeability, which in turn, is associated with tumour aggressiveness [74, 75]. The use of these parameters could improve the diagnostic performance of MRI for tumour characterization. Moreover, as they are based on estimations of gadolinium concentration, direct inter-patient comparison of the perfusion parameters obtained is possible, which is advantageous to establish diagnostic criteria and generalizable threshold values [71, 76, 77].

Clinical application of quantitative MRI is not simple. Indeed, collecting perfusion parameters increase MR study complexity and length, and require advanced post-processing tools. Moreover, these parameters are also more sensitive to technical variations [71, 78]. Teixeira et al. reported a high variability of MR perfusion parameters in normal striated muscle with some quantitative parameters presenting variation coefficients as high as 70% [79]. The anatomy of the musculoskeletal system can also be an obstacle. Since tumour location may

vary wildly, a significant adaptation of the acquisition protocol (e.g. coils, matrix) and perfusion post-processing technique is needed (e.g. variable size of regional arteries changing arterial input function selection, presence or absence of adjacent muscle which may allow the calculation of tumour/muscle ratios). There is a lack of data on whether, despite these technical difficulties, quantitative perfusion MRI may be useful in the initial characterization of musculoskeletal tumours.

The objective of this work is to evaluate the diagnostic performance of quantitative perfusion parameters in 3T MRI for benign-malignant differentiation in musculoskeletal tumours of various histologic subtypes.

## **Material and methods**

### **Population**

This is a monocentric study conducted between September 2012 and June 2015. All patients were over 18 years-old and signed an informed consent. This study was approved by the institutional ethics committee. Contraindications to MRI and pregnancy were exclusion criteria. A total of 283 consecutive patients were prospectively included and were imaged on a 3T MR scanner with standard and perfusion sequences. Amongst these, 159 were excluded for various reasons: 133 lacked histologic confirmation, 24 were lipomatous tumours and two patients withdrew from the study. At the time of analysis, 29 studies presented a poor image quality (presence of metallic material, motion artefacts) and were also excluded. Thus, the final study population was of 95 bone and soft tissue tumours (Table 1). All included lesions had histological confirmation.

## **MRI protocol**

All images were acquired with a 3T MR scanner (Discovery MR750W 3.0T, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) with coils adapted to the anatomical region evaluated. The acquisition parameters were adapted to the coil and lesion size. Matrix size varied from 128 x 128 to 512 x 448 mm. The following conventional sequences were performed, with FOV (field of view) size varying from 156 x 110 to 481 x 340 mm, slice thickness from 2.5 to 4 mm and gap from 2.8 to 5 mm: T1-weighted Fast Spin Echo (FSE) (TE 7.8-16.0 ms, TR 355-691 ms, NEX 0.5-2.0, ETL 2-3, bandwidth 25-50 kHz), T2-weighted, fat-saturated FSE (TE 19-48 ms, TR 2638-5766 ms, FA 142-80 degrees, NEX 2-5, ETL 3-4, bandwidth 27.8-83.3 kHz) and T1-weighted contrast enhanced fat-saturated FSE (TE 6.9-26.7 ms, TR 554-1458 ms, NEX 0.5-5.0, ETL 3-4, bandwidth 20.8-62.5 kHz).

A 3D Fast Spoiled Gradient-Echo (FSPGR) sequence was used to evaluate tissue perfusion (TE 1.0-1.4 ms, TR 3.1-4.9 ms, FA 30 degrees, NEX 0.69-1.00, slice thickness 3-5 mm, gap 3.5-5.5 mm, bandwidth 50 kHz, matrix 128 x 128 mm to 160 x 128 mm, FOV 198 x 140 mm to 396 x 280 mm). Fifty successive volumes of 16 slices, centered on the lesion, were acquired in 4 minutes with a temporal resolution of 4 seconds. Gadolinium based contrast (Multihance Bracco Diagnostics, Milan, Italy) was injected at 0.2 mL/Kg into a peripheral vein, at a rate of 0.5 mL/s, using an injection pump (Sonic Shot GX, Nemoto, Tokyo, Japan).

T1 mapping was performed before injection for all patients, with an inversion recovery (IR) FSE sequence: six acquisitions of five T1-weighted sections (TR 7000 ms, TE 6.8 ms, FA 90-160 degrees, NEX 0.5, gap 0.5 mm, ETL 16, bandwidth 41.7 kHz). The following inversion times were used: 200, 400, 600, 800, 1000 and 1200 ms. T1 maps were acquired with the same FOV and matrix that the perfusion acquisition, using five slices of five millimetres thick. The number of slices was not the same between the perfusion acquisition and T1

mapping. A three-parameter model with Levenberg-Marquart optimization method applied with MATLAB software (V. 2013a, Mathworks, Natick, USA) was used to calculate T1 values and to interpolate and adjust the images, so that slice number and position correspond to those of the perfusion series.

### **Post treatment:**

Images were analysed in consensus by two radiologists with 10 and 3 years of experience with MRI, with blinded clinical and histological data using OleaSphere software (V. 2.3, Olea Medical SA®, La Ciotat, France). T1 values obtained were used to estimate the concentration of gadolinium as a function of the signal after the injection of gadolinium. The relaxivity of the contrast agent used was taken into account for the analysis. The arterial input function (AIF) was calculated automatically by the software, using averaged values of signal variation in multiple peritumoural arteries. A radiologist checked the position of the automatically placed markers. In eight patients, there was a failure of the AIF automatic selection procedure, with markers placed incorrectly on non-vascular structures. In these patients, AIF was determined manually by placing a marker on a peritumoural vessel. The noise correction and thresholding of the AIF were performed manually. The extended Toft pharmacokinetic model was used to calculate the following parameters:

### **Semi-quantitative parameters:**

- Peak enhancement (%): percentage of increase of the initial up-slope of the intensity curve
- Washin (mM/s): initial up-slope of the contrast concentration curves
- Signal enhancement ratio (SER) (%): signal enhancement ratio of intensity curves

- Area under the curve (AUC) (mM Gd.min): area under the concentration curve to give the amount of contrast agent over the duration of the acquisition

**Quantitative parameters:**

-  $V_e$ : volume fraction of the extracellular extravascular space

-  $V_p$ : volume fraction of vascular plasma space

-  $K_{ep}$  (min<sup>-1</sup>): transfer rate of the contrast agent from the extracellular extravascular space to the plasma

-  $K^{trans}$  (min<sup>-1</sup>): transfer rate of plasma contrast agent to the extracellular extravascular space

Placement of the region of interest (ROI) was performed by comparing the T1 sequence after gadolinium injection and an AUC map. ROI were positioned on the tumour area most intensively enhanced on the AUC map (Figure 2) avoiding areas of necrosis (non-enhancing tumour zones) or tumour calcification (areas of markedly low signal intensity in all sequences). Then, the ROI placed on this sequence was propagated automatically on each of the parametric colour maps calculated by the software. A second ROI of corresponding size was placed on adjacent normally appearing striated muscle and the same perfusion parameters were obtained to allow the calculation of tumour/muscle ratios. The ratios were analysed to limit the influence of technical and physiological variations related to the various anatomical sites of the included tumours. The mean value of the perfusion parameters from the pixels in the ROI was considered. Additionally, a third radiologist with 6 years of experience placed a ROI in 41 tumours, in order to assess inter-observer agreement on a sample of our population.

## Statistics

Statistical analysis was carried out using the R software (Version 3.0.0, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The perfusion parameters obtained were correlated with the histology (benign versus malignant) and the origin (bone versus soft tissue) of the tumours included in the study. The Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the distribution of data in the evaluated subgroups. Independent samples Student's t-test was used to study the distribution of perfusion parameters in the subgroups being evaluated. A p-value of  $< 0.05$  was used as the threshold for statistical significance. Inter-observer agreement of the perfusion parameters was evaluated by calculating intraclass correlation coefficient (ICC).

ROC analysis was performed using tumour histology as the gold standard to determine the diagnostic performance of the tumours studied. All results are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

## Results

Among the 95 patients included, age varied between 18 and 90 years old (mean =  $50 \pm 18$  years). Fifty-five (57%) were men and 40 (43%) were women (sex ratio M/F = 1.28). Fifty-seven (59%) tumours were benign and 38 (41%) were malignant. Thirty-seven (39%) were bone tumours and 58 (61%) were soft tissue tumours. The average size of the ROI was  $145\text{mm}^2$  (7 to  $1375\text{mm}^2$ ). Perfusion parameters were successfully calculated for all except three patients, for whom the post-processing of the permeability data yielded aberrant values. Aberrant values were found for all quantitative parameters in the first case, for  $K_{ep}$ ,  $V_p$  and  $V_e$  values in the second and  $K^{\text{trans}}$  values in the third. These values were excluded from analysis. In 12 patients, normally appearing muscle was not present in the study area (distal hand and

foot lesions, large lesions and infiltrative lesions). Analysis of tumour/muscle ratios was not possible in these patients.

