



HAL
open science

Cancers parotidiens : détection de l'extension péricarotidienne au nerf facial en tractographie IRM

René-Charles Louis Rouchy

► **To cite this version:**

René-Charles Louis Rouchy. Cancers parotidiens : détection de l'extension péricarotidienne au nerf facial en tractographie IRM. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01599927

HAL Id: dumas-01599927

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01599927>

Submitted on 31 Jan 2018

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

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

**PAROTID CANCERS: DETECTION OF FACIAL NERVE PERINEURAL SPREAD
USING MAGNETIC RESONANCE DIFFUSION TRACTOGRAPHY**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Par

René-Charles Louis ROUCHY

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le jeudi 28 septembre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Alexandre KRAINIK

Membres

Mme le Docteur Sylvie GRAND,

M. le Professeur Christian Adrien RIGHINI,

M. le Docteur Arnaud ATTYE, Directeur de Thèse

**PAROTID CANCERS: DETECTION OF FACIAL NERVE PERINEURAL SPREAD
USING MAGNETIC RESONANCE DIFFUSION TRACTOGRAPHY**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Par

René-Charles Louis ROUCHY

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le jeudi 28 septembre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Alexandre KRAINIK

Membres

Mme le Docteur Sylvie GRAND,

M. le Professeur Christian Adrien RIGHINI,

M. le Docteur Arnaud ATTYE, Directeur de Thèse

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Alexandre Krainik ; merci d'avoir su être à l'écoute tout au long de mon internat et de m'avoir soutenu dans mes projets professionnels. Travailler dans ton service a été un honneur pour moi.

A Madame le Docteur Sylvie Grand ; merci pour la qualité de tes enseignements radiologiques, ton implication et tes précieux conseils universitaires. Travailler à tes côtés a été un plaisir.

A Monsieur le Professeur Christian Adrien Righini ; merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse, votre savoir-faire chirurgical et votre expertise sont une référence.

A Monsieur le Docteur Arnaud Attyé ; mon cher Arnaud, merci de la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce travail. J'espère que malgré les péripéties de ce long périple tu es fier du travail accompli. Travailler avec quelqu'un d'aussi modeste, brillant et dynamique que toi m'a beaucoup appris. Je te souhaite toute la réussite professionnelle et personnelle que tu mérites.

A tous les radiologues qui ont participé à ma formation au cours de mon internat.

A mes co-internes.

Aux manipulateurs, agents logistiques, brancardiers, secrétaires avec qui j'ai vécu mon internat.

A ma famille que j'aime tant.

A la femme de ma vie.

A ma belle-famille.

A tous mes amis.

Résumé

Objectif:

Déterminer l'apport de la tractographie pour la détection de l'extension périneurale au nerf facial des cancers parotidiens.

Matériels et méthodes:

30 patients ayant été opérés de tumeurs parotidiennes (15 malignes, 15 bénignes) et ayant bénéficié d'une acquisition de diffusion (valeur de b à 1000s/mm², 32 directions, taille du voxel d'acquisition: 2 mm³) en IRM 3T avec post-traitement de tractographie basé sur la déconvolution sphérique contrainte étaient inclus prospectivement et comparés à des volontaires sains (n=15). Deux radiologues réalisaient une évaluation visuelle comparative en aveugle de l'aspect du nerf sur les séquences morphologiques et sur les cartes de tractographie puis calculaient la longueur moyenne des fibres par voxel et la fraction d'anisotropie (FA) au sein de chaque nerf.

Résultats:

La longueur moyenne des fibres étaient significativement plus élevée en cas d'extension périneurale histologiquement prouvée (39.86mm [Quartile1: 36.27; Quartile3: 51.19]) qu'en l'absence d'extension (16.23mm [12.90; 24.90]), $p \leq 0.001$. 27.36mm était le seuil au-dessus duquel il y avait une association significative avec la présence d'atteinte tumorale périneurale (Se:100%; Sp:84%; AUC: 0.96 IC95 [0.904; 1]). Les coefficients de corrélation intra- et inter-observateurs étaient excellents (≈ 1). La FA ne permettait pas d'identifier les cas pathologiques. Les cartes de tractographie détectaient la présence d'extension périneurale dans les ramifications distales avec une sensibilité de 75% contre 50% sur les séquences morphologiques.

Conclusion:

La tractographie pourrait être utilisée pour identifier l'extension périneurale au nerf facial des cancers parotidiens.

Abstract

Objectives:

The objective of this prospective study was to determine whether MR tractography of the facial nerve (VII_n) is useful in detecting perineural spread (PNS) in parotid cancers.

Methods:

30 patients with surgically managed parotid tumors (15 malignant, 15 benign tumors), who had undergone 3T-MRI with diffusion acquisition and post-processing constrained spherical deconvolution-based tractography, were included and compared with 15 healthy volunteers. The parameters of the diffusion-weighted sequences were b-value of 1000s/mm², 32 directions. Two radiologists performed a blinded visual reading of tractographic maps and graded the VII_n average pathlength (AP) and fractional anisotropy (FA). We also compared diagnostic accuracy of tractography with morphological MRI sequences to detect PNS.

Results:

AP was significantly higher in cases with PNS (39.86mm [Quartile1: 36.27; Quartile3: 51.19]) versus cases without (16.23mm [12.90; 24.90]), $p \leq 0.001$. 27.36mm was the threshold above which there was a significant association with PNS (Se:100%; Sp:84%; AUC: 0.96 IC95[0.904;1]). Intra- and interclass correlation coefficients were excellent (≈ 1). FA did not identify cases with PNS. Tractography maps visual analyses directly displayed PNS in distal neural ramifications with a sensitivity of 75%, versus 50% using morphological sequences.

Conclusions:

This study suggests that tractography could be used to identify VII_n PNS by parotid cancers.

Table des matières

ABREVIATIONS.....	12
1 INTRODUCTION.....	13
1.1 Epidémiologie des cancers parotidiens.....	13
1.2 Définition de la croissance tumorale périmébrale.....	14
1.2.1 Définition de l'invasion périmébrale.....	15
1.2.2 Définition de l'extension périmébrale.....	16
1.3 Tractographie en IRM.....	17
1.3.1 Bases physiques et principes physiopathologiques de diffusion.....	17
1.3.2 Algorithmes de tractographie : DTI vs HARDI.....	18
1.3.3 Track-weighted imaging et techniques de super-résolution.....	19
1.3.4 Cartes de longueur moyenne des fibres par voxel.....	21
1.3.5 Tractographie du nerf facial.....	21
1.4 Rationnel de l'étude.....	23
2 MATERIELS ET METHODES.....	24
2.1 Population.....	24
2.2 Confirmation du grade histologique tumoral et de l'extension périmébrale.....	25
2.3 Acquisition des données brutes.....	25
2.4 Post-traitement.....	26
2.4.1 Track-weighted Imaging et cartes de longueur moyenne des fibres.....	26
2.4.2 Tractographie du nerf facial intra-parotidien.....	27
2.5 Etude statistique.....	29
3 RESULTATS.....	30
3.1 Démographie de la population.....	30
3.2 Analyses quantitatives.....	31
3.2.1 Longueur moyenne des fibres par voxel.....	31
3.2.2 Fraction d'anisotropie.....	34
3.3 Analyses qualitatives.....	34
3.3.1 Aspects du nerf facial sur les séquences morphologiques 3D-T1.....	34
3.3.2 Aspects du nerf facial sur les reconstructions de tractographie.....	35
4 DISCUSSION.....	37
4.1 Détection de la PNS: tractographie vs séquences morphologiques.....	37
4.2 Considérations techniques.....	38
4.3 Implications pour la prise en charge du patient.....	41
4.3.1 Implications pour le traitement chirurgical.....	41
4.3.2 Implications pour la radiothérapie.....	42
4.3.3 Autres applications cliniques.....	42
4.4 Limites de l'étude.....	43
5 CONCLUSION.....	44
6 ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	45
Introduction.....	47
Materials and methods.....	49
Results.....	53
Discussion.....	56
Figures and Tables.....	61
7 REFERENCES.....	66

ABREVIATIONS

- ADC** : **A**pparent **D**iffusion **C**oefficient (coefficient apparent de diffusion)
- AP** : **A**verage **P**athlength (longueur moyenne des fibres)
- CF** : **C**ervico**F**aciale
- TF** : **T**emporo**F**aciale
- DTI** : **D**iffusion **T**ensor **I**maging (imagerie de tenseur de diffusion)
- FA** : **F**raction d'**A**nisotropie
- FOD** : **F**iber **O**rientation **D**istribution (distribution de l'orientation de fibre)
- IRM** : Imagerie par **R**ésonance **M**agnétique
- OMS** : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté
- PFP** : **P**aralysie **F**aciale **P**ériphérique
- PNI** : **P**eri**N**eural **I**nvasion (invasion périneurale)
- PNS** : **P**eri**N**eural **S**pread (extension périneurale)
- ROI** : **R**egion **O**f **I**nterest (région d'intérêt)
- TDI** : **T**rack-**D**ensity **I**maging
- TDM** : **T**omo**D**ensito**M**étrie
- TE** : **T**emps d'**E**cho
- TNM** : **T**umor **N**ode **M**etastasis classification (Tumeur, ganglion, métastase)
- TR** : **T**emps de **R**épétition
- TWI** : **T**rack **W**eighted **I**maging (imagerie pondérée par faisceaux de fibres)

1 INTRODUCTION

1.1 Epidémiologie des cancers parotidiens

Les tumeurs primitives épithéliales des glandes salivaires sont rares. Leur incidence globale annuelle varie entre 0.4 et 13.5 cas pour 100000 habitants, représentant par exemple 6% des cancers de la tête et du cou et 0.3% toutes tumeurs confondues aux USA. 64 à 80% des tumeurs des glandes salivaires se localisent dans la glande parotide, le plus souvent dans le lobe superficiel [1].

Ces tumeurs constituent un groupe hétérogène composé de plus de 35 types histologiques distincts avec des histoires naturelles et prises en charge spécifiques [2]. Elles sont classées selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Figure 1) et la classification TNM (T : Tumeur, N : Ganglion (Node) et M : métastase) (Figure 2).

Malignant epithelial tumours			
Acinic cell carcinoma	8550/3	Basal cell adenoma	8147/0
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Warthin tumour	8561/0
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Oncocytoma	8290/0
Polymorphous low-grade adenocarcinoma	8525/3	Canalicular adenoma	8149/0
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	Sebaceous adenoma	8410/0
Clear cell carcinoma, not otherwise specified	8310/3	Lymphadenoma	
Basal cell adenocarcinoma	8147/3	Sebaceous	8410/0
Sebaceous carcinoma	8410/3	Non-sebaceous	8410/0
Sebaceous lymphadenocarcinoma	8410/3	Ductal papillomas	
Cystadenocarcinoma	8440/3	Inverted ductal papilloma	8503/0
Low-grade cribriform cystadenocarcinoma		Intraductal papilloma	8503/0
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	Sialadenoma papilliferum	8406/0
Oncocytic carcinoma	8290/3	Cystadenoma	8440/0
Salivary duct carcinoma	8500/3		
Adenocarcinoma, not otherwise specified	8140/3	Soft tissue tumours	
Myoepithelial carcinoma	8982/3	Haemangioma	9120/0
Carcinoma ex pleomorphic adenoma	8941/3		
Carcinosarcoma	8980/3	Haematolymphoid tumours	
Metastasizing pleomorphic adenoma	8940/1	Hodgkin lymphoma	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Small cell carcinoma	8041/3	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma	9699/3
Large cell carcinoma	8012/3		
Lymphoepithelial carcinoma	8082/3	Secondary tumours	
Sialoblastoma	8974/1		
Benign epithelial tumours			
Pleomorphic adenoma	8940/0		
Myoepithelioma	8982/0		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (821) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Figure 1. Classification OMS des tumeurs parotidiennes.

D'après « Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours », WHO Classification of tumours, L. Barnes et al. IARC Press, Lyon 2005

TNM classification ^{1,2}			
T – Primary tumour		N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
TX	Primary tumour cannot be assessed	N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour 2 cm or less in greatest dimension without extraparenchymal extension*		Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.
T2	Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension without extraparenchymal extension*	M – Distant metastasis	
T3	Tumour more than 4 cm and/or tumour with extraparenchymal extension*	MX	Distant metastasis cannot be assessed
T4a	Tumour invades skin, mandible, ear canal, or facial nerve	M0	No distant metastasis
T4b	Tumour invades base of skull, pterygoid plates, or encases carotid artery	M1	Distant metastasis
		Stage Grouping	
		Stage I	T1 N0 M0
		Stage II	T2 N0 M0
		Stage III	T3 N0 M0
			T1, T2, T3 N1 M0
		Stage IV A	T1, T2, T3 N2 M0
			T4a N0, N1, N2 M0
		Stage IV B	T4b Any N M0
			Any T N3 M0
		Stage IV C	Any T Any N M1
			## The regional lymph nodes are the cervical nodes.
Note: *Extraparenchymal extension is clinical or macroscopic evidence of invasion of soft tissues or nerve, except those listed under T4a and 4b. Microscopic evidence alone does not constitute extraparenchymal extension for classification purposes.			
N – Regional lymph nodes##			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension		
N2	Metastasis as specified in N2a, 2b, 2c below		
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension		
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension		
¹ {947,2418}.			
² A help desk for specific questions about the TNM classification is available at http://www.uicc.org/index.php?id=508 .			

Figure 2. Classification TNM des tumeurs parotidiennes.

D'après « Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours », WHO Classification of tumours, L. Barnes et al. IARC Press, Lyon 2005

La présence d'une atteinte nerveuse en particulier du nerf facial intra-parotidien correspond au stade T4a, classant immédiatement le cancer en stade IV. Dans ce cas, une radiothérapie post-opératoire associée à une chimiothérapie seront proposées au patient afin de diminuer le risque de récurrence loco-régionale [3].

1.2 Définition de la croissance tumorale péri-neurale

La croissance tumorale péri-neurale est une forme de dissémination du cancer regroupant les phénomènes d'invasion péri-neurale (PNI) et d'extension péri-neurale (PNS). Ces entités sont très proches et sont souvent confondues dans la littérature. Elles ont en commun le fait qu'il s'agit de voies insuffisamment reconnues d'extension métastatique, distinctes de celles plus classiques hématogènes et lymphatiques. Ces processus de dissémination tumorale sont bien identifiés au cours

de l'histoire naturelle de plusieurs cancers comme ceux du pancréas, le cancer colorectal ainsi que les cancers de la tête et du cou [4]. L'invasion des nerfs est un marqueur péjoratif dans l'évolution de ces cancers à l'origine de rechute loco-régionale plus précoce, d'un risque métastatique accru et d'une diminution de la survie globale [4–7].

1.2.1 Définition de l'invasion périneurale

La PNI est une entité histologique, définie par l'invasion neurale par des cellules tumorales. La gaine des nerfs est composée de 3 couches de tissus conjonctifs (de l'extérieur à l'intérieur, on retrouve l'épineurium, le périneurium et l'endoneurium). Pour l'anatomopathologiste, la PNI serait définie par la présence de tumeur autour d'au moins 33% de la circonférence du nerf ou par la présence de cellules néoplasiques à l'intérieur de chacune des 3 couches du nerf (Figure 3) [4]. Il est admis que ce processus n'est pas détectable en imagerie conventionnelle.