Perfusion parameter interobserver agreement was considered good for  $K_{ep}$  (ICC = 0.65) and fair for the AUC (ICC = 0.57) and  $K^{trans}$  (ICC = 0.41). The ICC of the other perfusion parameters studied was considered poor (ICC varying from 0.22 to 0.33).

### **Benign versus malignant tumours**

There were no significant differences in the perfusion parameters between benign and malignant tumours (p values varying from 0.105 to 0.609). The mean and standard deviation obtained for perfusion parameters are presented in Table 2. When tumour/muscle ratios were used, there was again no significant difference between the perfusion parameters of benign and malignant tumours (p values varying from 0.21 to 0.646).

The disparity in perfusion parameters was significant in the evaluated tumours. The coefficient of variation of the perfusion parameters studied varied from 30 to 126%. The mean coefficient of variation of the quantitative parameters was higher than that of the semi-quantitative parameters (81.6% versus 61.9% respectively). Similar coefficients of variation were found in benign and malignant tumours as well as in bone and soft tissue lesions (Table 2).

Ratio analysis did not improve the diagnostic performance of the perfusion parameters studied. When ROC analysis was performed on the absolute perfusion parameters evaluated (as opposed to tumour/muscle ratios), overall, the sensitivity for benign-malignant differentiation was fair, while the specificity was poor (Table 3) (Fig. 3). Diagnostic performance of the semi-quantitative and quantitative parameters was comparable, with overall sensitivity and specificity of 79% and 25% for semi-quantitative and 79% and 31% for

quantitative parameters. The best performance for benign-malignant differentiation was achieved with the  $V_e$ , with sensitivity and specificity of 79% and 38%, using a cut-off of 0.37.

### **Bone versus soft tissue**

When soft tissue lesions were considered, only  $K^{trans}$  values were significantly different between benign and malignant tumours ( $p = 0.028$ ). The other perfusion parameters studied showed no statistically significant differences ( $p$  values varying from 0.098 to 0.711). ROC analysis demonstrated that  $K^{trans}$  had a sensitivity and specificity of 79% and 27% (at a cutoff of  $0.19 \text{ min}^{-1}$ ) for benign-malignant differentiation of soft tissue tumours. Washin and  $V_p$  showed a better specificity for soft tissue tumours (respectively 43% and 47%), but this variation was not statistically significant. The sensitivity and specificity of the other perfusion parameters for benign-malignant differentiation in soft tissue tumours were similar to the general population.

When the 37 bone tumours in the study population were considered, none of the perfusion parameters studied showed significant differences between benign and malignant lesions. In this group, two perfusion parameters performed slightly better for benign-malignant differentiation than in the general population and a sensitivity of 82% was obtained with all perfusion parameters evaluated. The best specificities were achieved with  $K^{trans}$  and  $V_p$  (38% and 35% respectively).

In the study population there were 18 bone giant cell tumours, 10 schwannomas and 15 soft tissue sarcomas (Fig. 4). None of these lesion subtypes presented noticeable differences in the perfusion compared to the other tumours evaluated.



## Discussion

Our study showed a large overlap of quantitative perfusion parameters evaluated between benign and malignant tumours with no statistically significant difference between these two groups. Only  $K^{\text{trans}}$  was significantly different ( $p = 0.028$ ) between malignant and benign soft tissue lesions.  $K^{\text{trans}}$  and  $K_{\text{ep}}$  presented a fair and good interobserver variability respectively with an average sensitivity (mean sensitivity = 79%). However, the specificity of all the parameters studied for benign-malignant differentiation was very low (mean specificity = 29%) and similar between semi-quantitative and quantitative parameters. The best overall diagnostic performance was obtained with a quantitative parameter ( $V_e$ ) with a sensitivity of 79% and a specificity of 38% (at a cutoff of 0.37). However, the interobserver agreement of this parameter was considered poor.

The clinical application of MR perfusion does not represent any additional costs in terms of number of MRI studies or the amount of contrast agent used, given that MRI with Gadolinium injection is standard for musculoskeletal tumour characterization. However, T1 mapping and the perfusion sequence acquisition lengthen the exam duration in about 8-10 minutes, which have a direct impact on workflow and production capacity.

Despite the theoretical interest in the use of quantitative parameters allowing the evaluation of tumour capillary permeability, these parameters presented a diagnostic performance equivalent, at best, to that of semi-quantitative parameters, which are more available. Studies in brain, abdominal, prostatic and breast tumours also suggest that there is no statistically significant difference between the use of quantitative and semi-quantitative parameters for the study of tumour perfusion [80–82]. Moreover the AUC (semi-quantitative perfusion parameter) has been repeatedly appointed by various authors as the strongest for clinical application [69, 83–85]. This is probably due to the complexity of the calculations required to

obtain the quantitative parameters and their sensitivity to technical variations [54]. The influence of B1 inhomogeneity on T1 relaxation and the choice of AIF, often disturbed by saturation effects in addition to the known histologic heterogeneity of musculoskeletal tumours, can explain, at least partially, the larger variability and low reproducibility of quantitative perfusion parameters with respect to the semi-quantitative counterparts. The most frequently used pharmacokinetic model for the calculation of the quantitative parameters (extended Tofts model) is more suitable for richly vascularized tissues, and a considerable proportion of musculoskeletal tumours show low and progressive enhancement [86]. Despite the poor specificity, semi-quantitative perfusion parameters are reproducible, widely available and do not require significant changes to the standard acquisition protocol. These parameters, could play a role in a multiparametric approach to tumour characterization in association with morphologic and other functional imaging techniques.

Recommendations for standardization of MR perfusion protocols have been proposed [87]. However, various additional factors can still influence on the quality of musculoskeletal perfusion acquisitions (different coils, heterogeneous magnetic field, choice of pharmacokinetic model and post-processing technique) leading to technique related inter patient variation in quantitative perfusion parameters [66, 88]. Indeed, analysis of permeability can allow assessment of tumour microcirculation and neo-angiogenesis [77], both privileged targets for the follow-up of patients undergoing adjuvant therapy [89]. According to Guo et al. in osteosarcoma, performance of quantitative criteria was good for differentiating good and bad responders ( $K^{\text{trans}}$ ,  $V_p$  and  $\Delta K_{ep}$ ,  $p < 0.005$ ) [90]. In a study of chemotherapy-treated extremity sarcomas, Alic et al found that  $K^{\text{trans}}$  was a satisfactory factor in evaluating the response to treatment (Se = 91%, Sp = 71%) and differentiate good from non-responders [91]. Thus, quantitative perfusion parameters appear to be more promising in tumour follow-up rather than in their characterization.

Our study has several limitations. First, although few studies evaluating the value of quantitative parameters for tumour characterization included as many patients, this study was monocentric and the number of patients was still limited. We evaluated a population of heterogeneous tumours, including both bone and soft tissues tumours, which probably influenced the diagnostic performance of our parameters. However, this represents daily clinical practice in oncologic centres. Moreover, perfusion parameter value distribution within each subgroup were similar on those of the general population. We did not assess the value of visual analysis of tumour perfusion for lesion characterization as it is essentially subjective and the evaluation criteria may vary from different tumour sub-types. Finally, we have not explored the impact of technical and software parameters on the variability of the parameters found, and further studies are necessary to investigate this matter.

In conclusion, despite the use of a protocol consistent with current recommendations, with an individual assessment of T1 relaxometry, quantitative perfusion MRI did not improve the initial characterization of musculoskeletal tumours. MR perfusion presented a fair sensitivity for benign-malignant differentiation. Thus, in practice, simpler acquisition protocols aiming at strictly visual analysis or obtaining semi-quantitative perfusion parameters, should be preferred. This information can help to optimize the patient's workflow and the interpretation of MR perfusion in musculoskeletal oncology.