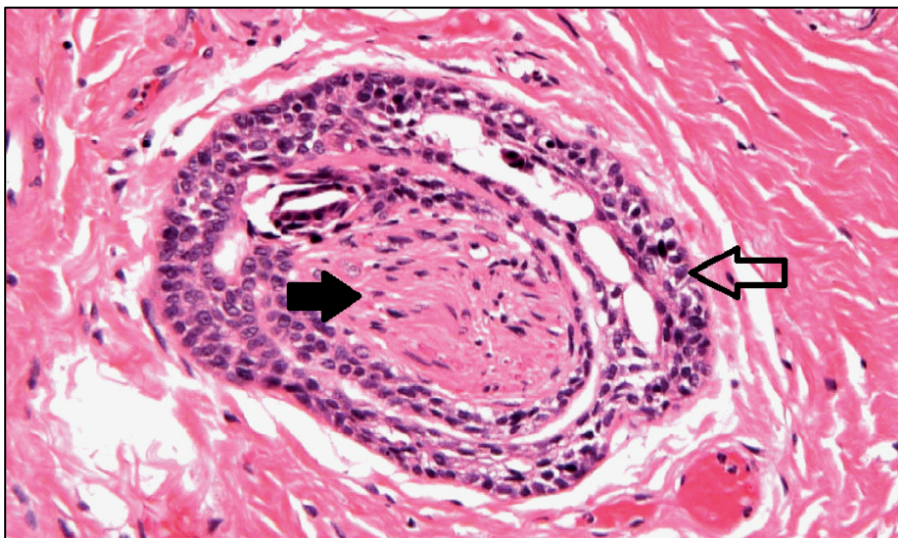


Figure 3. Exemple de processus d'invasion périneurale.

Des cellules de carcinome adénoïde kystique (flèche transparente) envahissent toute la circonférence d'une ramification nerveuse du nerf facial (flèche pleine).

D'après « Perineural invasion and spread in head and neck cancer », Johnston et al *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2012.

1.2.2 Définition de l'extension périneurale

La PNS est définie par la présence macroscopique de masse tumorale à distance du site primitif et s'étendant le long de la gaine d'un nerf. Le diagnostic est possible en imagerie morphologique avec une sensibilité variable selon les études [4]. L'extension peut être antérograde comme rétrograde. Typiquement, les tumeurs de la tête et du cou ont une extension rétrograde jusqu'au tronc cérébral.

L'IRM est considérée comme supérieure à la TDM pour détecter ce phénomène en raison d'un meilleur contraste sur les tissus mous et d'artefacts dentaires moins gênants qu'en TDM [8, 9]. Les signes IRM reconnus de PNS sont un élargissement du nerf et une prise de contraste (Figure 4). Les signes TDM sont identiques à ceux de l'IRM avec une sensibilité moindre. En cas de PNS, un élargissement du foramen par lequel passe le nerf pathologique peut également être noté sur les coupes de scanner.

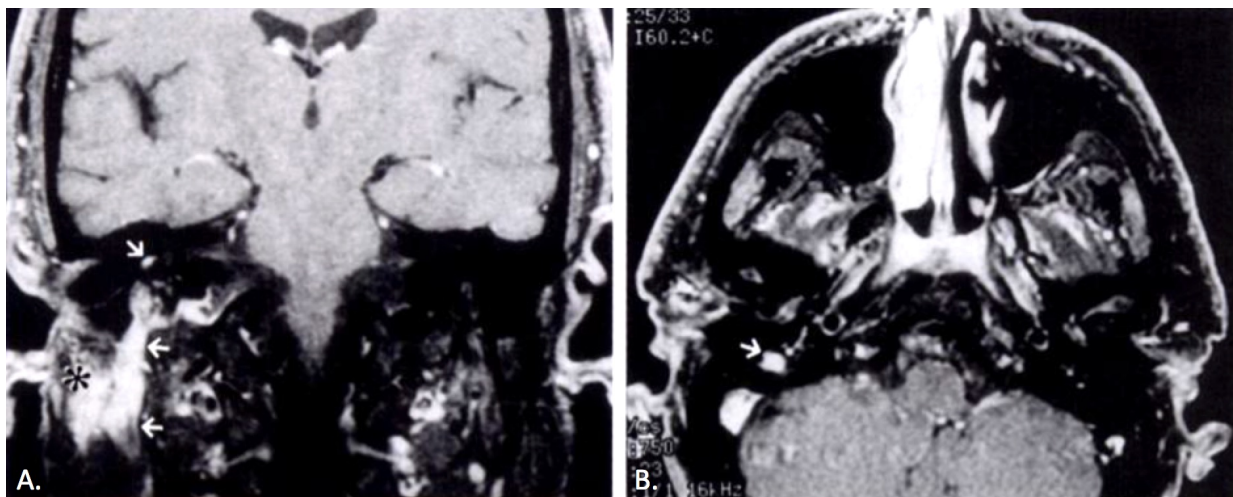


Figure 4. Exemple d'extension périneurale au sein du nerf facial droit par un carcinome adénoïde kystique de la parotide droite.

Sur les coupes IRM coronale (A) et axiale (B) en pondération T1 après injection, on note la tumeur (étoile) et l'extension rétrograde le long du nerf facial droit qui apparaît élargi et nettement rehaussé par le contraste (flèches blanches).

D'après « Imaging features and clinical significance of perineural spread or extension of head and neck tumors. », Caldemeyer et al., *Radiographics*, 1998.

1.3 Tractographie en IRM

1.3.1 Bases physiques et principes physiopathologiques de diffusion

L'IRM de diffusion analyse les mouvements microscopiques des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules est de deux types, libre (dans les liquides non cloisonnés) ou restreinte (par les éléments du milieu environnant tels que les membranes cellulaires). Lorsqu'il n'existe aucune contrainte à la diffusion des molécules d'eau, celle-ci peut s'effectuer dans toutes les directions de l'espace (diffusion dite isotrope). Si le milieu est contraignant, leur diffusion se fera préférentiellement dans une direction donnée (diffusion anisotrope), comme le long des fibres nerveuses.

Classiquement, l'acquisition doit être répétée avec des gradients orientés dans chacune des 3 directions de l'espace. Pour étudier l'anisotropie et la direction de la diffusion au sein des voxels et donc la direction des fibres, il faut multiplier le nombre de directions de diffusion à acquérir. Au minimum 6 directions sont requises pour le modèle du tenseur de diffusion et jusqu'à plusieurs centaines pour les autres modèles. Le choix du nombre de directions est un compromis entre meilleur rapport signal sur bruit et temps d'acquisition raisonnable. Grâce à une meilleure résolution angulaire et en fonction du modèle, on peut déduire les directions de diffusion privilégiées au sein d'un voxel donné et s'en servir pour reconstituer le trajet de fibres nerveuses (tractographie de fibres, Figure 5).

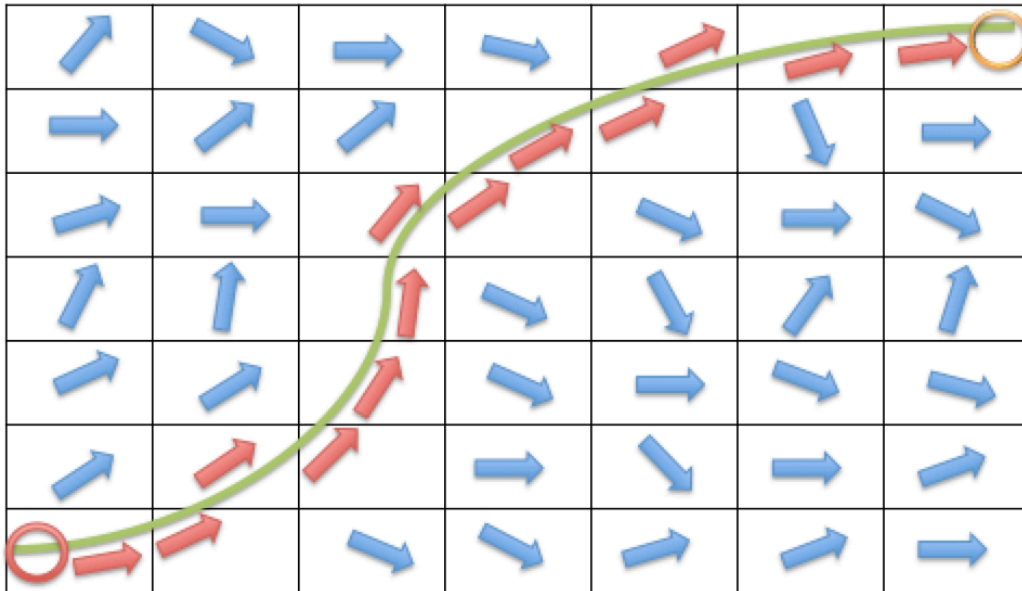


Figure 5. Représentation schématique d'un processus de tracking de fibres.

Le trajet anatomique réel du nerf est représenté en vert. Le volume est découpé en multitude de voxels. Un 1^{er} ROI est tracé sur un repère anatomique du nerf (cercle rouge). Puis le processus de tracking suit la direction préférentielle des fibres dans ce voxel puis les directions dans les voxels successivement rencontrés sur le trajet du faisceau de fibres étudié. Le tracking se termine soit dans un voxel où un 2^{ème} ROI est tracé (cercle orange), soit lorsqu'un paramètre défini par l'utilisateur n'est pas retrouvé (longueur minimum des fibres par exemple). Le faisceau ainsi obtenu est représenté par les flèches rouges. Les flèches bleues représentant l'orientation des fibres dans chaque voxel du volume d'acquisition.

D'après RC Rouchy.

1.3.2 Algorithmes de tractographie : DTI vs HARDI

Pour estimer la distribution de l'orientation des fibres (FOD), le modèle dit de tenseur de diffusion (DTI) a été le plus utilisé. Il repose sur un modèle de diffusion gaussien (un seul faisceau traversant un voxel), tandis que de nombreux voxels contiennent au moins un croisement de fibres dans la substance blanche normale. Le DTI génère donc des erreurs notamment lors de croisements de fibres ce qui se traduit d'une part par la représentation de fausses fibres aux trajets incohérents (faux positifs) et d'autre part par l'échec à représenter des faisceaux anatomiquement bien connus (faux négatifs) [10]. Ce modèle présente donc des faiblesses pour étudier les réseaux complexes de substance blanche.

Ainsi, de nouvelles techniques d'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI) telles que l'imagerie spectrale, le q-ball [11] ou la déconvolution sphérique contrainte (CSD) [12], ont été proposées afin d'estimer la FOD. Ces techniques traitent l'aspect non gaussien de la diffusion afin de détecter plusieurs directions de fibres au sein d'un même voxel. Elles reposent sur un échantillonnage de l'espace q en autant de directions que possible afin de s'approcher le plus possible de la vraie fonction de densité de probabilité de la diffusion des molécules d'eau. Le modèle de CSD fait l'hypothèse d'une FOD de manière à s'affranchir du problème posé par le choix du nombre de compartiments n dans un voxel donné. Il permet donc d'extraire la fonction d'orientation de distribution des fibres qui peut être estimée à partir du signal de diffusion brut par déconvolution sphérique de celui-ci avec un noyau de déconvolution.

1.3.3 Track-weighted imaging et techniques de super-résolution

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser la technique de tractographie dite d'imagerie pondérée par faisceaux de fibres ou Track-Weighted Imaging (TWI) proposée par Calmante et al. [13]. Ce post-traitement, issu du CSD, produit des cartes avec un haut contraste anatomique en incorporant une information supplémentaire de densité nerveuse, les voxels présentant la plus haute valeur quantitative relative sur le volume correspondant ainsi aux voxels contenant la plus grande densité intra-cellulaire [12–16]. Récemment, le TWI a fait l'objet d'une étude montrant son utilité pour la détection de la projection anormale de fibres chez des patients épileptiques [17].

La résolution spatiale est l'un des principales limitations en neuroradiologie. Le rapport signal sur bruit est souvent sacrifié lorsque la taille des voxels acquis diminue. L'avantage des cartes de TWI est qu'elles peuvent être reconstruites selon une technique dite de super-résolution, c'est à dire que la résolution finale de la carte est supérieure (0.3mm^3 par exemple) à celle d'acquisition (2mm^3 par exemple) (Figure 6). Pour ce faire, une « grille » est reconstruite avec une résolution inférieure à la résolution initiale d'acquisition puis est superposée au volume initial d'acquisition pour obtenir les propriétés dites de super-résolution (les voxels initiaux sont divisés en sous-voxels au sein desquels les propriétés spécifiques des fibres sont déterminées) [18].

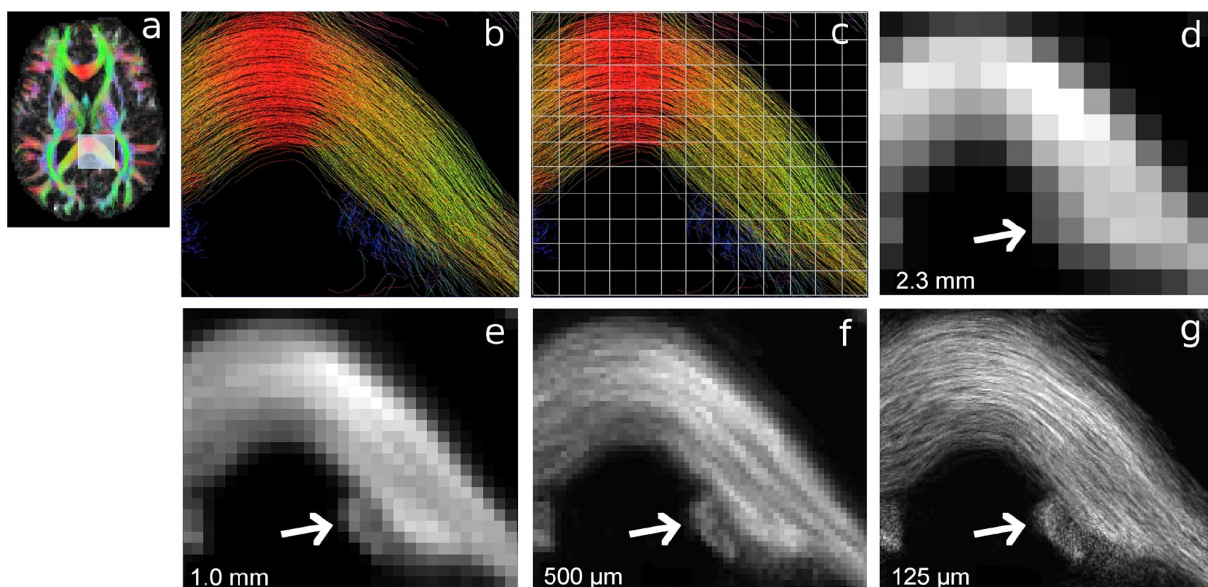


Figure 6. Track-Density Imaging (TDI) et principe de super-résolution.

a. Coupe axiale d'un tractogramme montrant la région d'intérêt dans les figures b-g.

b. Tractogramme de la région d'intérêt

c. Superposition de la grille de résolution d'acquisition (2.3mm isotropique).

d. Carte de TDI native sans super-résolution, calculée en comptant le nombre de faisceaux de fibres au sein de chaque élément de la grille. La même procédure exposée en b-d est répétée pour obtenir une super-résolution. La ligne du bas expose les super-résolutions correspondantes aux cartes de TDI calculées pour des résolutions isotropiques de 1mm (e), $500\mu\text{m}$ (f) et $125\mu\text{m}$ (g). Toutes les cartes de TDI ont été calculées à partir du même tractogramme, elles diffèrent uniquement par le choix de la résolution de la grille de reconstruction.

D'après « Track-weighted imaging methods: extracting information from a streamlines tractogram », Calamante F., *MAGMA*, 2017.

1.3.4 Cartes de longueur moyenne des fibres par voxel

Les cartes de TWI peuvent donc être pondérées selon différentes propriétés spécifiques des fibres. Peu importe le choix du paramètre des fibres étudié, la technique de super-résolution peut être appliquée. Par exemple, le Track-Density Imaging (TDI) qui étudie le nombre de fibres passant par voxel est un cas particulier de TWI [16].

Un autre cas spécifique est celui des cartes de longueur moyenne des fibres par voxel (AP) dans lesquelles le contraste de l'image est pondéré selon la longueur moyenne des fibres passant par chaque voxel [19]. Ce paramètre a montré son intérêt dans des études sur l'autisme chez l'enfant [20] et dans l'agénésie du corps calleux [21].

1.3.5 Tractographie du nerf facial

Récemment, une étude sur la tractographie du nerf facial a montré que le tracking du nerf facial était réalisable et robuste pour détecter la présence d'un contact entre le nerf et une tumeur chez des patients adressés pour une chirurgie de tumeur parotidienne bénigne [22, 23]. La valeur moyenne de FA calculée au sein des branches du nerf facial était significativement abaissée en cas de contact tumoral ($p \leq 0.01$) (Figure 7).

La méthode de tracking employée dans cette étude était celle des régions d'intérêts (ROI) reposant sur l'initiation du processus de tractographie du nerf facial en traçant des ROI sur des régions anatomiques données (naissance au foramen stylomastoïdien et division principale du nerf dans ce cas).

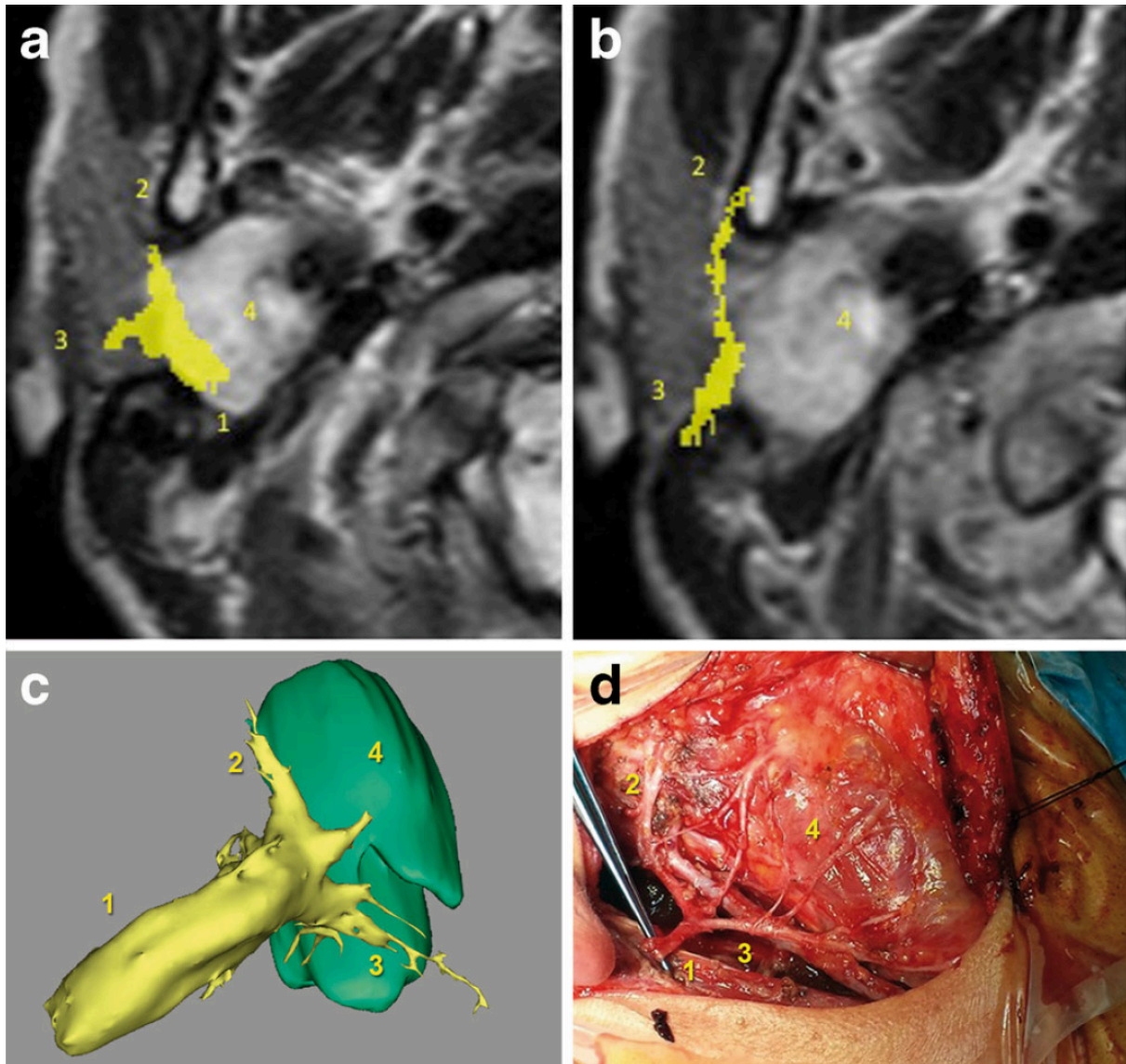


Figure 7. Exemple de tractographie du nerf facial chez un patient présentant un adénome pléomorphe parotidien en contact avec les deux branches principales du nerf facial.

a-b. Deux coupes axiales T2 sur lesquelles ont été superposées les cartes de diffusion. Le tronc du nerf facial (1) naît du foramen stylomastoïdien avant de se diviser en branche temporo-(2) (TF) et cervico-faciale (3) (CF).

b-c. Le chirurgien confirmait le contact tumoral pour chacune des branches. La branche TF était refoulée par la tumeur (4) sur les représentations 2D et 3D.

d. Photographies de la dissection chirurgicale du nerf facial avant la résection de la tumeur qui dans ce cas était située juste après la division faciale principale.

D'après « Parotid gland tumors: MR tractography to assess contact with the facial nerve », Attyé et al., *Eur Radiol*, 2015.

1.4 Rationnel de l'étude

L'extension tumorale au sein du nerf facial en cas de cancers parotidiens a un impact négatif significatif sur le pronostic. Si des signes cliniques d'invasion du nerf facial peuvent être évidents en présence d'une dysfonction clinique du nerf (paralysie faciale périphérique par exemple), ils sont en fait le reflet d'un processus insidieux pouvant rester infra-clinique pendant longtemps au cours de l'évolution du cancer.

Le diagnostic pré-thérapeutique en imagerie de la PNS n'est pas optimal. Malgré une sensibilité de détection de l'IRM à 95% selon Nemzek et al., il repose sur des signes subjectifs (variabilité inter et intra-observateur) et la sensibilité pour obtenir une cartographie exhaustive de l'invasion des nerfs chute à 63% [24].

Les reconstructions de tractographie dérivées de l'imagerie de diffusion ont déjà montré leur intérêt dans l'évaluation de la dégénérescence des nerfs périphériques mais aussi de leur infiltration par des tumeurs malignes. Le modèle utilisé était celui du DTI [25–27], modèle qui a fait l'objet de controverses et tend à être remplacé par des modèles à haute résolution angulaire comme le CSD, prouvé comme plus fiable et réaliste par rapport au DTI.

L'objectif de cette étude prospective était de déterminer si la tractographie en IRM appliquée au nerf facial intra-parotidien était utile pour la détection de la PNS secondaire aux cancers parotidiens.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Population

Notre IRB a approuvé le protocole pour une étude prospective au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (IRB 5891 pour les patients / IRB 6705 pour les volontaires sains). Après avoir donné leur consentement éclairé écrit, les patients âgés de 18 ans ou plus étaient consécutivement inclus dans cette étude de décembre 2013 à mars 2016.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Suspicion clinique de tumeur parotidienne
- Exploration IRM sur une machine 3Tesla (3T) incluant un protocole avec des séquences de diffusion. Ceux sans acquisition de diffusion n'étaient pas inclus dans cette étude.
- Prise en charge chirurgicale de la lésion parotidienne suivie d'une analyse anatomopathologique de la pièce d'exérèse.

Les critères d'exclusion pour tous les participants étaient les suivants :

- Contre-indications propres à l'IRM tels que les dispositifs cardiologiques implantables, la présence de corps étrangers métalliques, la claustrophobie ou l'allergie aux produits de contraste.
- Correction impossible des artefacts de mouvements par le logiciel de post-traitement FSL5® (FMRIB software library Oxford, UK).

33 patients ont été inclus, présentant chacun une masse parotidienne avec une exploration IRM de diffusion. Nous avons exclu 3 patients pour cause d'artefacts de mouvement détectés automatiquement qui auraient été responsables de difficultés dans l'analyse des cartes de tractographie. En conséquence, 30 patients (15

tumeurs bénignes, 15 tumeurs malignes) ont finalement été inclus dans cette étude (âge médian de 62 [35-85] ans, 9 femmes et 21 hommes).

Quinze volontaires sains ayant une médiane d'âge de 55 [52-68.5] ans et pas d'antécédents ou des symptômes de maladies de l'oreille interne, du cerveau ou psychiatriques ont été inclus durant la même période. Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe et l'âge entre les patients et les volontaires sains.

2.2 Confirmation du grade histologique tumoral et de l'extension périneurale

Toutes les résections tumorales étaient réalisées par le biais d'un abord chirurgical cervical pré-auriculaire. Les branches du nerf facial étaient disséquées par une méthode antérograde dans le but de préserver le maximum possible de fibres nerveuses. Les pièces anatomiques d'exérèse étaient ensuite envoyées pour analyses anatomopathologiques afin d'obtenir le grade histologique de la tumeur et la présence ou non d'extension périneurale. Pour conclure à celle-ci, la présence de cellules tumorales le long du nerf était requise [4]. Dans le cas contraire, une exérèse complète de la masse tumorale avec des marges microscopiques saines l'excluait.

2.3 Acquisition des données brutes

Toutes les données initiales d'imagerie ont été acquises sur la même machine Philips ACHIEVA® 3.0T TX avec une antenne tête de 32 canaux. Notre protocole IRM était le même pour tous les participants et incluait les séquences suivantes :

axial T1 spin echo sans injection, axial T2 fast spin echo, 3D RF-spoiled T1 high resolution flow compensated FFE et Diffusion, single-shot-spin-echo.

Notre séquence de diffusion avait les paramètres suivants : b-value : 1000 s/mm², temps de répétition (TR) : 3109ms et temps d'écho (TE) : 87ms, 32 directions, taille du voxel d'acquisition : 2 mm³ isotrope, champ de vue : 220 mm, nombre d'accumulations : 4, temps d'acquisition : 9 minutes et 31 secondes. Une paire additionnelle d'images de diffusion avec un b = 0 (une dans le sens de la phase, l'autre dans le sens opposé) était acquise pour estimer les distorsions géométriques du champ induites par les inhomogénéités du champ B₀ [28].

2.4 Post-traitement

Deux neuroradiologues étaient garants de vérifier la qualité des données initiales d'acquisition dont celles de diffusion, d'en réaliser le post-traitement puis d'assurer l'évaluation quantitative et qualitative en aveugle.

2.4.1 Track-weighted Imaging et cartes de longueur moyenne des fibres

Le post-traitement des données de diffusion était réalisé au moyen du logiciel MRtrix développé par l'équipe de Jean-Donald Tournier de l'Institut de Recherche sur le Cerveau de Melbourne en Australie (<http://www.mrtrix.org>).

La première étape consistait à estimer dans le volume d'acquisition de diffusion l'orientation des fibres. Pour cela, nous avons utilisé le modèle de CSD. Puis une tractographie volumique de 5 millions de fibres centrées sur les régions

parotidiennes était générée. Cette tractographie était obtenue indépendamment de l'intervention du radiologue en raison de l'utilisation du même protocole standardisé et reproductible.

Cette étape nous donnait d'une part la distribution de l'orientation des fibres au sein d'un volume donné puis d'autre part des cartes anatomiques dont le contraste était directement proportionnel à la longueur moyenne des fibres dans chaque voxel [19]. Le temps de post-traitement était d'environ 15 minutes en utilisant un ordinateur avec un processeur à 8 cœurs (Apple iMac, Intel Core® i7, 3 GHz, Intel Corporation®, USA).

2.4.2 Tractographie du nerf facial intra-parotidien

La première étape de la tractographie du nerf facial consistait à identifier le nerf sur les séquences anatomiques. L'un des repères le plus fiable était juste après son trajet au travers du foramen stylo-mastoïdien [23]. Ainsi les deux neuroradiologues initiaient indépendamment l'algorithme de tracking en définissant les coordonnées spatiales du nerf facial au foramen stylo-mastoïdien puis juste avant la division principale du nerf (en branches cervico (CF) et temporo-faciale (TF)) en traçant des régions d'intérêt sphériques avec des rayons de 3mm. Ensuite, des reconstructions itératives de 5000 fibres étaient produites au moyen d'un algorithme probabiliste pour chaque nerf. Chaque fichier de tractographie était ensuite converti en fichier image permettant le calcul de la FA (à partir de la carte de FA) et de la longueur moyenne des fibres par voxel (à partir de la carte d'AP). Un radiologue répétait deux fois cette étape pour calculer ces biomarqueurs afin d'évaluer la reproductibilité intra-observateur. Le processus de tracking du nerf facial est résumé en figure 8.

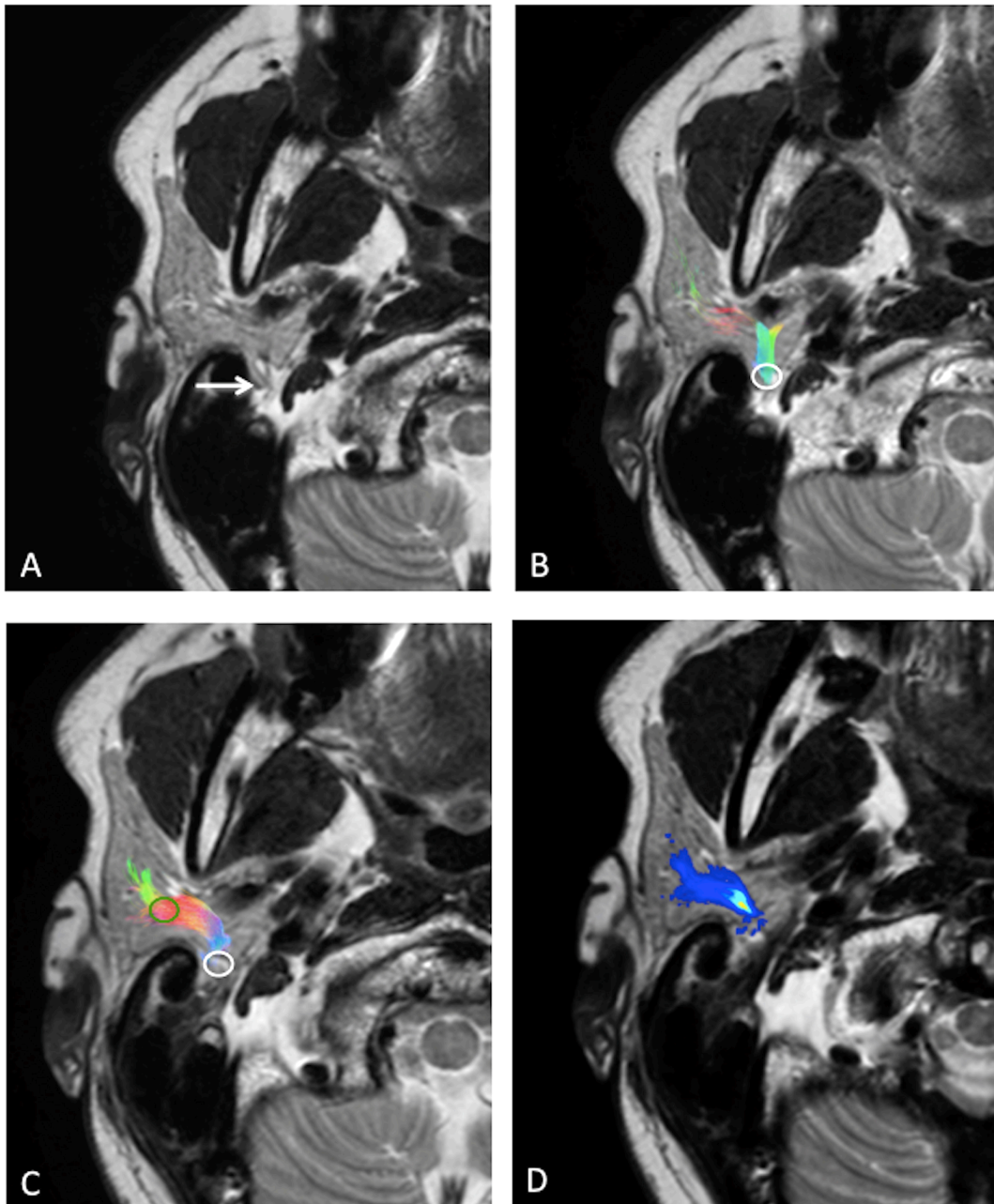


Figure 8. Etapes de post-traitement nécessaires pour réaliser la tractographie du nerf facial en utilisant le logiciel MRtrix (volontaire sain).