**Ethical approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## Tables

**Table 1** Locations and histologic sub-types

Origin	Nature	Histology	Number
Soft tissue	Benign	Schwannoma	10
		Vascular tumours	8
		Pseudo-tumours*	3
		Desmoid tumour	3
		PVNS	2
		Myxoid tumour	1
		Other**	4
		Total	31
	Malignant	Sarcoma	17
		Lymphoma	3
		Metastasis	2
		Epidermoid carcinoma	2
		Basocellular carcinoma	1
		Chordoma	1
		Malignant schwannoma	1
		Total	27
		Bone	Benign
Osteoid osteomas	5		
Epidermoid cyst	1		
Other***	2		
Total	26		
Malignant	Chondrosarcoma		4
	Osteosarcoma		2
	Dedifferentiated sarcoma		2
	Metastasis†		2
	Epidermoid carcinoma		1
	Total		11

*PVNS* pigmented villonodular synovitis, *GCT* giant cell tumour

\*Sarcoidosis, dysplastic tissue, perineuroma, primary synovial chondromatosis

\*\*Annular granuloma, solitary fibrous tumour, histiocytofibroma

\*\*\*Enchondroma, haemangioma

†Breast adenocarcinoma, renal cell carcinoma

**Table 2** Absolute values, ratios and coefficient of variation (CV) values of the perfusion parameters of benign and malignant tumours, depending on their origin. Absolute values and ratios are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

Perfusion parameter	Benign									Malignant								
	Global			Bone			Soft Tissue			Global			Bone			Soft Tissue		
	Absolute value	CV (%)	Ratio	Absolute value	CV (%)	Ratio	Absolute value	CV (%)	Ratio	Absolute value	CV (%)	Ratio	Absolute value	CV (%)	Ratio	Absolute value	CV (%)	Ratio
AUC (mM Gd.min)	128.6 $\pm$ 59.9	47	18.7 $\pm$ 9.3	125 $\pm$ 55	44	20.04 $\pm$ 10.20	131.7 $\pm$ 64.5	49	17.6 $\pm$ 8.4	119.71 $\pm$ 59.46	50	16.8 $\pm$ 5.5	119.6 $\pm$ 72.2	60	15.7 $\pm$ 3.0	119.8 $\pm$ 55.0	46	17.3 $\pm$ 6.2
Washin (mM/s)	0.02 $\pm$ 0.02	102	0.002 $\pm$ 0.001	0.02 $\pm$ 0.01	89	0.002 $\pm$ 0.001	0.02 $\pm$ 0.02	107	0.002 $\pm$ 0.001	0.01 $\pm$ 0.02	104	0.0017 $\pm$ 0.0006	0.02 $\pm$ 0.02	91	0.0018 $\pm$ 0.0006	0.01 $\pm$ 0.01	108	0.002 $\pm$ 0.001
SER (%)	85.4 $\pm$ 43.8	51	42.1 $\pm$ 21.7	82.4 $\pm$ 44.9	54	44.7 $\pm$ 18.9	88.0 $\pm$ 43.5	49	39.8 $\pm$ 23.9	96.6 $\pm$ 51.2	53	49.4 $\pm$ 18.9	108.6 $\pm$ 60.7	56	54.3 $\pm$ 18.9	91.7 $\pm$ 47.2	51	47.3 $\pm$ 19.0
Peak enhancement (%)	145.9 $\pm$ 59.3	41	18.8 $\pm$ 10.1	150.8 $\pm$ 65.3	43	20.2 $\pm$ 8.9	141.7 $\pm$ 54.4	38	17.5 $\pm$ 11.8	157.1 $\pm$ 78.4	50	20.2 $\pm$ 6.8	133.5 $\pm$ 55.4	42	20.5 $\pm$ 6.3	166.8 $\pm$ 85.0	51	20.1 $\pm$ 7.1
V <sub>e</sub>	0.32 $\pm$ 0.18	57	0.07 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.18	62	0.07 $\pm$ 0.03	0.33 $\pm$ 0.18	54	0.07 $\pm$ 0.04	0.26 $\pm$ 0.18	70	0.07 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.19	57	0.06 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.19	76	0.07 $\pm$ 0.03
K <sup>trans</sup> (min-1)	0.16 $\pm$ 0.14	88	0.02 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.16	10 3	0.02 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.12	82	0.016 $\pm$ 0.015	0.12 $\pm$ 0.11	96	0.016 $\pm$ 0.009	0.21 $\pm$ 0.14	66	0.02 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.07	79	0.02 $\pm$ 0.01
K <sub>ep</sub> (min-1)	0.4 $\pm$ 0.3	61	0.32 $\pm$ 0.26	0.48 $\pm$ 0.34	72	0.35 $\pm$ 0.23	0.45 $\pm$ 0.33	74	0.30 $\pm$ 0.29	0.47 $\pm$ 0.31	65	0.34 $\pm$ 0.21	0.47 $\pm$ 0.14	30	0.37 $\pm$ 0.21	0.42 $\pm$ 0.20	48	0.34 $\pm$ 0.22
V <sub>p</sub>	0.05 $\pm$ 0.05	102	0.003 $\pm$ 0.003	0.04 $\pm$ 0.04	10 9	0.004 $\pm$ 0.004	0.05 $\pm$ 0.05	108	0.003 $\pm$ 0.002	0.04 $\pm$ 0.04	126	0.004 $\pm$ 0.003	0.06 $\pm$ 0.06	96	0.003 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.04	119	0.0037 $\pm$ 0.0035

CV = coefficient of variation

AUC = area under the curve

SER = signal enhancement ratio

V<sub>e</sub> = extra-vascular extra-cellular space

K<sup>trans</sup> = volume transfer constant from the plasma to the extravascular extracellular space

K<sub>ep</sub> = backflux transfer constant

V<sub>p</sub> = plasmatic volume

**Table 3** Specificity and sensitivity of perfusion parameters of benign and malignant tumours, with the chosen cutoff values, depending on their origin.

Perfusion parameter	Global			Bone			Soft tissue		
	Se	Sp	Cut-off	Se	Sp	Cut-off	Se	Sp	Cut-off
AUC (mM Gd.min)	79%	23%	155.38	82%	23%	143.17	79%	27%	156.99
Washin (mM/s)	79%	34%	0.02	82%	31%	0.007	79%	47%	0.02
SER (%)	79%	20%	39.82	82%	23%	37.69	79%	17%	133.64
Peak enhancement (%)	79%	23%	95.87	82%	23%	174.27	79%	30%	111.87
$V_e$	79%	38%	0.36	82%	8%	0.09	79%	37%	0.36
$K^{trans}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	79%	27%	0.19	82%	38%	0.14	79%	27%	0.19
$K_{ep}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	79%	27%	0.24	82%	27%	0.58	79%	37%	0.23
$V_p$	79%	30%	0.07	82%	35%	0.005	79%	43%	0.06

*Se* sensitivity, *Sp* specificity

AUC = area under the curve

SER = signal enhancement ratio

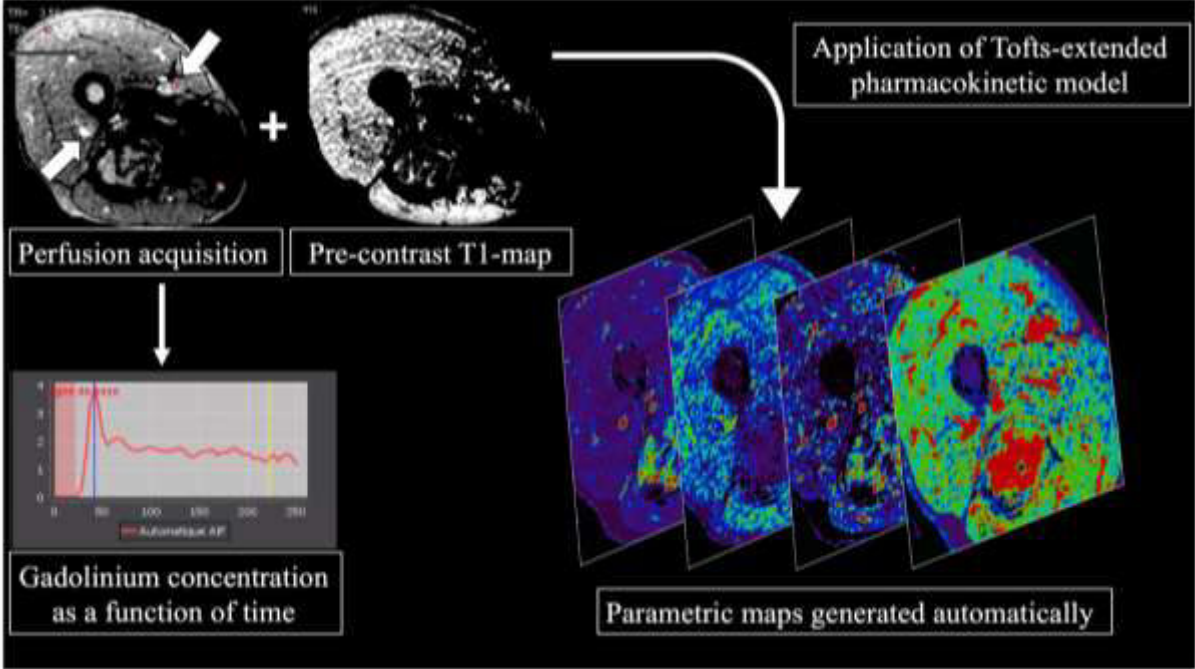
$V_e$  = extra-vascular extra-cellular space

$K^{trans}$  = volume transfer constant from the plasma to the extravascular extracellular space

$K_{ep}$  = backflux transfer constant

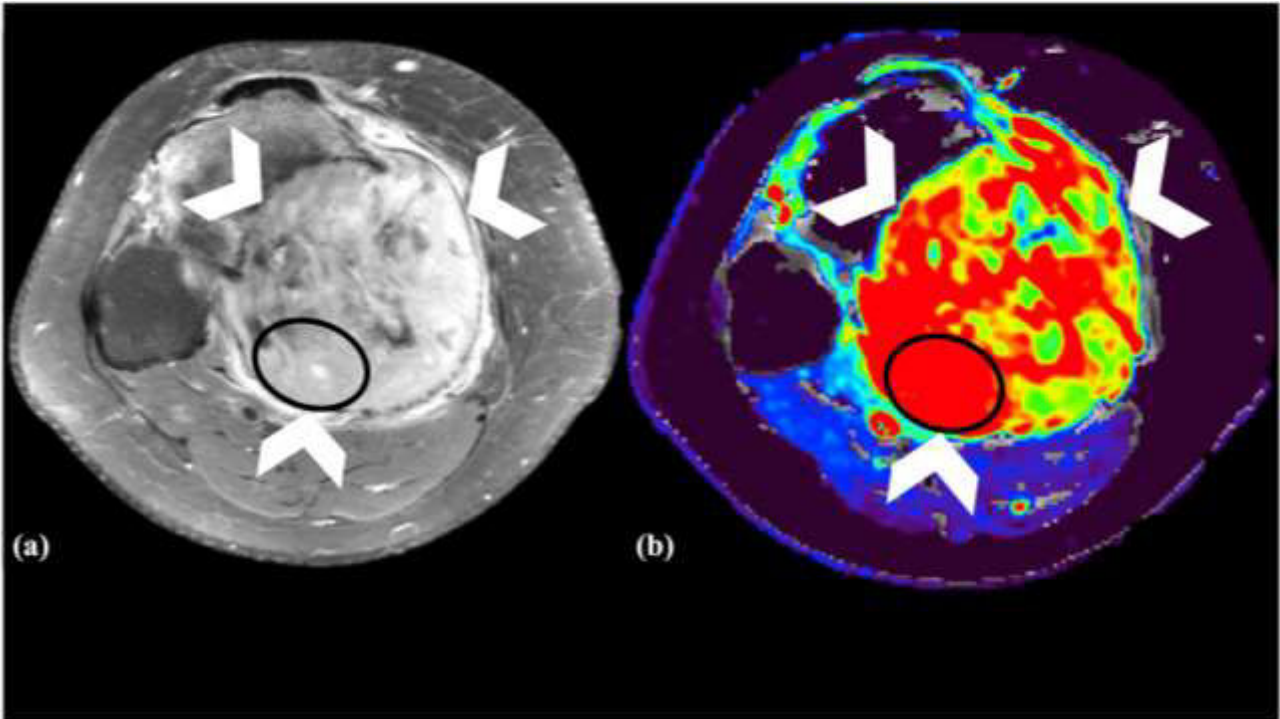
$V_p$  = plasmatic volume

Figures

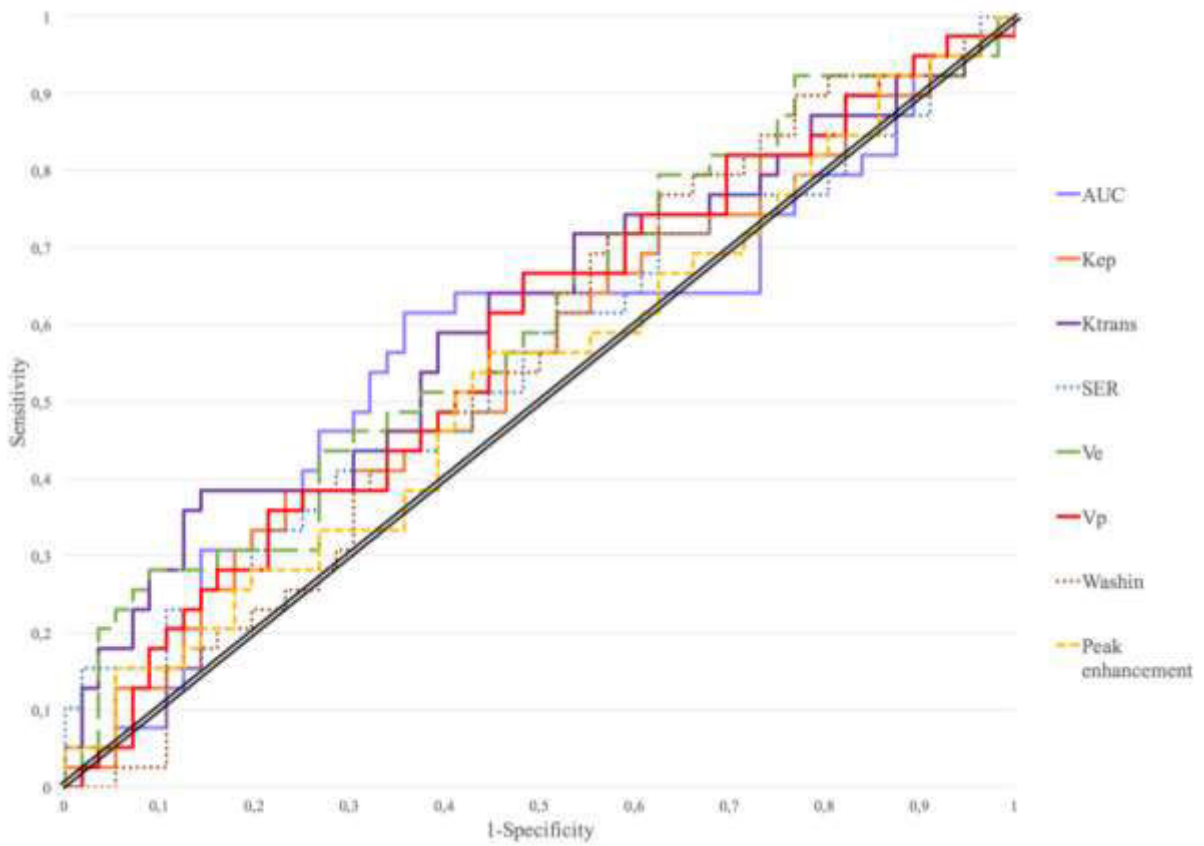


**Fig. 1** – Example of post-processing workflow in a 63 years-old male patient with right thigh schwannoma. Automatic calculation of arterial input function (AIF), using several arterial trackers which are automatically placed in the perfusion sequence (white thick arrows), and corresponding generated estimation of Gadolinium concentration as a function of time. Parametric maps are automatically generated using pre-contrast T1-map, patient specific AIF and application of a bi-compartmental pharmacokinetic model (Tofts-extended).

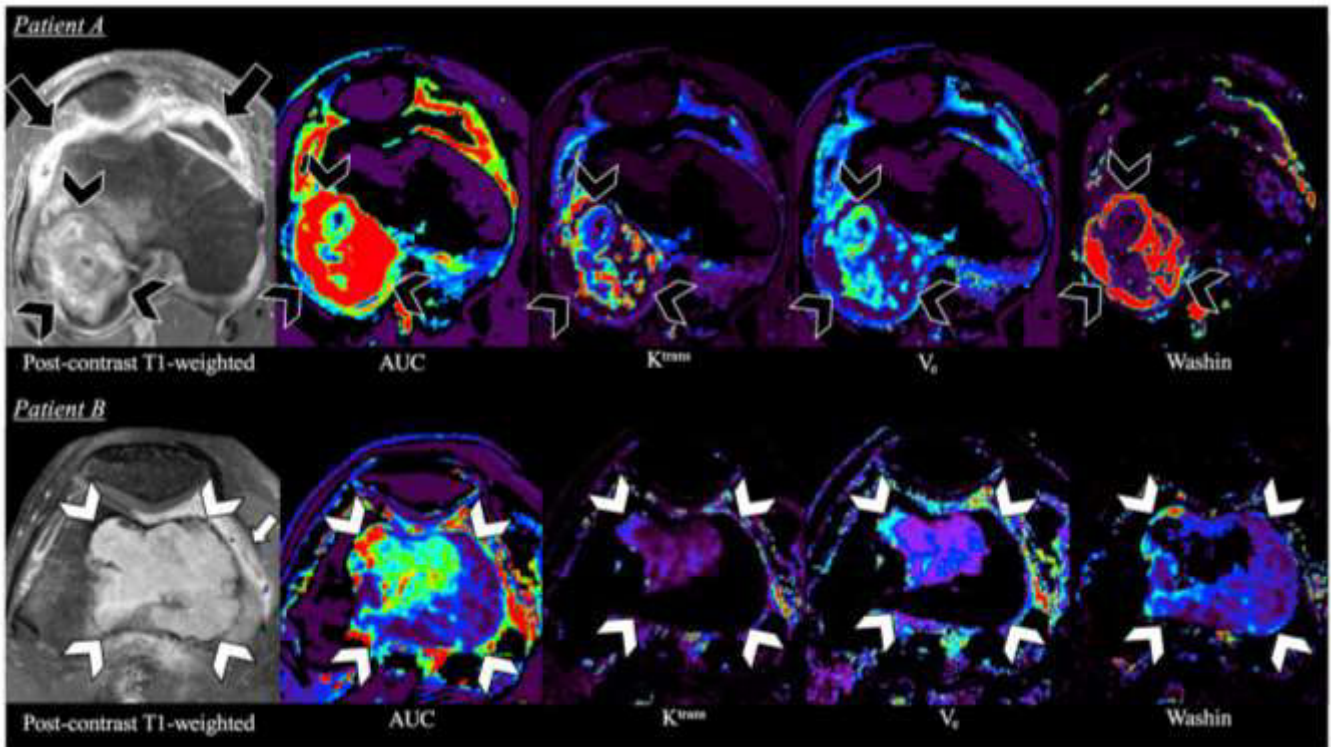




**Fig. 2** – Technique for placement of ROI in a 19 years-old male diagnosed with a giant cell tumour of the right tibia. (a) Post-contrast axial T1-weighted image, showing a mass of the right proximal tibia, arising from the bone and developing inside adjacent soft-tissue. (b) Map of AUC where the elliptic ROI (*white ellipse*) is placed on the solid part of the tumour corresponding to the most extensive enhancement and then the same ROI is automatically plotted to all the remaining parametric maps (*not shown*).