A représente le nerf facial intra-parotidien dans le foramen stylo-mastoïdien (flèche blanche) sur cette coupe axiale T2.

B montre un ROI (cercle blanc) pour sélectionner le nerf facial et générer un premier tractogramme du nerf (le code couleur est conventionnel dépendant de la direction principale des fibres, rouge : droite-gauche, bleu : craniale-caudale et vert : antéro-postérieur).

C illustre le positionnement d'une 2^{ème} ROI (cercle vert) au niveau de la division faciale principale en branches CF et TF.

D illustre la dernière étape. Deux possibilités : premièrement, le fichier tractogramme du nerf obtenu à l'issue des étapes précédentes est converti en fichier image au moyen de la technique de TWI (ce cas est celui de l'image D). Le coefficient d'AP était ensuite directement calculé à partir de ce fichier. Deuxièmement, le fichier tractogramme du nerf facial est projeté sur la carte de FA, permettant le calcul de la valeur scalaire de FA du nerf.

2.5 Etude statistique

Premièrement, pour chaque patient, les radiologues notaient la présence ou non d'un épaissement du nerf facial au foramen stylo-mastoïdien et d'une prise de contraste du nerf sur les séquences 3D T1 après injection de contraste (signes de PNS en IRM). Ensuite, ils devaient noter les différents segments visibles des nerfs faciaux sur leurs reconstructions tractographiques, par exemple si le tronc, les branches principales (CF et TF) et les branches secondaires étaient visibles sur les reconstructions tractographiques. Les branches secondaires du nerf étaient définies en accord avec des atlas d'anatomie de référence [29] et une étude anatomique post-mortem [30].

Les valeurs de sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives étaient calculées pour chaque investigateur. La concordance inter-observateur était estimée en utilisant le coefficient de corrélation kappa.

Les tests de Kruskal-Wallis et de Mann-Whitney-Wilcoxon avec la correction de Bonferroni étaient réalisés pour comparer les valeurs de FA et AP des différents groupes. Nous avons défini le niveau de significativité à 5%. Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) étaient tracées par la suite pour déterminer le seuil optimal pour différencier les différents groupes en accord avec la meilleure aire sous la courbe (AUC). Les concordances inter et intra-observateur pour le calcul de la FA et de l'AP était évaluées en utilisant le coefficient de corrélation intraclass (ICC) et en traçant des graphiques de Bland-Altman.

Les analyses statistiques étaient réalisées au moyen du logiciel R (version $\geq 3.1.0$).

3 RESULTATS

3.1 Démographie de la population

Les lésions parotidiennes de notre population d'étude étaient classées selon la classification OMS (Figure 1). Les tumeurs malignes comportaient des carcinomes épidermoïdes (n=10), des métastases de mélanomes (n=2), des carcinomes à grandes cellules (n=2), des carcinomes ductaux salivaires (n=1). Les tumeurs bénignes comportaient des adénomes pléomorphes (n=11) et des tumeurs de Warthin (n=4).

Douze lésions sur les 30 incluses étaient localisées dans la parotide droite. Sept patients présentaient une paralysie faciale périphérique (PFP) au moment de l'IRM. Un patient était asymptomatique au moment de l'imagerie, puis a présenté 4 jours après une atteinte clinique du facial (PFP). Concernant ces patients, l'histologie était en faveur de tumeurs malignes et une extension aux nerfs faciaux a été mise en évidence. Aucune dysfonction du nerf facial n'était notée pour les patients présentant une tumeur bénigne et chez les volontaires sains.

Nous avons ensuite constitué 4 groupes :

- Groupe 1 : patients avec tumeurs malignes et PNS (n=8)
- Groupe 2 : patients avec tumeurs malignes sans PNS (n=7)
- Groupe 3 : patients avec tumeurs bénignes (n=15)
- Groupe 4 : groupe contrôle constitué de volontaires sains (n=15) (8 parotides gauches et 7 droites)

3.2 Analyses quantitatives

3.2.1 Longueur moyenne des fibres par voxel

La longueur moyenne des fibres par voxel au sein du nerf facial était estimée à : Groupe 1 : 39.86 mm [Quartile1: 36.27; Quartile3: 51.19] ; Groupe 2 : 23.59 mm [14.25; 27.39] ; Groupe 3 : 18.65 mm [13.29; 25.56] ; Groupe 4 : 15.78 mm [12.39; 19.56]. Une différence significative était notée entre le groupe 1 et les autres groupes ($p \leq 0.001$). Des différences significatives étaient également notées en comparant le groupe 1 avec le groupe 2 ($p < 0.05$), le groupe 3 ($p < 0.01$) et le groupe 4 ($p \leq 0.001$). La longueur moyenne des fibres par voxel était également significativement plus élevée en cas de PNS (39.86 mm [Q1: 36.27; Q3: 51.19]) qu'en l'absence de PNS (16.23 mm [12.90; 24.90]), $p \leq 0.001$. Ces résultats sont exposés dans la figure 9 et le tableau 1.

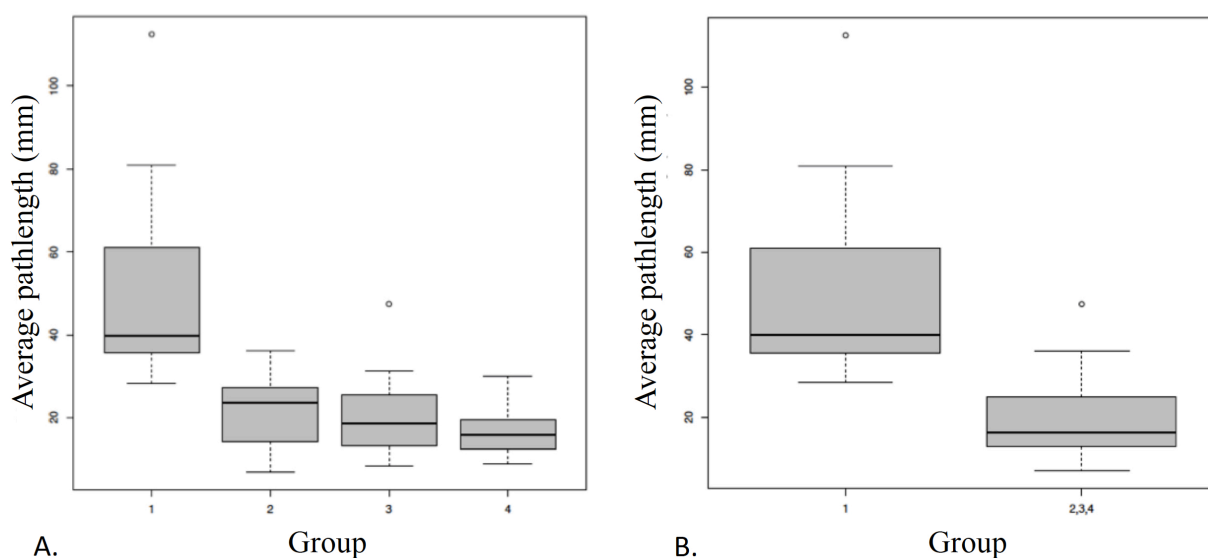


Figure 9. Boxplots représentant les valeurs de longueur moyenne des fibres (Average Pathlength, AP) calculées au sein des nerfs faciaux de chacun des groupes.

Les valeurs d'AP étaient significativement plus élevées au sein du groupe 1 (tumeurs malignes avec PNS) comparativement aux autres groupes pris séparément (2 = tumeurs malignes sans PNS, 3 = tumeurs bénignes, et 4 = volontaires sains) (A) ou regroupés ensemble (groupes 2, 3 et 4) (B). Chaque boxplot représente les valeurs minimales, le 1^{er} quartile, la médiane, le 3^{ème} quartile et les valeurs maximales.

	Nombre de participants	Longueur moyenne de fibres par voxel (mm)	p	Fraction d'anisotropie	p
Groupe					
Cancers avec PNS	8	39.86 [36.27; 51.19]	p≤0.001	0.25 [0.19; 0.33]	p=0.91
Cancers sans PNS	7	23.59 [14.25; 27.39]		0.28 [0.2; 0.32]	
Tumeurs bénignes	15	18.65 [13.29; 25.56]		0.27 [0.18; 0.34]	
Volontaires sains	15	15.78 [12.39; 19.56]		0.3 [0.19; 0.36]	
Extension périneurale					
PNS +	8	39.86 [36.27; 51.19]	p≤0.001	0.25 [0.19; 0.33]	p=0.78
PNS -	37	16.23 [12.9; 24.9]		0.28 [0.18; 0.35]	

Tableau 1. Biomarqueurs quantitatifs extraits des nerfs faciaux au moyen d'une part des cartes de TWI pour calculer la longueur moyenne des fibres par voxel (AP) et d'autre part de la carte de fraction d'anisotropie (FA) pour calculer la FA.

27.36mm était le seuil de longueur moyenne des fibres par voxel au dessus duquel il y avait une association significative avec la présence de PNS du nerf. Pour cette valeur d'AP, la sensibilité était de 100% et la spécificité de 84%. L'aire sous la courbe était de 0.96 IC₉₅ [0.904; 1]. Les courbes ROC sont représentées dans la figure 10.

Le calcul de la longueur moyenne des fibres par voxel montrait une excellente reproductibilité intra et inter-observateur avec un coefficient de corrélation de respectivement 0.99 [0.97; 1] et 0.94 [0.81; 0.97]. Les graphiques de Bland-Altman sont représentés dans la figure 11.

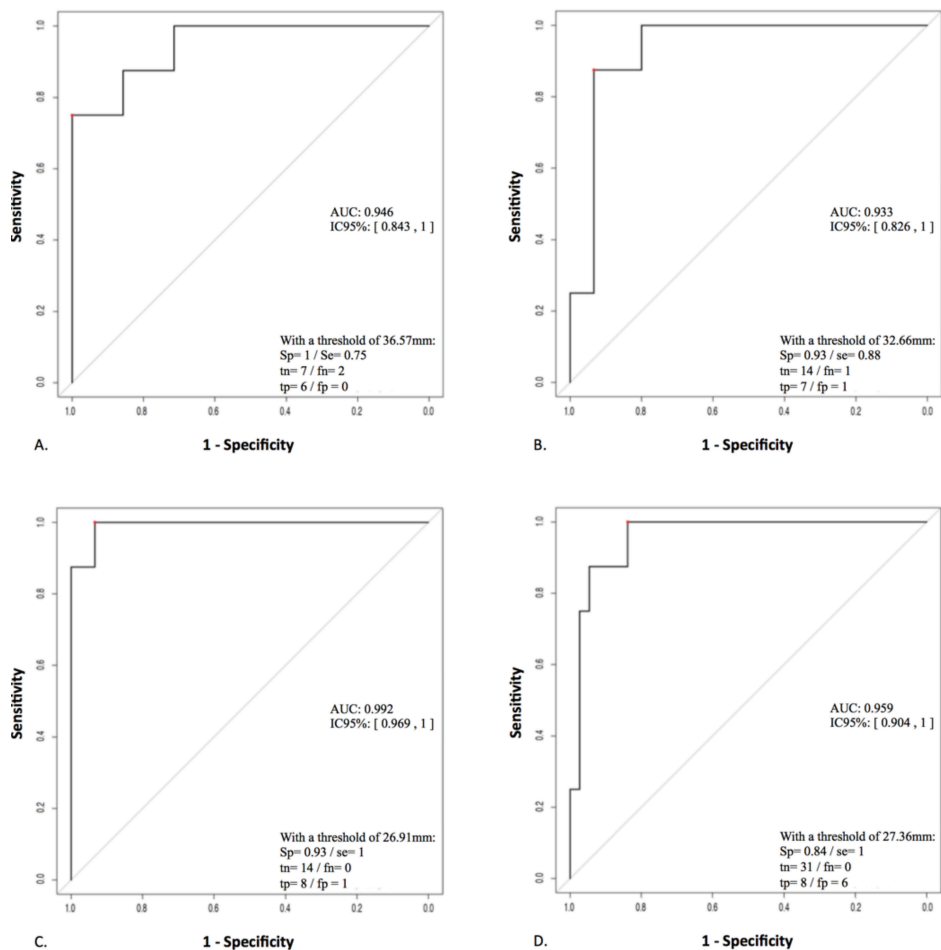


Figure 10. Courbes « Receiver Operating Characteristic » (ROC) du paramètre longueur moyenne des fibres.

A représente la courbe ROC de la comparaison entre le groupe 1 (tumeurs malignes avec PNS) et le groupe 2 (tumeurs malignes sans PNS) ; B la courbe ROC entre le groupe 1 et le groupe 3 (tumeurs bénignes) ; C la courbe ROC entre le groupe 1 et le groupe 4 (volontaires sains), D la courbe entre le groupe avec PNS et le groupe sans PNS (groupes 2, 3 et 4).

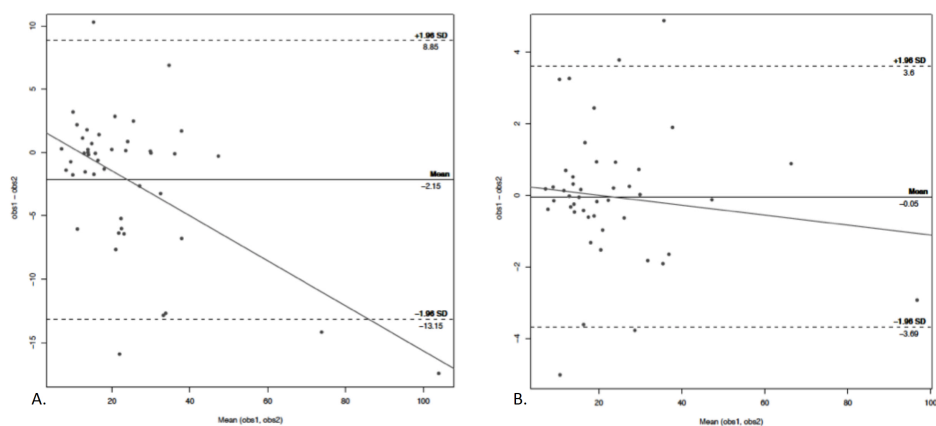


Figure 11. Graphiques de Bland-Altman corroborant l'excellente reproductibilité du calcul du paramètre de tractographie AP inter- (A) et intra-observateur (B).

3.2.2 Fraction d'anisotropie

La FA au sein du nerf facial était estimée à : Groupe 1 : 0.25 [0.19; 0.33] ; Groupe 2 : 0.28 [0.20; 0.32] ; Groupe 3 : 0.27 [0.18; 0.34] ; Groupe 4 : 0.30 [0.19; 0.36]

Aucune différence significative n'était observée entre les valeurs de FA de chaque groupe ($p = 0.91$). De façon similaire, on ne notait pas de différence significative entre les groupes avec invasion périneurale (0.25 [0.19; 0.33]) et ceux sans invasion (0.28 [0.18; 0.35]), $p=0.78$. Les résultats sont exposés au sein du tableau 1, présenté précédemment.

3.3 Analyses qualitatives

3.3.1 Aspects du nerf facial sur les séquences morphologiques 3D-T1

L'analyse des séquences morphologiques étudiait la présence des deux signes de PNS que sont l'élargissement du nerf et la présence d'une prise de contraste.