**Fig. 3** – ROC curves for absolute perfusion parameters in global population. Note that all parameters tend to follow the graph diagonal (double line) which is indicative of a poor diagnostic performance for benign-malignant differentiation.



**Fig. 4** – *Patient A*, 28 years-old female, mass arising from the medial condyle of the left knee (black arrowheads), with reactionary synovitis and hemarthrosis (black arrows). *Patient B*, 56 years-old male, mass invading the medial condyle of the right knee, with extension to the lateral condyle in part (white arrowheads) with relatively homogeneous enhancement, and moderate reactionary synovitis (white arrow). Despite the same tumour histology (giant cell tumour), note that parametric maps show in *patient A*, highest values of AUC, Washin and  $K^{trans}$  in most of the tumour except for the centre, while highest values of  $V_e$  are found in the central part of the lesion; in *patient B*, values are globally lower than in *patient A*, with highest values of  $V_e$  but also AUC and  $K^{trans}$  in the central part of the lesion, while highest values of Washin are in the periphery of the lesion.

### **3 Discussion**

Bien que corrélés *a priori* à la perméabilité vasculaire, et par conséquent à l'agressivité tumorale, nous avons mis en évidence une importante superposition des paramètres quantitatifs de perfusion entre les tumeurs bénignes et malignes évaluées dans notre étude. Globalement, il n'existait pas de différence significative de ces paramètres entre les tumeurs malignes et bénignes. Seul  $K^{\text{trans}}$  était significativement différent ( $p=0,028$ ) lorsque l'on considérait uniquement les tumeurs malignes et bénignes des tissus mous. Les constantes de transfert  $k_{ep}$  et  $K^{\text{trans}}$  ont présenté une concordance inter-observateur respectivement bonne et acceptable, avec une sensibilité moyenne (79% pour ces deux paramètres). Cependant, la spécificité de tous les paramètres étudiés dans la différenciation des tumeurs bénignes et malignes était très basse (spécificité moyenne de 29%). La meilleure performance diagnostique globale a été obtenue avec un paramètre quantitatif,  $v_e$ , avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 38% (pour un seuil de 0,37). Cependant la concordance inter-observateur de ce paramètre était considéré comme faible.

L'application clinique de l'IRM de perfusion n'a pas représenté de coût additionnel en terme de nombre d'examen IRM ni de quantité de produit de contraste. En effet, l'injection de Gadolinium fait partie de la procédure standard dans le cadre de la caractérisation d'une tumeur musculo-squelettique [63]. Cependant, l'acquisition de la cartographie T1 suivie par la séquence de perfusion, allonge significativement la durée de l'examen, de 8 à 10 minutes, ce qui présente un impact direct sur le flux de travail et la productivité du radiologue. A cela doit s'ajouter l'utilisation d'un logiciel tiers afin de réaliser les post-traitements nécessaires à l'obtention des paramètres quantitatifs, non accessible en routine clinique.

Malgré l'intérêt théorique de l'utilisation de paramètres quantitatifs, ces derniers ont présenté des performances au mieux similaires à celles des paramètres semi-quantitatifs. Certaines études portant sur l'imagerie cérébrale, l'imagerie abdominale ou l'imagerie prostatique, avancent également qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'utilisation de paramètres quantitatifs et semi-quantitatifs pour l'étude de la perfusion tumorale [80–82]. Par ailleurs, l'AUC (paramètre semi-quantitatif) a été fréquemment désigné comme le paramètre perfusionnel le plus robuste pour l'application clinique par plusieurs auteurs [69, 83, 84].

Cela s'explique vraisemblablement par la complexité des calculs nécessaires pour l'obtention des paramètres quantitatifs et par leur sensibilité aux variations techniques [54]. En premier lieu, il convient de considérer l'influence de l'inhomogénéité du champ magnétique B1 pour l'évaluation de la relaxation T1 des tissus, notamment lors de l'utilisation de champ magnétiques  $\geq 3$  Tesla et pouvant influencer sur les valeurs recueillies lors de la cartographie T1 [92]. Par ailleurs, dans une autre étude basée en partie sur la même population, nous avons mis en évidence une grande hétérogénéité de leurs valeurs de T1 avant injection des tumeurs musculo-squelettiques [79]. Le choix de l'AIF, souvent perturbé par les effets de saturation, peut également modifier les valeurs des paramètres obtenus, comme l'ont montré Azahaf et coll. à propos du cancer de la prostate [93]. Bien que le niveau de précision biologique apparaisse séduisant, les modèles pharmacocinétiques utilisés font intervenir de nombreuses variables, engendrant une incertitude dans les résultats dès lors que la qualité des données recueillies n'est pas suffisante, et les rendant donc susceptibles de présenter des valeurs incorrectes en fonction des paramètres d'acquisition. Enfin, le modèle pharmacocinétique le plus fréquemment utilisé pour le calcul des paramètres de perméabilité (modèle de Tofts étendu) est plus adapté pour les tissus richement vascularisés, or une partie considérable des tumeurs ostéo-articulaires montre un rehaussement faible et progressif [86].

Des recommandations pour la standardisation des protocoles en IRM de perfusion ont été proposées [87]. Cependant, de nombreux facteurs peuvent toujours influencer la qualité de l'imagerie de perfusion du système musculo-squelettique, qu'ils soient techniques (différentes antennes, champ magnétique hétérogène, choix du modèle pharmacocinétique) ou de post-traitement [66, 88]. Il manque actuellement de données dans la littérature sur la reproductibilité des paramètres quantitatifs obtenus prenant en compte ces différents facteurs.

La meilleure performance diagnostique pour la différenciation bénin-malin a cependant été obtenue par l'analyse de  $v_e$  (paramètre quantitatif), ce qui est cohérent avec les données physiologiques et de la littérature, dans la mesure où les tumeurs malignes ont une tendance à être plus cellulaires que les tumeurs bénignes et de ce fait à avoir un espace extracellulaire extravasculaire plus restreint [90, 94]. Néanmoins, la basse spécificité retrouvée pour ce paramètre est probablement liée à la présence de tumeurs bénignes hypercellulaires (ex. : tumeurs à cellules géantes) et à l'influence des composants non cellulaires des tumeurs tels que, par exemple, les tumeurs à matrice cartilagineuse ou les tumeurs fibreuses [95, 96]. Dans le groupe des tumeurs des parties molles, les valeurs de  $K^{trans}$  étaient plus élevées dans les lésions bénignes comparativement aux lésions malignes ( $p = 0.028$ ). En théorie des valeurs plus élevées de  $K^{trans}$  devraient être retrouvées pour les lésions malignes, car les échanges entre les compartiments intra-vasculaire et extracellulaire extravasculaire devraient être facilités par la présence de néo-vaisseaux plus perméables [97]. Les résultats discordants retrouvés sont probablement en rapport avec la diversité de la vascularisation des tumeurs des parties molles, incluant des lésions bénignes de haute densité capillaire et de rehaussement rapide (ex. : tumeurs vasculaires bénignes, tumeur glomique, tumeur fibreuse solitaire et synovite villonodulaire pigmentée).