Concernant le signe « élargissement du nerf », 4 nerfs étaient élargis dans le groupe 1, 1 dans le groupe 2 et 0 dans les groupes 3 et 4.

Concernant le signe « prise de contraste du nerf », 4 nerfs étaient rehaussés de façon intense dans le groupe 1, 2 dans le groupe 2 et 0 dans les groupes 3 et 4.

Au total, la sensibilité et spécificité pour le 1^{er} et le 2^{ème} signe étaient de 50%, 97.3% et de 50%, 94.6% respectivement. Les corrélations inter et intra-observateur des résultats pour l'analyse qualitative des séquences morphologiques étaient excellentes, à 1.

3.3.2 Aspects du nerf facial sur les reconstructions de tractographie

Chez tous les participants de cette étude, le tronc du nerf facial et ses deux branches principales (branches CF et TF) étaient visibles sur les reconstructions tractographiques. Ces constatations étaient en accord avec une étude de tractographie précédente et des atlas de référence d'anatomie [23, 29].

Concernant la visualisation des branches secondaires du nerf facial en tractographie, on observait chez 6 patients du groupe 1 la présence de branches secondaires du nerf à savoir, le rameau buccal (2 cas), le rameau auriculaire postérieur (1 cas), le rameau marginal mandibulaire et buccal (1 cas) et le rameau zygomatique (2 cas) (Deux exemples sont représentés dans la figure 12). Dans le groupe 2, des branches secondaires du facial étaient visibles chez seulement un patient (rameau marginal mandibulaire). Dans le groupe 3, des branches secondaires du facial étaient visibles chez seulement un patient (rameau zygomatique). Dans le groupe 4, aucune branche secondaire du facial n'était visualisée.

Au total, la sensibilité et la spécificité du signe « visualisation d'une branche secondaire du nerf facial en tractographie » pour la détection de la PNS étaient respectivement de 75% et 94.6%. Les corrélations inter et intra-observateur des résultats pour l'analyse qualitative des reconstructions de tractographie étaient excellentes, à 1. Les résultats de l'analyse qualitative sont exposés dans le tableau 2.

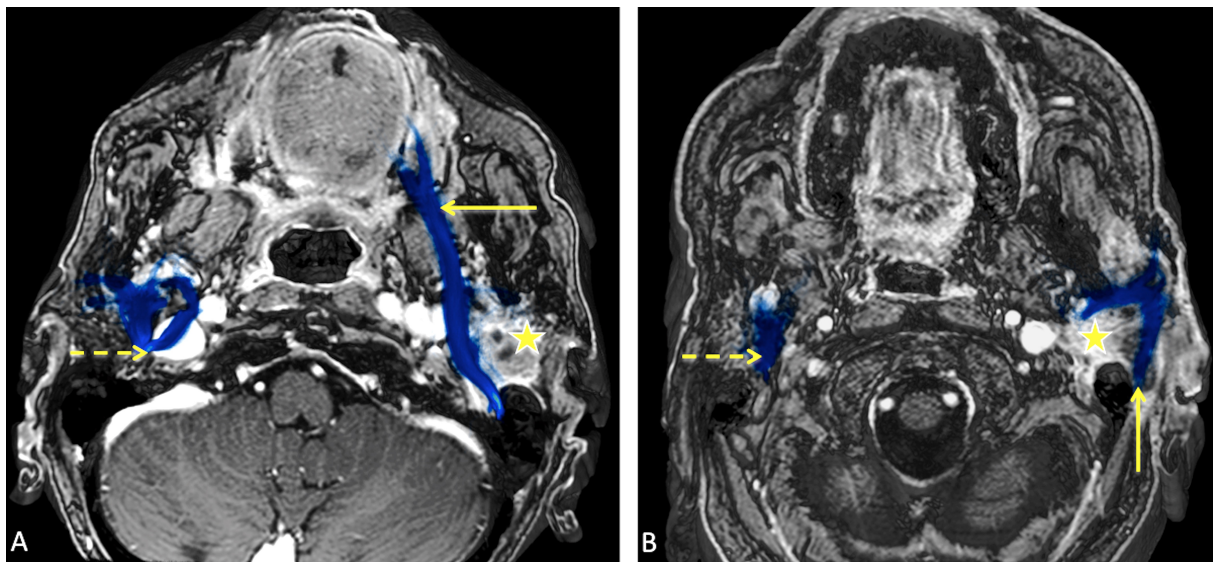


Figure 12. Exemples de tractographie du nerf facial intra-parotidien avec PNS par des cancers parotidiens.

A représente le cas d'un patient présentant une tumeur à grandes cellules (étoile) de la parotide gauche associée à une extension au sein de la branche buccale du facial gauche (flèche pleine). La tractographie du nerf facial utilisant la carte de longueur moyenne des fibres par voxel (carte d'AP) comme calque permet la superposition des reconstructions tractographiques des nerfs sur les séquences anatomiques (ici T1 avec injection de contraste, suppression de graisse). La branche buccale gauche envahie était visible en tractographie alors que non visible sur la reconstruction du nerf sain, ici visible au niveau de sa division principale (flèche en pointillés).

B illustre le cas d'un patient présentant un carcinome épidermoïde (étoile) de la parotide gauche avec envahissement de la branche auriculaire postérieure qui était visible le long de la région mastoïdienne de l'os temporal gauche.

	Nombre de participants	Elargissement du nerf	Prise de contraste du nerf	Visualisation d'une branche distale du facial en tractographie
Etat du nerf facial				
PNS+	8	4	4	6
PNS-	37	1	2	2
<i>Cancers sans PNS</i>	7	1	2	1
<i>Tumeurs bénignes</i>	15	0	0	1
<i>Volontaires sains</i>	15	0	0	0
Tests diagnostiques				
Se (%)	-	50	50	75
Sp (%)	-	97.3	94.6	94.6
VPP (%)	-	80	66.7	75
VPN (%)	-	90	89.7	94.6

Tableau 2. Valeurs des constatations IRM morphologiques et tractographiques pour le diagnostic de l'extension périneurale du nerf facial.

4 DISCUSSION

Cette étude montre que la tractographie paraît prometteuse pour la détection de l'extension périneurale au nerf facial chez les patients atteints de cancers parotidiens en comparaison aux cancers sans atteintes du nerf, aux tumeurs bénignes et aux volontaires sains ($p \leq 0.001$). Elle apporterait également une aide quant à la cartographie précise de l'extension tumorale.

4.1 Détection de la PNS: tractographie vs séquences morphologiques

Nemzek et al. ont été les premiers à souligner que l'IRM pouvait être prise en défaut pour mettre en évidence des foyers microscopiques de PNS, aboutissant à une sous-estimation de l'extension périnerveuse [24]. Leur étude trouvait en effet qu'un élargissement neural et une prise de contraste du nerf au sein du foramen stylomastoïdien étaient des signes IRM fiables pour détecter la PNS mais que la sensibilité de l'IRM pour établir une cartographie exhaustive de l'extension nerveuse tumorale était plus faible.

Dans notre étude, les séquences morphologiques IRM traditionnelles ont montré une sensibilité de 50% pour la détection de PNS. Nous avons par contre noté que les reconstructions de tractographie du nerf facial étaient utiles pour mettre en évidence les branches distales du nerf qui étaient envahies avec une sensibilité de 75%. Ces branches n'étaient pas visibles sur les séquences morphologiques conventionnelles et sur la tractographie des nerfs sains. Si l'on considérait le signe « visualisation d'une branche secondaire du nerf facial sur les reconstructions de

tractographie » comme signant la présence de PNS au sein de cette même branche, la sensibilité retrouvée était de 75% et la spécificité d'environ 95%, très proche de la spécificité des signes « élargissement » ou « prise de contraste du nerf » sur les séquences T1 morphologiques pour détecter la PNS.

En conséquence, la tractographie du nerf facial intra-parotidien apparaît plus robuste que les séquences morphologiques pour la détection et la cartographie de la PNS en reconstruisant les branches distales secondaires du facial en cas de PNS au sein de ces mêmes ramifications.

4.2 Considérations techniques

Les cartes de tractographie étaient générées en utilisant le modèle de tractographie de CSD qui a été prouvé comme étant plus précis et robuste que le modèle classique du DTI, en particulier dans les régions de croisement de fibres [12, 31, 32]. L'un des avantages de la tractographie pondérée par faisceaux de fibres (TWI) est l'évaluation très détaillée qu'elle peut réaliser d'un nerf donné puisqu'elle est capable de gagner en résolution spatiale au delà de la résolution initiale d'acquisition. Il est important de souligner que ces propriétés dites de « super-résolution » ne sont pas équivalentes à une interpolation de l'image, mais ont bien été validées en utilisant des fantômes en silicone comparés avec des données de diffusion IRM haute résolution acquises à 7T [33]. Ainsi, avec une acquisition initiale de 2 mm³ nous avons pu générer des cartes de tractographie reconstruites avec une résolution finale de 0.3 mm³.

Dans le but d'étendre cette technique à d'autres centres d'imagerie, nous avons tenu à développer des valeurs quantitatives de référence. Nous pouvons mentionner que les cartes de FA, comme d'autres biomarqueurs issus de l'imagerie de diffusion (tels que la diffusivité moyenne, axiale et radiale) n'ont pas pu être extraites en utilisant les propriétés de super-résolution contrairement à la longueur moyenne des fibres par voxel. En prenant en compte ces considérations, associées aux difficultés à extraire de tels biomarqueurs avec le logiciel MRtrix sans l'ajout d'étapes de post-traitements complexes, nous avons choisi la FA comme gold standard de valeurs quantitatives produites par les données multidirectionnelles de diffusion. En comparaison avec le biomarqueur longueur moyenne des fibres par voxel extrait des cartes de TWI, la FA n'était pas un biomarqueur quantitatif significativement discriminant pour la détection de l'extension périneurale dans notre étude.

Nous faisons l'hypothèse que l'absence de différence significative observée entre la FA des nerfs envahis et celles des autres nerfs puisse être expliquée par le fait que le processus de croissance tumorale périneurale impacte principalement le compartiment intracellulaire alors que le degré d'anisotropie est influencé par d'autres facteurs comme l'espace entre les axones, la perméabilité membranaire, la myélinisation et la cohérence de l'orientation axonale [34] sans spécificité pour le compartiment cellulaire.

Nous avons ensuite utilisé une méthode récemment décrite de normalisation de la densité de fibres, appelée longueur moyenne des fibres par voxel, qui est supposée représenter de façon prédominante le compartiment cellulaire [14] et résoudre les problèmes de reproductibilité et d'extrapolations cliniques [31]. Les résultats de notre étude en terme de variabilité inter et intra-observateur pour le calcul de ce biomarqueur corroborent ces affirmations. De plus, l'utilisation d'un

protocole standardisé et reproductible pourra permettre à des radiologues non initiés au post-traitement de tractographie de mettre en œuvre cette technique.

Dans l'approche de l'imagerie pondérée par faisceaux de fibres (TWI), l'information anatomique issue des cartes de tractographie pourrait également avoir un sens physiopathologique puisque l'intensité des voxels de la carte varie en fonction du compartiment cellulaire [35]. En d'autres termes, un nerf avec une cellularité tumorale élevée en son sein et donc plus de membranes cellulaires devrait apparaître avec un signal plus élevé sur les cartes de tractographie qu'un nerf sain. Nous faisons l'hypothèse que là où un processus de PNS se forme, les algorithmes de tractographie pourraient reconstruire les fibres dans des branches distales de petites tailles en détectant l'augmentation de la densité cellulaire. Cette caractéristique est connue pour être sur-représentée en utilisant la technique de TWI [15].

Dans notre étude, comme l'algorithme de tractographie utilisait pour la détection des fibres le seuil de 10mm pour la longueur minimum, la longueur des fibres au sein des branches distales du nerf facial devait augmenter dans les cas où celles-ci étaient envahies par la tumeur, aboutissant ainsi à leur représentation en tractographie. Les nerfs faciaux envahis apparaissaient en effet élargis, hyper-intenses et plus longs sur les images post-traitées de tractographie. Ceci peut en partie expliquer pourquoi les fibres nerveuses atteintes se terminaient plus en distalité que celles des nerfs sains (fibres distales pathologiques non reconstruites en cas de nerf indemne). Les résultats de cette étude tendent à confirmer cette hypothèse.

4.3 Implications pour la prise en charge du patient

La force et l'utilité en pratique clinique de la tractographie volumique de fibres reposant sur le modèle de CSD ont déjà été évaluées dans de précédentes études [17, 36, 37]. Cependant, les résultats de notre étude pourraient apporter une aide à la fois aux chirurgiens et aux radiothérapeutes et contribuer à offrir une meilleure prise en charge et à mieux informer le patient respectivement lors de la phase de planning pré-opératoire et lors du choix du volume d'irradiation en radiothérapie.

4.3.1 Implications pour le traitement chirurgical

Bien que le sacrifice du nerf facial lors de la chirurgie tumorale soit la règle dans les cas avec PNS fortement suspectée (engainement du nerf dans la tumeur, dysfonction clinique du nerf), une section inappropriée du nerf peut être délétère pour le patient et être à l'origine d'une morbidité post-opératoire lourde.

La contribution des cartes de tractographie pour le diagnostic préopératoire de la PNS vient en complément d'études précédentes qui ont montré l'intérêt de la tractographie du nerf facial intra-parotidien pour identifier précisément en préopératoire la localisation de la tumeur par rapport aux branches principales du nerf facial (CF et TF) [23]. De plus, le temps d'acquisition et la durée du temps de post-traitement restent acceptables en pratique clinique.

4.3.2 Implications pour la radiothérapie

Les cartes de tractographie présentées dans cette étude pourraient de plus bénéficier aux radiothérapeutes pour la définition du volume d'irradiation. Les technologies avancées de radiothérapie comme les thérapies radiques modulées par l'intensité ou guidées par l'imagerie doivent être en effet proposées aux patients présentant une PNS étendue puisqu'elles pourraient diminuer le taux de récurrence [38]. Cependant, ces techniques nécessitent une cartographie précise et fiable de l'étendue de l'extension tumorale pour adapter le volume d'irradiation. Les reconstructions de tractographie pourraient résoudre ce problème en comparaison aux séquences morphologiques traditionnelles qui peuvent échouer à cibler de façon exhaustive l'extension loco-régionale de la tumeur.

4.3.3 Autres applications cliniques

Il est important de souligner que la méthode utilisée dans notre étude de tractographie du nerf facial peut être appliquée à d'autres nerfs crâniens. En effet, des nerfs comme le trijumeau (V), le glosso-pharyngien (IX) ou encore l'hypoglosse (XII) constituent autant de voies de dissémination métastatique pour les cancers de la tête et du cou. Le post-traitement requis est le même que celui décrit précédemment à la différence de l'étape d'identification du nerf qui repose sur les rapports anatomiques propres à celui-ci.

4.4 Limites de l'étude

Pour être plus pertinent cliniquement, plus de patients avec une invasion asymptomatique du nerf facial aurait dû être inclus. Cependant, les cancers parotidiens avec invasion asymptomatique du nerf facial sont rares et probablement sous-diagnostiqués compte-tenu du manque de données histologiques dans ces cas (nerf préservé à tort si absence de suspicion clinique d'invasion).

Néanmoins, si la tractographie avec technique de TWI permet d'approcher le compartiment cellulaire comme le montre la littérature récente, notre étude apparaît prometteuse dans le diagnostic de la PNI, processus encore reconnu comme n'étant pas identifiable en imagerie. D'autres études avec un nombre de patients inclus plus important et une solide corrélation imagerie-histologie seront à conduire pour déterminer si la tractographie peut également être utile pour la détection de la PNI en plus de la PNS.

5 CONCLUSION

La tractographie IRM dans l'étude de la PNS du nerf facial secondaire aux cancers parotidiens apparaît prometteuse. Elle aurait le potentiel d'identifier le processus au sein de branches distales du nerf non identifiables sur les séquences traditionnelles morphologiques, ceci dans le but de mieux informer et prendre en charge les patients présentant un cancer parotidien.

6 ARTICLE SCIENTIFIQUE

Parotid cancers: detection of facial nerve perineural spread using magnetic resonance diffusion tractographie

René-Charles Rouchy, MD, MSc ^{1,2}, Arnaud Attyé, MD, MSc ^{1,2}, Maud Medici, MSc ³, Félix Renard, PhD ², Adrian Kastler MD, MSc ^{1,2}, Sylvie Grand MD, MSc ^{1,2}, Irène Tropres PhD ^{2,4}, Christian Adrien Righini MD, PhD ⁵, Alexandre Krainik MD, PhD ^{1,2}

1 Department of Neuroradiology and MRI, Grenoble Alpes University Hospital – SFR RMN Neurosciences, Grenoble – France

2 Univ. Grenoble Alpes, IRMaGe, F-38000 Grenoble – France

3 Clinical Investigation Centre 1406 - Innovative Technology, National Institute of Health and Medical Research, Grenoble, France

Public Health Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

4 IRMaGe, Inserm US 17, CNRS UMS 3552, Grenoble – France

5 Department of Otolaryngology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble – France

Keywords

Perineural spread; Parotid cancers; Facial nerve; Tractography; Track-weighted imaging

Abbreviations

AP : Average Pathlength

CF : Cervicofacial

CSD : Constrained Spherical Deconvolution

FA : Fractional Anisotropy

PFP : Peripheral Facial Palsy

PNS : Perineural Spread

TF : Temporofacial

TWI : Track Weighted Imaging

VIIn : Facial Nerve

Abstract

Objectives

The objective of this prospective study was to determine whether MR tractography of the facial nerve (VII_n) is useful in detecting perineural spread (PNS) in parotid cancers.

Methods

30 patients with surgically managed parotid tumors (15 malignant, 15 benign tumors), who had undergone 3T-MRI with diffusion acquisition and post-processing constrained spherical deconvolution-based tractography, were included and compared with 15 healthy volunteers. The parameters of the diffusion-weighted sequences were b-value of 1000s/mm², 32 directions. Two radiologists performed a blinded visual reading of tractographic maps and graded the VII_n average pathlength (AP) and fractional anisotropy (FA). We also compared diagnostic accuracy of tractography with morphological MRI sequences to detect PNS.

Results:

AP was significantly higher in cases with PNS (39.86mm [Quartile1: 36.27; Quartile3: 51.19]) versus cases without (16.23mm [12.90; 24.90]), $p \leq 0.001$. 27.36mm was the threshold above which there was a significant association with PNS (Se:100%; Sp:84%; AUC: 0.96 IC₉₅[0.904;1]). Intra- and interclass correlation coefficients were excellent (≈ 1). FA did not identify cases with PNS. Tractography maps visual analyses directly displayed PNS in distal neural ramifications with a sensitivity of 75%, versus 50% using morphological sequences.

Conclusions

This study suggests that tractography could be used to identify VII_n PNS by parotid cancers.

Introduction

Perineural spread (PNS) is an under-recognized neoplastic process and yet is a major issue in the management of head and neck cancers. It consists of a spread of tumor along a nerve, a distinct pathological entity likely to be the sole route of metastatic dissemination [4, 39, 40]. Thus, PNS is significantly associated with early metastases, poor outcomes, and decreased survival [6, 7].

Although facial nerve (VII_n) involvement in parotid cancers can result in peripheral facial palsy (PFP), it can also be insidious and its symptoms can remain subclinical; misdiagnosis can occur [4, 39]. The presence of PNS may have implications for the management of patients, as the surgeon may be forced to perform radical parotidectomy, resulting in the sacrifice of the VII_n and subsequent sequelae [41]. Moreover, advanced radiotherapy technologies, such as intensity-modulated radiation therapy, should be offered to patients diagnosed with extensive PNS [38]. However, accurate diagnosis and mapping of the extent of the tumor is required to ensure accurate targeting. Although diffusion MRI associated with dynamic contrast-enhanced images provides reliable information for the radiological assessment of parotid masses [42, 43], the accuracy of CT and MRI are still not optimal for PNS assessment [8, 24].

Tractography reconstructions derived from DTI model enables the assessment of peripheral nerve degeneration or infiltration by malignant tumors [25–27], by tracking the anisotropic motion of water molecules [44]. Recently, a feasibility study of VII_n tractography showed that this method is robust in identifying nerve contact with parotid benign tumors [22, 23]. The constrained spherical deconvolution (CSD) method was used, which allows the estimation of fiber orientation distribution directly from diffusion-weighted MR data. This model produces maps with high anatomical

contrast by incorporating additional information from diffusion tractography modeling using the track-weighted imaging (TWI) technique [12, 14, 15]. In the TWI approach, a very large number of streamlines are generated throughout a volume, and an image is then computed based on properties of the streamlines themselves [15, 18]

The objective of this prospective study was to determine whether MR tractography of the VIIIn is useful in detecting PNS in parotid cancers.

Materials and methods

Study participants

Our institutional review board approved the protocol for a prospective study (IRB 5891 for patients/ IRB 6705 for healthy volunteers) at our University Hospital.

After giving their written informed consent, patients aged 18 years or over were consecutively included in this study between December 2013 and March 2016.

Inclusion criteria were:

- History of parotid tumors
- 3T MRI data with diffusion acquisition.
- Surgical management of the parotid lesion followed by histological analyses.

Exclusion criteria for all participants were:

- Typical MR contraindications, such as implanted pacemakers, metallic foreign bodies, claustrophobia, or contrast agent allergy.
- Cases were also excluded where FSL5® (FMRIB software library, Oxford, UK) post-processing software was unable to correct movement artifacts.

A total of 33 patients were included with parotid masses with MRI diffusion sequences. We excluded three patients due to difficulties in the analysis of tractography maps, secondary to movement artifacts. Movement artifacts were quantitatively defined as voxel displacement up to 1mm in x or y axes, as obtained with the *eddy* function of FSL5®. We evaluated head motion for each gradient direction and noticed that movement up to 1mm in these axes made it impossible to visualize VIn reconstructions.

Consequently, 30 patients were included in this study (median age of 62 [range 35–85] years, 9 females, 21 males). Fifteen were referred with benign lesions and 15 with malignant lesions. Fifteen healthy volunteers, with a median age of 55 [range, 52-68.5] years and no history or symptoms of parotid disorders, were included in the same period. We found no difference in sex or age of patients compared with healthy volunteers.

Data acquisition

Our MR protocol was the same for all participants and included precontrast transverse T1-weighted spin-echo, transverse T2-weighted fast spin-echo and 3D RF-spoiled T1w high-resolution after contrast media injection using Philips ACHIEVA® 3.0T TX with a 32-channel head coil.

The parameters of the diffusion sequence were as follows: TR:3109ms, TE:87ms, b-value of 1000 s/mm², 32 directions, acquired voxel size: 2mm³, field of view 220mm, single-shot spin-echo sequence, slices:26, number of signal averages= 4 and scan duration time 9'31". An additional pair of b=0 images (one with phase-encoding reversal) was acquired to estimate the geometric distortion field induced by the B₀ inhomogeneity [28].

Confirmation of the histopathologic grade of parotid tumors and PNS

All patient tumor resections were undertaken using a preauricular cervical surgical approach, and the VII_n branches were dissected using an anterograde method. Diagnoses were confirmed by histopathological findings following surgical removal of the tumor. A diagnosis of PNS required an obvious neural spread along the nerve by tumor cells [4]. In contrast, complete removal of the bulky mass with safe microscopic margins excluded a diagnosis of PNS.

Post-processing steps

Two investigators were both in charge of ensuring the quality of raw data, the standardization of the post-processing steps and the blinded quantitative/qualitative assessments.

1st step: Generation of FA map and of average pathlength map

The post-processing steps were performed using the freeware MRtrix (<http://www.mrtrix.org>).

To estimate fiber orientation distributions, we used the CSD model and then generated streamlines tractography with 5 million streamlines on the anatomical volume. The tractography process was obtained irrespective of radiologist intervention because of the use of the same standardized protocol. This step gave us the whole volume of fiber configurations, with a contrast directly proportional to the AP within each voxel [19].

The duration of post-processing steps was 20 minutes using a computer with a 8-core processor (Apple iMac, Intel Core® i7, USA).

2nd step: Reconstruction of local fiber directions within the VIIIn

The first step of VIIIn tractography was carried out to identify the nerve on anatomical sequences. One of the most reliable landmarks to find the VIIIn on anatomical sequences was the stylomastoid foramen [23]. Consequently, the two neuroradiologists independently initiated the tracking algorithm by defining the VIIIn coordinates at the stylomastoid foramen and just before the VIIIn main division (cervicofacial (CF), and temporofacial (TF), branches), with the radius set to 3mm.

Then, iterative reconstructions of 5000 fibers were performed with a probabilistic algorithm for each VIIIn, allowing the calculation of FA (from the FA map)

and AP (from the TWI map) (Figure 1). One radiologist calculated these two metrics twice to evaluate within-observer reproducibility.

Statistics for visual analyses and quantitative biomarkers

For each patient, we first noted the presence or absence of neural thickening at the stylomastoid foramen and neural enhancement on the 3D-T1 enhanced sequence. On conventional morphological sequences, these are widely accepted imaging signs of PNS [24]. Next, we noted whether the VIIIn trunk, the VIIIn principal branches (CF and TF), and the secondary branches were visible or not on tractographic reconstructions. The VIIIn secondary branches were defined in accordance with an accepted anatomical reference source [29] and anatomical post-mortem study [30]. Sensitivity, specificity, and the positive/negative predictive values and positive/negative likelihood ratios of the visual analyses were calculated for each observer. Interreader agreement was estimated using Cohen's kappa coefficient.

Kruskal-Wallis analyses, then pairwise comparisons using the Mann-Whitney-Wilcoxon test with Bonferroni correction, were performed to compare the FA and AP values of the different groups. We defined a 5% significance level. Receiver operating characteristic curves were then traced to determine the optimal threshold to differentiate the different groups according to the best area under the curve (AUC). Within- and between-observer agreements for AP and FA measurement were assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC). Statistical analyses were performed using R software ($\geq 3.1.0$ version).

Results

Population

The histological classifications of the parotid lesions, according to WHO classifications, were as follows: squamous cell carcinomas (n=10), melanoma metastases (n=2), large cell carcinomas (n=2), salivary duct carcinoma (n=1), pleomorphic adenoma (n=11), and Warthin's tumor (n=4). Twelve lesions out of 30 were located in the right parotid gland. Seven patients suffered from PFP at the time of the MR scan, and one patient was asymptomatic at the time of the MRI but suffered from a PFP four days later. For these eight patients, PNS was subsequently histologically confirmed. No PNS was found in all other patients.

We then assigned patients and healthy volunteers to four groups, as follows:

- Group 1 included patients with malignant tumors and PNS (n=8)
- Group 2, patients with malignant tumors without PNS (excluded by the pathologist) (n=7)
- Group 3, all patients with a benign tumor (n=15),
- Group 4, a control group of healthy volunteers (n=15), (8 left parotid glands, 7 right parotid glands).

Quantitative assessment

Fibers average pathlength

The VII_n AP was estimated at 39.86mm [Quartile1: 36.27; Quartile3: 51.19] in group 1, 23.59mm [14.25; 27.39] in group 2, 18.65mm [13.29; 25.56] in group 3 and 15.78mm [12.39; 19.56] in group 4. We found a significant difference between group 1 and all other groups ($p \leq 0.001$). We found significant differences between group 1 and between each individual group: versus group 2 ($p < 0.05$), versus group 3

($p < 0.01$), and versus group 4 ($p \leq 0.001$). The AP was also significantly higher in patients with PNS (group 1), 39.86mm [Q1: 36.27; Q3: 51.19], compared to patients without PNS (groups 2, 3 and 4), 16.23mm [12.90; 24.90], $p \leq 0.001$ (Figure 2, Table 1).

We found that 27.36mm was the threshold AP above which there was a significant association with PNS, with a sensitivity of 100% and a specificity of 84%. The AUC was 0.96 IC_{95} [0.904; 1] (Figure 3).

The AP grading showed an excellent within- and between-individual variability, with an intra- and ICC of 0.99 [0.97; 1] and 0.94 [0.81; 0.97], respectively (Figure 4).

Fractional anisotropy

The VIn FA value was estimated at 0.25 [0.19; 0.33] in group 1, 0.28 [0.20; 0.32] in group 2, 0.27 [0.18; 0.34] in group 3, and 0.30 [0.19; 0.36] in group 4. We observed no significant differences between the FA values of each group ($p = 0.91$). Likewise, we noted no significant differences between the groups with PNS (0.25 [0.19; 0.33]) and without PNS (0.28[0.18; 0.35]), $p=0.78$ (Table 1).

Visual analysis

Facial nerve appearance on 3D-T1 morphological sequences

On morphological sequences, pathologically invaded nerves appeared thickened in four cases in group 1, and in one case in group 2. VIn of patients in groups 3 and 4 displayed no enlargement. The sensitivity and specificity of the neural thickening sign were 50% and 97.3%, respectively. We also observed nerve enhancement in four patients in group 1, two in group 2, and no enhancements in groups 3 and 4, resulting in a sensitivity of 50% and a specificity of 94.6% for this sign.

Facial nerve appearance on tractographic reconstructions

In all patients in this study, the VII_n trunk, and the CF and TF branches displayed a course consistent with a previous tractographic study and with an anatomical reference source [23, 29]. In six cases within group 1 (malignant tumors with PNS), distal branches of the VII_n nerves appeared visible, as follows:

- Buccal branch (2 patients) (Figure 5)
- Posterior auricular branch (1 patient) (Figure 5)
- Both marginal mandibular and buccal branches (1 patient)
- Zygomatic branch (2 patients)

These results were corroborated by histological findings that confirmed the presence of PNS within these branches.

Tractographic reconstructions revealed VII_n distal branches in only 2 patients of groups 2 and 3. No secondary branches were depicted in healthy volunteers. Where PNS was present, the sensitivity and specificity of the visualization of a distal VII_n branch were, respectively, 75% and 94.6% (Table 2).

The interrater agreement was 1 for qualitative assessment, both on 3D-T1 enhanced sequences and tractographic reconstructions.

Discussion

This study showed that tractography has the potential to detect VIIIn PNS in patients with parotid cancer, compared with malignancies without PNS, benign tumors and healthy volunteers ($p \leq 0.001$) and to map the neoplastic extent.

Detecting PNS: MR tractography compared to morphological sequences

Nemzek et al. first emphasized that MR imaging may fail to depict microscopic foci of PNS, leading to underestimation of the extent of perineural spread [24]. Their study found that a thickening and enhancement of the nerve into the foramen could reliably identify the presence but not the extent of PNS.

In our study, using morphological sequences, we found sensitivity of 50% of such signs. We then noticed that tractography reconstructions of the VIIIn highlighted distal invaded ramifications of the nerve that were not visible on morphological sequences. Considering the visualization of a distal VIIIn branch with tractography as a sign of neural invasion of this specific ramification, we noted an increased sensitivity of 75% and a high specificity of around 95%, closely similar to the specificity of detection of nerve enhancement or thickening by T1 morphological sequences.

Consequently, VIIIn tractographic reconstructions appear more robust than morphological sequences in depicting and precisely mapping PNS, highlighting the invasion of distal neural ramifications.

Technical considerations

Tractography maps were generated using a CSD-based model that has been shown to be more accurate and robust than DTI-based tractography, especially in

fiber-crossing regions [12, 31, 32]. An advantage of tractography with TWI is in the detail it provides for nerve evaluation, since it can gain spatial resolution beyond the resolution of the initially acquired imaging voxel. It is important to emphasize that the super-resolution property is not equivalent to image interpolation, it was validated by using in silicon phantoms and comparison with high-resolution 7T diffusion MRI data [33]. Thus, with an initial acquisition voxel size of 2mm^3 , we could generate reconstructed tractography maps of 0.3mm^3 .