La DCE-IRM semble plus prometteuse dans le suivi des lésions tumorales plutôt que dans leur caractérisation. En effet, l'analyse de la perméabilité permet l'étude des caractéristiques fonctionnelles de la microcirculation et d'apprécier les phénomènes de néo-angiogenèse, cibles privilégiées pour les thérapeutiques en développement, notamment les anti-angiogéniques [47, 89]. Par ailleurs, le pourcentage de nécrose est un facteur pronostic fréquemment décrit pour la prédiction de la réponse au traitement néoadjuvant [98]. Il est établi autour de 90 à 95% pour l'obtention d'une réponse satisfaisante, celle-ci étant à son tour corrélée à une amélioration de la survie et à une diminution du risque de récurrence tumorale [99, 100]. Cependant, le taux de nécrose n'est obtenu qu'en anatomopathologie, après résection chirurgicale. Ainsi, l'imagerie de perfusion pourrait intervenir aux différentes étapes de la prise en charge thérapeutique et permettre d'évaluer de façon précoce et non invasive la réponse aux traitements afin d'en adapter les modalités [66]. D'après Guo et coll. dans l'ostéosarcome, les performances des critères quantitatifs étaient bonnes pour différencier les bons des mauvais répondeurs lors de la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante ( $K^{trans}$ ,  $v_p$  et  $\Delta k_{ep}$ ,  $p < 0,005$ ) [90]. Alic et coll., dans une étude sur les sarcomes des extrémités traités par chimiothérapie, ont montré que  $K^{trans}$  était un facteur satisfaisant pour évaluer la réponse au traitement (Se = 91%, Sp = 71%) ainsi que pour différencier les bons des non répondeurs ( $p < 0,003$ ) [91]. D'autre part, l'IRM joue un rôle central dans le suivi après chirurgie des tumeurs musculo-squelettiques. Son rôle est de détecter les tumeurs résiduelles ou les récurrences et de les différencier de la fibrose, de l'inflammation ou de la reconversion médullaire pouvant survenir en post-opératoire, prenant parfois un aspect pseudo-tumoral. L'injection dite « statique » mettant en évidence un rehaussement mimant une masse dans plus de la moitié des cas, Del Grande et coll. ont montré une augmentation de la spécificité jusqu'à 95% lors de l'association de l'analyse qualitative de la DCE-IRM à l'IRM morphologique, pour différencier les remaniements post-opératoires (inflammation, fibrose)

des récurrences de sarcomes des tissus mous [101]. Kim et coll. ont montré que  $K^{trans}$ ,  $k_{ep}$  et AUC étaient significativement associés ( $p < 0,05$ ) à la présence de zone tumorale résiduelle au sein des remaniements post-thérapeutiques, lors d'IRM réalisées précocement après l'exérèse de sarcomes des tissus mous [102].

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, même si peu d'études évaluant l'intérêt des paramètres quantitatifs pour la caractérisation tumorale incluent autant de patients, nous n'en avons qu'un nombre limité, recrutés dans un seul centre, ce qui peut induire un biais de recrutement. Nous avons étudié une population de tumeur relativement hétérogène, incluant à la fois des tumeurs osseuses et des parties molles. Cela a vraisemblablement eu une influence sur la performance diagnostique de nos paramètres. Il s'agit cependant de l'approche clinique quotidienne, et les résultats au sein de chaque sous-groupe ont été superposables à ceux de la population générale. Nous n'avons pas évalué la valeur de l'analyse visuelle de la perfusion tumorale dans la caractérisation tumorale, car il s'agit d'un critère essentiellement subjectif et les critères d'évaluation peuvent varier d'un sous-type de tumeur à un autre. Enfin, nous n'avons pas exploré l'impact des paramètres techniques et logiciels sur la variabilité des paramètres retrouvées, ceci nécessitant des études dédiées supplémentaires.



Pour conclure, l'imagerie joue un rôle central dans la prise en charge des tumeurs du système musculo-squelettique, tant pour leur diagnostic que pour leur suivi. Il s'agit d'une approche basée sur la multimodalité, associant d'une part l'imagerie morphologique classique et d'autre part les techniques d'imageries avancées telles que la perfusion. Cependant, et ce malgré l'utilisation d'un protocole suivant les recommandations actuelles, notamment avec l'utilisation d'une évaluation individuelle de la relaxométrie T1, l'IRM de perfusion quantitative n'a pas amélioré la caractérisation initiale des tumeurs musculo-squelettiques dans notre étude. Elle a présenté une sensibilité moyenne pour la différenciation des tumeurs bénignes et malignes. Ainsi, en pratique clinique, des protocoles d'acquisition plus simples ayant comme objectif une analyse purement visuelle ou l'obtention de paramètres de perfusion semi-quantitatifs doivent être privilégiés. Ces informations peuvent aider à optimiser la prise en charge des patients et l'interprétation de l'IRM de perfusion réalisés dans le cadre des tumeurs musculo-squelettiques.

## 4 Références

1. Bridge JA, Hogendoorn P, Fletcher CDM, Mertens F (2013) WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th edition. IARC Press, Lyon
2. Kransdorf MJ, Murphey MD (2000) Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol* 175:575–587 . doi: 10.2214/ajr.175.3.1750575
3. Grimer R, Athanasou N, Gerrand C, et al (2010) UK Guidelines for the Management of Bone Sarcomas. *Sarcoma* 2010: . doi: 10.1155/2010/317462
4. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al (2013) Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 49:684–695 . doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.011
5. ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2014) Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 25 Suppl 3:iii113-123 . doi: 10.1093/annonc/mdu256
6. Debiais F (2015) Données épidémiologiques et cliniques des métastases osseuses. *Oncologie* 17:63–68 . doi: 10.1007/s10269-015-2488-1
7. Ashford RU, Randall RL (2016) Bone Metastases: Epidemiology and Societal Effect. In: *Metastatic Bone Disease*. Springer, New York, NY, pp 3–11
8. Walker EA, Song AJ, Murphey MD (2010) Magnetic resonance imaging of soft-tissue masses. *Semin Roentgenol* 45:277–297 . doi: 10.1053/j.ro.2009.12.004
9. Walker EA, Salesky JS, Fenton ME, Murphey MD (2011) Magnetic resonance imaging of malignant soft tissue neoplasms in the adult. *Radiol Clin North Am* 49:1219–1234, vi . doi: 10.1016/j.rcl.2011.07.006
10. Wu JS, Hochman MG (2009) Soft-Tissue Tumors and Tumorlike Lesions: A Systematic Imaging Approach. *Radiology* 253:297–316 . doi: 10.1148/radiol.2532081199
11. Morley N, Omar I (2014) Imaging Evaluation of Musculoskeletal Tumors. In: *Orthopaedic Oncology*. Springer, Cham, pp 9–29
12. Davies AM (2001) Plain Radiography, Angiography, and Computed Tomography. In: *Imaging of Soft Tissue Tumors*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 31–43
13. Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, et al (1980) Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology* 134:577–583 . doi: 10.1148/radiology.134.3.6928321

14. Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, et al (2009) Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol* 64:615–621 . doi: 10.1016/j.crad.2009.01.012
15. Hung EHY, Griffith JF, Hung Ng AW, et al (2014) Ultrasound of Musculoskeletal Soft-Tissue Tumors Superficial to the Investing Fascia. *Am J Roentgenol* 202:W532–W540 . doi: 10.2214/AJR.13.11457
16. Carra BJ, Bui-Mansfield LT, O'Brien SD, Chen DC (2014) Sonography of musculoskeletal soft-tissue masses: techniques, pearls, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 202:1281–1290 . doi: 10.2214/AJR.13.11564
17. Wortsman X, Wortsman J (2015) Ultrasound accuracy in the diagnosis of skin and soft-tissue lesions. *AJR Am J Roentgenol* 204:W220 . doi: 10.2214/AJR.14.13366
18. Aisen A, Martel W, Braunstein E, et al (1986) MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors. *Am J Roentgenol* 146:749–756 . doi: 10.2214/ajr.146.4.749
19. Subhawong TK, Fishman EK, Swart JE, et al (2010) Soft-tissue masses and masslike conditions: what does CT add to diagnosis and management? *AJR Am J Roentgenol* 194:1559–1567 . doi: 10.2214/AJR.09.3736
20. Kransdorf MJ, Murphey MD (2016) Imaging of Soft-Tissue Musculoskeletal Masses: Fundamental Concepts. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 36:1931–1948 . doi: 10.1148/rg.2016160084
21. West ATH, Marshall TJ, Bearcroft PW (2009) CT of the musculoskeletal system: What is left is the days of MRI? *Eur Radiol* 19:152 . doi: 10.1007/s00330-008-1129-0
22. Katsura M, Sato J, Akahane M, et al (2018) Current and Novel Techniques for Metal Artifact Reduction at CT: Practical Guide for Radiologists. *RadioGraphics* 38:450–461 . doi: 10.1148/rg.2018170102
23. Alyas F, James SL, Davies AM, Saifuddin A (2007) The role of MR imaging in the diagnostic characterisation of appendicular bone tumours and tumour-like conditions. *Eur Radiol* 17:2675–2686 . doi: 10.1007/s00330-007-0597-y
24. Dalinka MK, Zlatkin MB, Chao P, et al (1990) The use of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone and soft-tissue tumors. *Radiol Clin North Am* 28:461–470
25. Ma LD, Frassica FJ, Scott WW, et al (1995) Differentiation of benign and malignant musculoskeletal tumors: potential pitfalls with MR imaging. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 15:349–366 . doi: 10.1148/radiographics.15.2.7761640