In order to expand the technique to other imaging centers, we aimed to develop reference quantitative values. We could mention that FA maps, as other potential biomarkers yielded from diffusion imaging (such as mean, axial and radial diffusivity) cannot be extracted using the super-resolution properties, by contrast with the AP map. With this regard, added to difficulties to extract such biomarkers in the MRtrix software without requiring further post-processing steps, we chose the FA as the gold standard of quantitative coefficient yielded from multi-direction diffusion data in comparison with quantitative biomarker extracted from TWI maps, without significant results for FA between the patient groups.

We hypothesize that we failed to find a significant FA difference between VIIIn with PNS and other nerves because PNS mainly impact on the cellular compartment while the degree of anisotropy is influenced by many factors such as axon diameter, inter-axon spacing, membrane permeability, myelination and the coherence of axon orientations [34], with not issue compartment specificity.

We then used a recently proposed method of normalization of the fiber density, named AP, which is presumed to predominantly represent the cellular compartment [14] and to overcome issues such as reproducibility and clinical extrapolation [31]. The AP grading showed an excellent within- and between-observer variability. In addition, the use of a standardized and reproducible protocol

will enable radiologists who are not familiar with tractography to carry out this technique.

In the TWI approach, the anatomical information from tractography maps could be biologically meaningful because voxel intensity varies with intracellular content [35]. In other words, a nerve with more densely packed tumor cells and more cell membranes would appear with a greater tractography signal. We hypothesize that where nerve invasion by tumor cells occurs, tractographic algorithms can track fibers in distal branches because of an increase in intracellular compartment density, which is known to be overrepresented using TWI [15].

In our study, as the tractographic algorithm used 10 mm as the minimum length cutoff for terminating tracks, the distal branches length should increase in cases where VIIIn distal branches were invaded with tumor cells, resulting in a more prominent visual representation. Here, tumor-invaded VIIIn appeared longer, enlarged, and hyperintense on tractography post-processing images. This may help to explain why the neural tracks of infiltrated nerves terminate more distally than those of non-invaded nerves.

Implications for patient care: surgery and radiotherapy

The clinical robustness and usefulness of whole-volume CSD-based fiber tractography has indeed previously been evaluated [17, 36, 37]. However, the results of our study may help both surgeons and radiotherapists to better manage and inform patients with parotid cancers respectively during the preoperative planning and for radiation-field mapping.

Although the sacrifice of the VIIIn during surgery is mandatory in cases with PNS, inappropriate VIIIn removal would be harmful, causing many problems for the patient. The contribution of these imaging maps to preoperatively diagnose PNS

complements previous studies that used VIIIn tractography to preoperatively identify, with accuracy, the location of tumors in relation to distal facial branches (CF and TF) [23]. The scan time and the duration of the post-processing steps remain acceptable for clinical practice.

Furthermore, tractography maps would benefit radiotherapists during pre-irradiation planning. Advanced radiotherapy technologies should be offered to patients diagnosed with extensive PNS since it could decrease the rate of recurrence [38]. However, these techniques require reliable and exhaustive mapping of the extent of the tumor to adapt the field of radiation that could be solved by tractography maps.

One other notable finding to emphasize is that this method, used here to track the VIIIn, may also be applied to other cervical nerves, such as the trigeminal nerve for instance, which offer several routes for the spread of head and neck cancers.

Limitations of the study

Although encouraging, further studies with large datasets are required for generalization of these preliminary results. However, parotid cancers with asymptomatic VIIIn invasion are rare and we demonstrated the strong link between PNS and the AP biomarker in patients presenting with PFP. Moreover, in case of parotid tumor with no clinical proof of neural invasion, PNS may be misdiagnosed. Since the VIIIn should be preserved whenever it is not infiltrated [41], a misdiagnosed PNS could inevitably lead to the lack of histopathological findings concerning the eventuality of PNS within the VIIIn.

Conclusion

Using MRI tractography to assess PNS secondary to parotid malignant tumors has the potential to identify involvement of distal branches of the extracranial VII_n, and potentially better inform surgeons and radiotherapists for the management of patients with advanced parotid cancer.

Acknowledgements

The authors acknowledge the valuable assistance of Patrice Jousse for his work editing the MRI images and diagrams.

We also thank Dr Louise Ball and Dr Jeanne Maurice for critically editing the manuscript.

Figures and Tables

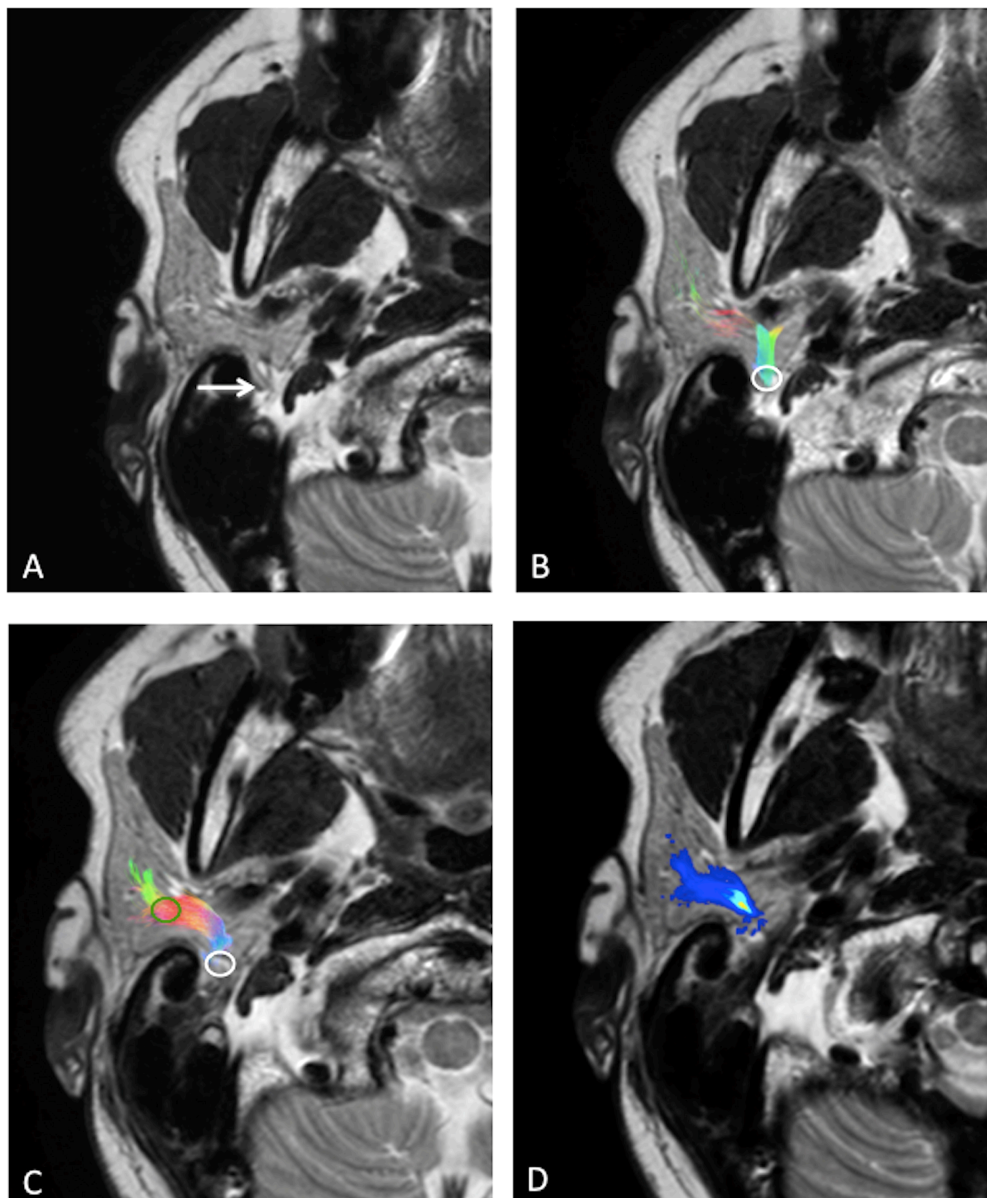


Figure 1. Post-processing steps required to obtain facial nerve tractography using MRtrix software (example of a healthy volunteer).

A, Axial T2-weighted image shows the intraparotid facial nerve in the stylomastoid foramen (white arrow).

B, Image shows a spherical region of interest (ROI as white circle) to highlight the facial nerve trunk. Color scale depends on fiber directions (red: left-right; blue: cranio-caudal; green: anterior-posterior).

C, Image shows a second inclusion ROI that was subsequently drawn on the main division of the facial nerve into the cervicofacial and temporofacial branches (green circle on the temporofacial branch on this slice).

D, Here, there are two possibilities: One, we convert this track file into a picture file using the track-weighted imaging map as a template (the visual rendering is illustrated on this axial slice). We then could directly calculate the average pathlength coefficient from this file. Or, two, the track file could be projected onto the fractional anisotropy map, allowing the calculation of the fractional anisotropy scalar value.

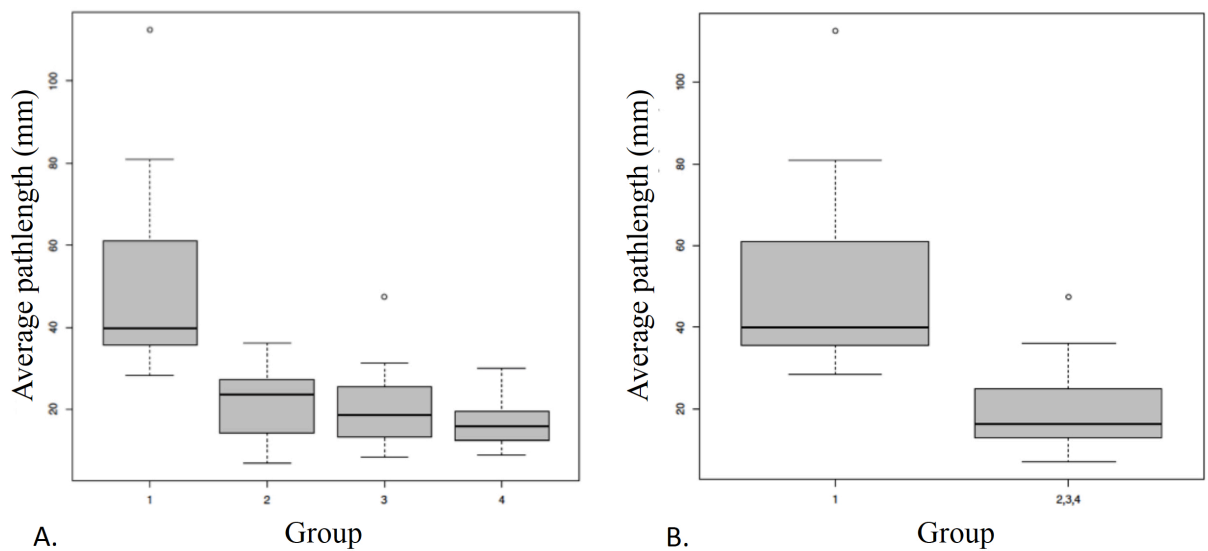


Figure 2. Boxplots of the Average Pathlength within facial nerves for each group.

Box plots show that average pathlength is higher in group 1 (malignant tumors with perineural spread) than in each of the other groups (A) (2 = malignant tumors without perineural spread, 3 = benign tumors, and 4 = healthy volunteers) and higher than groups 2–4 together (B). Each box plot shows minimum, first quartile, median, third quartile, and maximum values. Outliers are defined as cases of more than 1.5 times the interquartile range (equivalent to box length) away from the box ends.

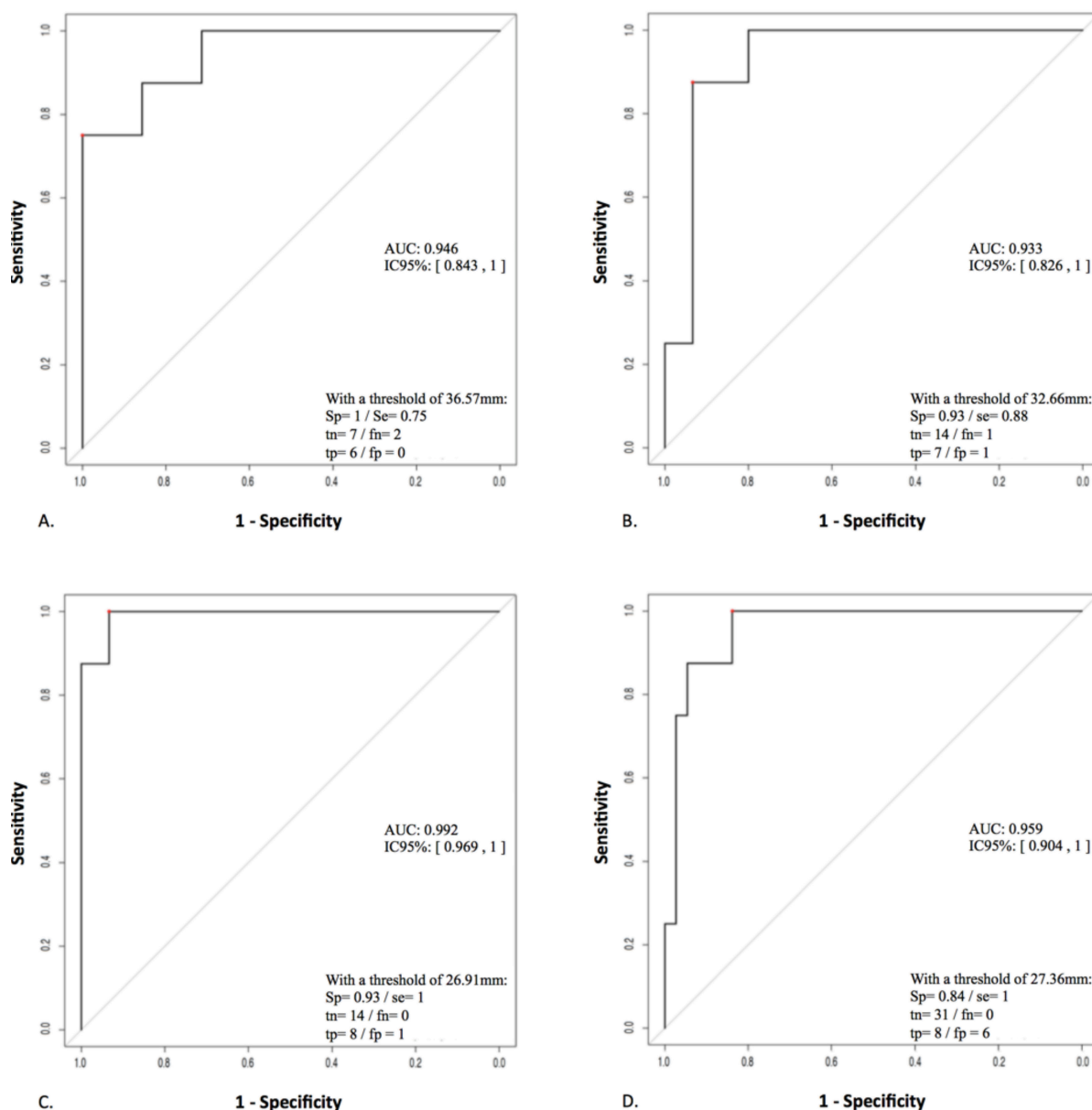


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses of average pathlength within facial nerves.

A, represents the ROC curve of the comparison with group 1 (malignant tumors with perineural spread) and group 2 (malignant tumors without perineural spread),

B, represents the ROC curve of the comparison with group 1 and group 3 (benign tumors)

C, represents the ROC curve of the comparison with group 1 and group 4 (healthy volunteers).

D, represents the ROC curve of the comparison with perineural spread confirmed and perineural spread excluded groups.