26. Nascimento D, Suchard G, Hatem M, de Abreu A (2014) The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging* 5:419–440 . doi: 10.1007/s13244-014-0339-z
27. Fayad LM, Jacobs MA, Wang X, et al (2012) Musculoskeletal Tumors: How to Use Anatomic, Functional, and Metabolic MR Techniques. *Radiology* 265:340–356 . doi: 10.1148/radiol.12111740
28. Référentiel «Tumeurs de l’os : procédures diagnostiques chirurgicales et anatomo-pathologiques». <http://oncologik.fr/referentiels/oncolor/tumeurs-de-l-os-procedures-diagnostiques-chirurgicales-et-anatomo-pathologiques>. Accessed 13 Apr 2018
29. Référentiel «Sarcomes des Tissus Mous (STM) des membres». <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/sarcomes-des-tissus-mous-stm-des-membres>. Accessed 13 Apr 2018
30. Smolle MA, Andreou D, Tunn P-U, et al (2017) Diagnosis and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk. *EFORT Open Rev* 2:421–431 . doi: 10.1302/2058-5241.2.170005
31. Ruggieri P, Mavrogenis AF, Mercuri M (2011) Quality of life following limb-salvage surgery for bone sarcomas. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 11:59–73 . doi: 10.1586/erp.10.91
32. Groundland JS, Ambler SB, Houskamp LDJ, et al (2016) Surgical and Functional Outcomes After Limb-Preservation Surgery for Tumor in Pediatric Patients: A Systematic Review. *JBJS Rev* 4: . doi: 10.2106/JBJS.RVW.O.00013
33. Springfield D (2011) Surgery for MSK tumors: 1971–2011. *Skeletal Radiol* 40:1233 . doi: 10.1007/s00256-011-1250-z
34. ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2014) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25:iii102–iii112 . doi: 10.1093/annonc/mdu254
35. Kim SY, Chung HW (2016) Small Musculoskeletal Soft-Tissue Lesions: US-guided Core Needle Biopsy--Comparative Study of Diagnostic Yields according to Lesion Size. *Radiology* 278:156–163 . doi: 10.1148/radiol.2015142516
36. Hillen TJ, Baker JC, Jennings JW, Wessell DE (2013) Image-guided biopsy and treatment of musculoskeletal tumors. *Semin Musculoskelet Radiol* 17:189–202 . doi: 10.1055/s-0033-1343096

37. Wu JS, Goldsmith JD, Horwich PJ, et al (2008) Bone and soft-tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy? *Radiology* 248:962–970 . doi: 10.1148/radiol.2483071742
38. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA (1996) The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 78:656–663
39. Subhawong TK, Wang X, Durand DJ, et al (2012) Proton MR Spectroscopy in Metabolic Assessment of Musculoskeletal Lesions. *AJR Am J Roentgenol* 198:162–172 . doi: 10.2214/AJR.11.6505
40. Herneth AM, Friedrich K, Weidekamm C, et al (2005) Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies. *Eur J Radiol* 55:74–83 . doi: 10.1016/j.ejrad.2005.03.031
41. Luypaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M (2001) Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol* 38:19–27
42. Carmeliet P, Jain RK (2011) Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 473:298–307 . doi: 10.1038/nature10144
43. Leite de Oliveira R, Hamm A, Mazzone M (2011) Growing tumor vessels: more than one way to skin a cat - implications for angiogenesis targeted cancer therapies. *Mol Aspects Med* 32:71–87 . doi: 10.1016/j.mam.2011.04.001
44. García-Figueiras R, Padhani AR, Beer AJ, et al (2015) Imaging of Tumor Angiogenesis for Radiologists--Part 1: Biological and Technical Basis. *Curr Probl Diagn Radiol* 44:407–424 . doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.02.010
45. Yu HJ, Chen J-H, Mehta RS, et al (2007) MRI measurements of tumor size and pharmacokinetic parameters as early predictors of response in breast cancer patients undergoing neoadjuvant anthracycline chemotherapy. *J Magn Reson Imaging JMRI* 26:615–623 . doi: 10.1002/jmri.21060
46. Jain RK, Duda DG, Willett CG, et al (2009) Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 6:327–338 . doi: 10.1038/nrclinonc.2009.63
47. Cuenod CA, Balvay D (2013) Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging* 94:1187–1204 . doi: 10.1016/j.diii.2013.10.010
48. Padhani AR, Khan AA (2010) Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy. *Target Oncol* 5:39–52 . doi: 10.1007/s11523-010-0135-8

49. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al (1999) Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 10:223–232 . doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S
50. Thomassin-Naggara I, Siles P, Balvay D, et al (2013) MR perfusion for pelvic female imaging. *Diagn Interv Imaging* 94(12):1291-8. doi: 10.1016/j.diii.2013.06.004
51. Sung YS, Kwon H-J, Park B-W, et al (2011) Prostate Cancer Detection on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Computer-Aided Diagnosis Versus Single Perfusion Parameter Maps. *Am J Roentgenol* 197:1122–1129 . doi: 10.2214/AJR.10.6062
52. van Rijswijk CSP, Geirnaerd MJA, Hogendoorn PCW, et al (2004) Soft-Tissue Tumors: Value of Static and Dynamic Gadopentetate Dimeglumine–enhanced MR Imaging in Prediction of Malignancy. *Radiology* 233:493–502 . doi: 10.1148/radiol.2332031110
53. Tokuda O, Hayashi N, Taguchi K, Matsunaga N (2005) Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging of diseased vertebrae: analysis of three parameters and the distribution of the time-intensity curve patterns. *Skeletal Radiol* 34:632–638 . doi: 10.1007/s00256-005-0949-0
54. Gordon Y, Partovi S, Müller-Eschner M, et al (2014) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion. *Cardiovasc Diagn Ther* 4:147–164
55. Zöllner FG, Daab M, Sourbron SP, et al (2016) An open source software for analysis of dynamic contrast enhanced magnetic resonance images: UMMPerfusion revisited. *BMC Med Imaging* 16:7 . doi: 10.1186/s12880-016-0109-0
56. Beuzit L, Eliat P-A, Brun V, et al (2016) Dynamic contrast-enhanced MRI: Study of inter-software accuracy and reproducibility using simulated and clinical data. *J Magn Reson Imaging* 43:1288–1300 . doi: 10.1002/jmri.25101
57. Gondim Teixeira PA, Gervaise A, Louis M, et al (2015) Musculoskeletal wide detector CT: principles, techniques and applications in clinical practice and research. *Eur J Radiol* 84:892–900 . doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.033
58. Gervaise A, Osemont B, Lecocq S, et al (2012) CT image quality improvement using Adaptive Iterative Dose Reduction with wide-volume acquisition on 320-detector CT. *Eur Radiol* 22:295–301 . doi: 10.1007/s00330-011-2271-7

59. O'Connor JPB, Tofts PS, Miles KA, et al (2011) Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *Br J Radiol* 84:S112–S120 . doi: 10.1259/bjr/55166688
60. Jahng G-H, Li K-L, Ostergaard L, Calamante F (2014) Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques. *Korean J Radiol* 15:554–577 . doi: 10.3348/kjr.2014.15.5.554
61. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M (2016) T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 9:67–81 . doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005
62. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, et al (2005) Comparison of Magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at Different Magnetic Field Strengths: *Invest Radiol* 40:715–724 . doi: 10.1097/01.rli.0000184756.66360.d3
63. Verstraete KL, Lang P (2000) Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol* 34:229–246
64. Drapé J-L (2013) Advances in magnetic resonance imaging of musculoskeletal tumours. *Orthop Traumatol Surg Res* 99:S115–S123 . doi: 10.1016/j.otsr.2012.12.005
65. Barile A, Regis G, Masi R, et al (2007) Musculoskeletal tumours: preliminary experience with perfusion MRI. *Radiol Med (Torino)* 112:550–561 . doi: 10.1007/s11547-007-0161-5
66. Vilanova JC, Baleato-Gonzalez S, Romero MJ, et al (2016) Assessment of Musculoskeletal Malignancies with Functional MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 24:239–259 . doi: 10.1016/j.mric.2015.08.006
67. Erlemann R, Reiser MF, Peters PE, et al (1989) Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic Gd-DTPA--enhanced MR imaging. *Radiology* 171:767–773 . doi: 10.1148/radiology.171.3.2717749
68. van der Woude HJ, Verstraete KL, Hogendoorn PC, et al (1998) Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? *Radiology* 208:821–828 . doi: 10.1148/radiology.208.3.9722866
69. Hawighorst H, Libicher M, Knopp MV, et al (1999) Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI* 10:286–294

70. García-Figueiras R, Padhani AR, Beer AJ, et al (2015) Imaging of Tumor Angiogenesis for Radiologists—Part 2: Clinical Utility. *Curr Probl Diagn Radiol* 44:425–436 . doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.02.009
71. Yankeelov TE, Gore JC (2009) Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Curr Med Imaging Rev* 3:91–107 . doi: 10.2174/157340507780619179
72. Gielen JLMA, Schepper AMD, Vanhoenacker F, et al (2004) Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol* 14:2320–2330 . doi: 10.1007/s00330-004-2431-0
73. Verstraete KL, De Deene Y, Roels H, et al (1994) Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging--parametric “first-pass” images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology* 192:835–843 . doi: 10.1148/radiology.192.3.8058957
74. Atri M (2006) New technologies and directed agents for applications of cancer imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24:3299–3308 . doi: 10.1200/JCO.2006.06.6159
75. Budzik J-F, Lefebvre G, Forzy G, et al (2014) Study of proximal femoral bone perfusion with 3D T1 dynamic contrast-enhanced MRI: a feasibility study. *Eur Radiol* 24:3217–3223 . doi: 10.1007/s00330-014-3340-5
76. Jackson A, Jayson GC, Li KL, et al (2003) Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma. *Br J Radiol* 76:153–162 . doi: 10.1259/bjr/70653746
77. Cuenod CA, Balvay D (2013) Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging* 94:1187–1204 . doi: 10.1016/j.diii.2013.10.010
78. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, et al (2013) Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *AJR Am J Roentgenol* 200:24–34 . doi: 10.2214/AJR.12.9543
79. Gondim Teixeira PA, Leplat C, Chen B, et al (2017) Contrast-enhanced 3T MR Perfusion of Musculoskeletal Tumours: T1 Value Heterogeneity Assessment and Evaluation of the Influence of T1 Estimation Methods on Quantitative Parameters. *Eur Radiol* 27:4903–4912 . doi: 10.1007/s00330-017-4891-z



80. Roberts C, Issa B, Stone A, et al (2006) Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies. *J Magn Reson Imaging JMRI* 23:554–563 . doi: 10.1002/jmri.20529
81. Rosenkrantz AB, Sabach A, Babb JS, et al (2013) Prostate Cancer: Comparison of Dynamic Contrast-Enhanced MRI Techniques for Localization of Peripheral Zone Tumor. *Am J Roentgenol* 201:W471–W478 . doi: 10.2214/AJR.12.9737
82. El Khouli RH, Macura KJ, Kamel IR, et al (2011) 3 Tesla Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Pharmacokinetic Parameters versus Conventional Kinetic Curve Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 197:1498–1505 . doi: 10.2214/AJR.10.4665
83. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al (2005) The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer* 92:1599–1610 . doi: 10.1038/sj.bjc.6602550
84. Galbraith SM, Lodge MA, Taylor NJ, et al (2002) Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis. *NMR Biomed* 15:132–142
85. Teixeira PAG, Leplat C, Chen B, et al (2017) Contrast-enhanced 3T MR Perfusion of Musculoskeletal Tumours: T1 Value Heterogeneity Assessment and Evaluation of the Influence of T1 Estimation Methods on Quantitative Parameters. *Eur Radiol* 1–10 . doi: 10.1007/s00330-017-4891-z
86. Sourbron SP, Buckley DL (2011) On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magn Reson Med* 66:735–745 . doi: 10.1002/mrm.22861
87. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al (2003) Assessment of antiangiogenic and antivascular therapeutics using MRI: recommendations for appropriate methodology for clinical trials. *Br J Radiol* 76:S87–S91 . doi: 10.1259/bjr/15917261
88. García-Figueiras R, Padhani AR, Beer AJ, et al (2015) Imaging of Tumor Angiogenesis for Radiologists--Part 1: Biological and Technical Basis. *Curr Probl Diagn Radiol* 44:407–424 . doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.02.010
89. O'Connor JPB, Jackson A, Parker GJM, Jayson GC (2007) DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer* 96:189–195 . doi: 10.1038/sj.bjc.6603515

90. Guo J, Reddick WE, Glass JO, et al (2012) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma. *Cancer* 118:3776–3785 . doi: 10.1002/cncr.26701
91. Alic L, van Vliet M, van Dijke CF, et al (2011) Heterogeneity in DCE-MRI parametric maps: a biomarker for treatment response? *Phys Med Biol* 56:1601–1616 . doi: 10.1088/0031-9155/56/6/006
92. Cunningham CH, Pauly JM, Nayak KS (2006) Saturated double-angle method for rapid B1+ mapping. *Magn Reson Med* 55:1326–1333 . doi: 10.1002/mrm.20896
93. Azahaf M, Haberley M, Betrouni N, et al (2016) Impact of arterial input function selection on the accuracy of dynamic contrast-enhanced MRI quantitative analysis for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI* 43:737–749 . doi: 10.1002/jmri.25034
94. Costa FM, Canella C, Gasparetto E (2011) Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in the Evaluation of Musculoskeletal Tumors. *Radiol Clin* 49:1325–1358 . doi: 10.1016/j.rcl.2011.07.014
95. Sundaram M, McGuire M, Schajowicz F (1987) Soft-tissue masses: histologic basis for decreased signal (short T2) on T2-weighted MR images. *Am J Roentgenol* 148:1247–1250 . doi: 10.2214/ajr.148.6.1247
96. Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM (2014) Diffusion-weighted MR Imaging for Characterizing Musculoskeletal Lesions. *RadioGraphics* 34:1163–1177 . doi: 10.1148/rg.345140190
97. Zhang N, Zhang L, Qiu B, et al (2012) Correlation of Volume Transfer Coefficient K<sub>trans</sub> with Histopathologic Grades of Gliomas. *J Magn Reson Imaging* 36:355–363 . doi: 10.1002/jmri.23675
98. Verstraete KL, Woude H-JV der, Hogendoorn PCW, et al (1996) Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: Basic principles and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 6:311–321 . doi: 10.1002/jmri.1880060210
99. Hegyi M, Semsei AF, Jakab Z, et al (2011) Good prognosis of localized osteosarcoma in young patients treated with limb-salvage surgery and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 57:415–422 . doi: 10.1002/pbc.23172

100. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al (2001) Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 19:3203–3209 . doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3203
101. Del Grande F, Subhawong T, Weber K, et al (2014) Detection of soft-tissue sarcoma recurrence: added value of functional MR imaging techniques at 3.0 T. *Radiology* 271:499–511 . doi: 10.1148/radiol.13130844
102. Kim JI, Lee IS, Song YS, et al Short-term follow-up MRI after unplanned resection of malignant soft-tissue tumours; quantitative measurements on dynamic contrast enhanced and diffusion-weighted MR images. *Br J Radiol* 89: . doi: 10.1259/bjr.20160302

VU

NANCY, le **4 mai 2018**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **7 mai 2018**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Alain BLUM**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10258

NANCY, le **14 mai 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

**Objectif :** Evaluer les performances diagnostiques de l'analyse quantitative des données de perfusion en IRM 3 Tesla pour la différenciation des tumeurs bénignes et malignes du système musculo-squelettique.

**Méthode :** Quatre-vingt-quinze patients porteurs de tumeurs musculo-squelettiques prouvées histologiquement ont été inclus de façon prospective au sein de cette étude approuvée par le comité d'éthique. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM de perfusion injectée avec cartographie T1 au moyen d'une IRM 3 Tesla. Quatre paramètres semi-quantitatifs et quatre paramètres quantitatifs de perfusion ont été obtenus pour chaque tumeur, à l'aide du modèle pharmacocinétique de Tofts étendu. Deux radiologues ont placé manuellement et de façon consensuelle les régions d'intérêt (ROI).

**Résultats :** Il y avait 57 (59%) tumeurs bénignes et 38 (41%) malignes. Trente-sept (39%) étaient des tumeurs osseuses et 58 (61%) étaient des tumeurs des parties molles. Aucune différence significative au sein des paramètres de perfusion n'a été mise en évidence entre tumeurs bénignes et malignes ( $p$  entre 0,105 et 0,609). La meilleure performance pour la différenciation des tumeurs bénignes et malignes a été obtenue avec l'estimation de volume extracellulaire extravasculaire ( $v_e$ ) qui a obtenu une sensibilité de 70% et une spécificité de 38%. Au sein des tumeurs des parties molles, la constante de transfert entre le plasma et l'espace extracellulaire extravasculaire ( $k^{trans}$ ) était significativement différent ( $p=0,028$ ) pour une sensibilité de 79% et une spécificité de 27%.

**Conclusion :** L'analyse quantitative des données de l'IRM de perfusion a présenté une sensibilité moyenne et une spécificité faible pour la différenciation de tumeurs bénignes et malignes, tout comme les paramètres semi-quantitatifs.

---

**TITRE EN ANGLAIS : Contrast Enhanced 3T MR Perfusion with Quantitative Analysis for the Characterization of Musculoskeletal Tumours: Is it worth the trouble?**

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE RADIOLOGIE - ANNÉE 2018**

---

**MOTS CLÉS :** Système musculo-squelettique ; Tumeurs ; IRM de perfusion ; Microcirculation ; Traitement d'image assisté par ordinateur.

---

## INTITULÉ ET ADRESSE

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---