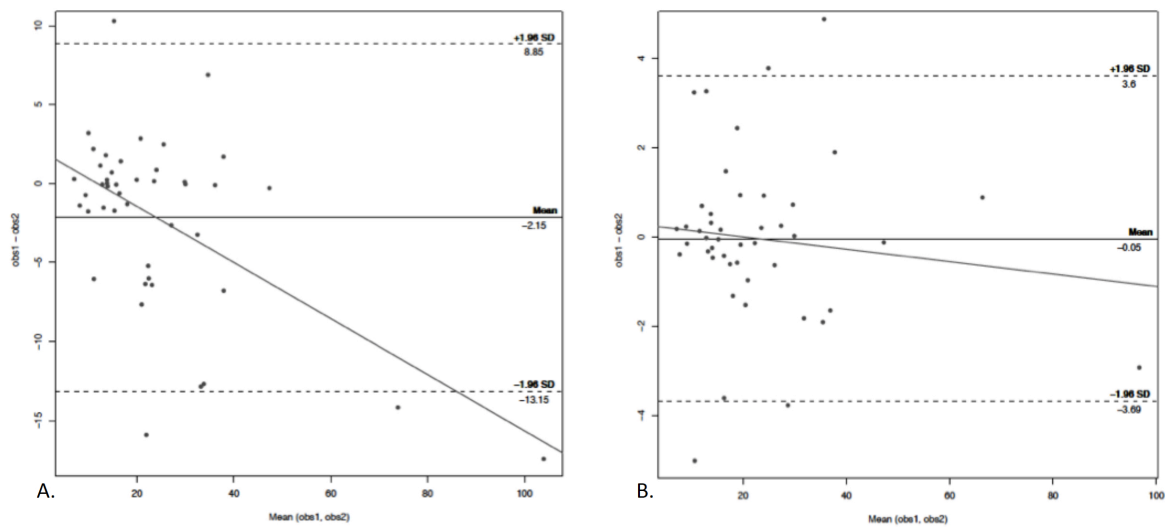


Figure 4. Bland-Altman graphs of the between- (A) and within- (B) observer variability concerning the average pathlength grading.

Graphs show the intraclass correlation coefficient was excellent, corroborating an excellent reproducibility of the average pathlength grading between readers (ICC=0.94 [0.81; 0.97]) and within readers (ICC=0.99 [0.97, 1]).

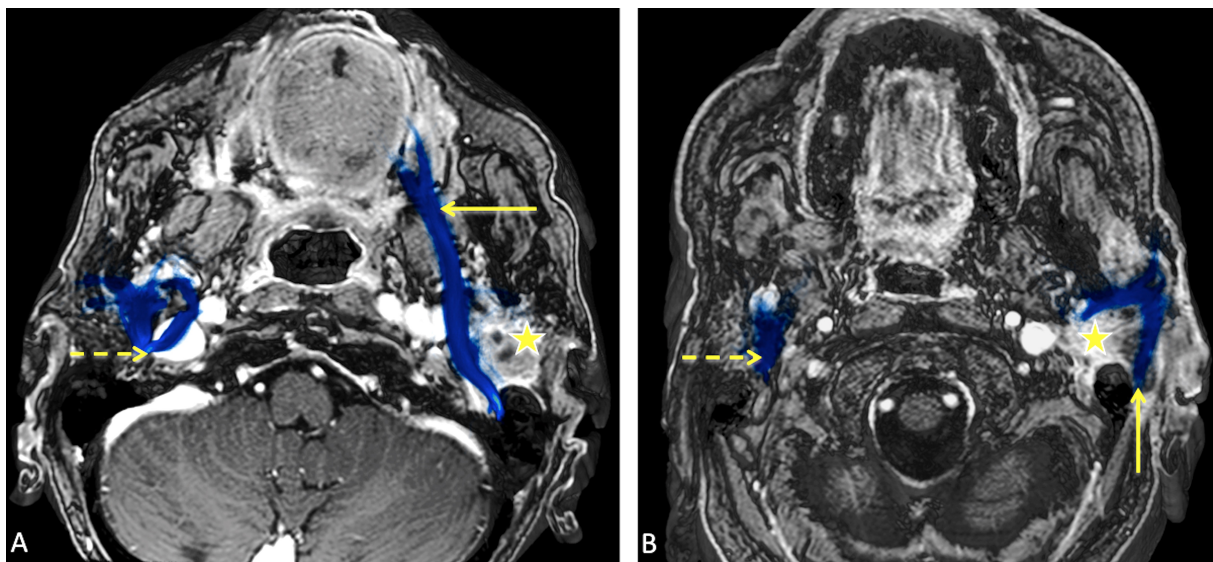


Figure 5. Illustrative cases of two patients with malignant parotid tumors and histologically confirmed perineural spread.

A, Image shows a patient diagnosed with large cell carcinoma (yellow star) located in the left parotid gland associated with histologically confirmed buccal branch invasion. The facial nerve tracking using the average pathlength map as a template allowed the right healthy nerve (yellow dotted arrow, here at the level of the nerve division) and the left invaded nerve (yellow arrow), to be overlaid onto anatomical sequences. The left invaded nerve was visible until the buccal branch, by contrast with the contralateral nerve.

B, Image shows a patient diagnosed with squamous cell carcinoma (yellow star) located in the left parotid gland with perineural spread confirmed within the posterior auricular branch. The right healthy facial nerve trunk is annotated with a yellow dotted arrow, while the invaded posterior auricular branch (yellow arrow) of the left nerve can be seen along the mastoid part of the temporal bone.

Group	No. of participants	Average pathlength (mm)	p value	Fractional anisotropy	p value
Facial nerve state					
Malignancies with PNS	8	39.86 [36.27; 51.19]	p≤0.001	0.25 [0.19; 0.33]	p=0.91
Malignancies without PNS	7	23.59 [14.25; 27.39]		0.28 [0.2; 0.32]	
Benign tumors	15	18.65 [13.29; 25.56]		0.27 [0.18; 0.34]	
Healthy volunteers	15	15.78 [12.39; 19.56]		0.3 [0.19; 0.36]	
Perineural spread					
PNS +	8	39.86 [36.27; 51.19]	p≤0.001	0.25 [0.19; 0.33]	p=0.78
PNS -	37	16.23 [12.9; 24.9]		0.28 [0.18; 0.35]	

Table 1. Quantitative biomarkers extracted within the facial nerve, using the TWI map to calculate average pathlength and the FA map to calculate fractional anisotropy.

Group PNS+ includes all cases of perineural spread. Group PNS- groups together benign tumors, healthy volunteers, and malignant tumors in which PNS has been excluded. Results are presented as: median [Quartile1; Quartile3].

	No of participants	Nerve thickening on 3D-T1 sequences	Nerve enhancement on 3D-T1 sequences	Secondary distal branches visualization on tractography
Facial nerve state				
Group PNS+	8	4	4	6
Group PNS-	37	1	2	2
<i>Malignancies without PNS</i>	7	1	2	1
<i>Benign tumors</i>	15	0	0	1
<i>Healthy volunteers</i>	15	0	0	0
Diagnostic Tests				
Se (%)	-	50	50	75
Sp (%)	-	97.3	94.6	94.6
PPV (%)	-	80	66.7	75
NPV (%)	-	90	89.7	94.6

Table 2. Value of morphological and tractographic MR findings in diagnosing facial nerve perineural spread.

Secondary distal branches include the marginal mandibular, buccal, posterior auricular and zygomatic VII_n branches.

PNS = perineural spread, Se = Sensitivity, Sp = Specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

7 REFERENCES

1. Ellis G, Auclair P, Gnepp D (1991) *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. WB Saunders
2. Chandana SR, Conley BA (2008) Salivary gland cancers: current treatments, molecular characteristics and new therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 8:645–652. doi: 10.1586/14737140.8.4.645
3. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945–1952. doi: 10.1056/NEJMoa032641
4. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, et al (2009) Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 115:3379–3391. doi: 10.1002/cncr.24396
5. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, et al (1986) Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *The Laryngoscope* 96:1145–1148.
6. Barrett AW, Speight PM (2009) Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a valid prognostic indicator? *Oral Oncol* 45:936–940. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.07.001
7. Jegadeesh N, Liu Y, Prabhu RS, et al (2015) Outcomes and prognostic factors in modern era management of major salivary gland cancer. *Oral Oncol* 51:770–777. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.05.005
8. Caldemeyer KS, Mathews VP, Righi PD, Smith RR (1998) Imaging features and clinical significance of perineural spread or extension of head and neck tumors. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 18:97–110; quiz 147. doi: 10.1148/radiographics.18.1.9460111
9. Parker GD, Harnsberger HR (1991) Clinical-radiologic issues in perineural tumor

spread of malignant diseases of the extracranial head and neck. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 11:383–399. doi: 10.1148/radiographics.11.3.1852933

10. Jones DK (2008) Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 44:936–952. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.002

11. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Wedeen VJ (2003) Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron* 40:885–895.

12. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2007) Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage* 35:1459–1472. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.016

13. Calamante F, Tournier J-D, Smith RE, Connelly A (2012) A generalised framework for super-resolution track-weighted imaging. *NeuroImage* 59:2494–2503. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.099

14. Calamante F, Tournier J-D, Kurniawan ND, et al (2012) Super-resolution track-density imaging studies of mouse brain: comparison to histology. *NeuroImage* 59:286–296. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.014

15. Calamante F (2016) Super-Resolution Track Density Imaging: Anatomic Detail versus Quantification. *AJNR Am J Neuroradiol*. doi: 10.3174/ajnr.A4721

16. Calamante F, Tournier J-D, Jackson GD, Connelly A (2010) Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage* 53:1233–1243. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.024

17. Farquharson S, Tournier J-D, Calamante F, et al (2016) Periventricular Nodular Heterotopia: Detection of Abnormal Microanatomic Fiber Structures with Whole-Brain Diffusion MR Imaging Tractography. *Radiology* 150852. doi: 10.1148/radiol.2016150852

18. Calamante F (2017) Track-weighted imaging methods: extracting information from a streamlines tractogram. *Magma N Y N*. doi: 10.1007/s10334-017-0608-1
19. Pannek K, Mathias JL, Bigler ED, et al (2011) The average pathlength map: a diffusion MRI tractography-derived index for studying brain pathology. *NeuroImage* 55:133–141. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.010
20. Kumar A, Sundaram SK, Sivaswamy L, et al (2010) Alterations in frontal lobe tracts and corpus callosum in young children with autism spectrum disorder. *Cereb Cortex N Y N 1991* 20:2103–2113. doi: 10.1093/cercor/bhp278
21. Nakata Y, Barkovich AJ, Wahl M, et al (2009) Diffusion abnormalities and reduced volume of the ventral cingulum bundle in agenesis of the corpus callosum: a 3T imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1142–1148. doi: 10.3174/ajnr.A1527
22. Attyé A, Troprès I, Rouchy R-C, et al (2016) Diffusion MRI: literature review in salivary gland tumors. *Oral Dis*. doi: 10.1111/odi.12543
23. Attyé A, Karkas A, Troprès I, et al (2015) Parotid gland tumours: MR tractography to assess contact with the facial nerve. *Eur Radiol*. doi: 10.1007/s00330-015-4049-9
24. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, et al (1998) Perineural spread of head and neck tumors: how accurate is MR imaging? *AJNR Am J Neuroradiol* 19:701–706.
25. Li X, Chen J, Hong G, et al (2013) In vivo DTI longitudinal measurements of acute sciatic nerve traction injury and the association with pathological and functional changes. *Eur J Radiol* 82:e707-714. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.07.018
26. Takagi T, Nakamura M, Yamada M, et al (2009) Visualization of peripheral nerve degeneration and regeneration: monitoring with diffusion tensor tractography. *NeuroImage* 44:884–892. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.022
27. Breckwoldt MO, Stock C, Xia A, et al (2015) Diffusion Tensor Imaging Adds

- Diagnostic Accuracy in Magnetic Resonance Neurography. *Invest Radiol* 50:498–504. doi: 10.1097/RLI.000000000000156
28. Andersson JLR, Skare S, Ashburner J (2003) How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 20:870–888. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00336-7
29. (2008) Atlas of Human Anatomy, 4th ed. *Radiology* 248:391–391. doi: 10.1148/radiol.2482082518
30. Kwak HH, Park HD, Youn KH, et al (2004) Branching patterns of the facial nerve and its communication with the auriculotemporal nerve. *Surg Radiol Anat SRA* 26:494–500. doi: 10.1007/s00276-004-0259-6
31. Tournier J-D, Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2004) Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage* 23:1176–1185. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037
32. Farquharson S, Tournier J-D, Calamante F, et al (2013) White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg* 118:1367–1377. doi: 10.3171/2013.2.JNS121294
33. Calamante F, Tournier J-D, Heidemann RM, et al (2011) Track density imaging (TDI): validation of super resolution property. *NeuroImage* 56:1259–1266. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.059
34. Jones DK, Knösche TR, Turner R (2013) White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage* 73:239–254. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.081
35. Barajas RF, Hess CP, Phillips JJ, et al (2013) Super-resolution track density imaging of glioblastoma: histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1319–1325. doi: 10.3174/ajnr.A3400
36. Lim JC, Phal PM, Desmond PM, et al (2015) Probabilistic MRI tractography of

the optic radiation using constrained spherical deconvolution: a feasibility study. *PLoS One* 10:e0118948. doi: 10.1371/journal.pone.0118948

37. Reijmer YD, Leemans A, Heringa SM, et al (2012) Improved sensitivity to cerebral white matter abnormalities in Alzheimer's disease with spherical deconvolution based tractography. *PLoS One* 7:e44074. doi: 10.1371/journal.pone.0044074

38. Chen AM, Garcia J, Granchi P, et al (2009) Base of skull recurrences after treatment of salivary gland cancer with perineural invasion reduced by postoperative radiotherapy. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg* 34:539–545. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.02036.x

39. Johnston M, Yu E, Kim J (2012) Perineural invasion and spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 12:359–371. doi: 10.1586/era.12.9

40. Roh J, Muelleman T, Tawfik O, Thomas SM (2015) Perineural growth in head and neck squamous cell carcinoma: a review. *Oral Oncol* 51:16–23. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.004

41. Andry G, Hamoir M, Locati LD, et al (2012) Management of salivary gland tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 12:1161–1168. doi: 10.1586/era.12.92

42. Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, et al (2003) Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 226:345–354. doi: 10.1148/radiol.2262011486

43. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, et al (2008) Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology* 249:909–916. doi: 10.1148/radiol.2493072045

44. Basser PJ (1995) Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 8:333–344.

THESE SOUTENUE PAR: René-Charles ROUCHY

TITRE: PAROTID CANCERS: DETECTION OF FACIAL NERVE PERINEURAL SPREAD USING MAGNETIC RESONANCE DIFFUSION TRACTOGRAPHY

CONCLUSION

L'objectif de notre étude était de déterminer l'apport de la tractographie pour la détection de l'extension périneurale au nerf facial par les cancers parotidiens.

Trente patients ayant été opérés de tumeurs parotidiennes (15 tumeurs malignes, 15 tumeurs bénignes) et ayant bénéficié d'une acquisition de diffusion en IRM 3T ont été inclus prospectivement et comparés à des volontaires sains (n=15).

Le post-traitement de tractographie était basé sur l'algorithme de déconvolution sphérique contrainte reconnu comme plus fiable que le modèle classique de tenseur de diffusion.

Les paramètres des séquences de diffusion étaient les suivants : valeur de b à 1000s/mm², 32 directions, temps d'acquisition 9minutes et 31secondes.

Deux radiologues réalisaient une évaluation visuelle en aveugle des séquences morphologiques et des cartes de tractographie et calculaient respectivement la longueur moyenne des fibres par voxel et la fraction d'anisotropie au sein de chaque nerf. Les performances diagnostiques de la tractographie pour détecter l'extension périneurale étaient comparées à celles des séquences morphologiques.

Les résultats de notre étude montraient des valeurs de longueur moyenne des fibres par voxel au sein des nerfs faciaux significativement plus hautes en cas d'extension périneurale (39.86mm [Quartile1: 36.27; Quartile3: 51.19]) qu'en l'absence d'extension périneurale (16.23mm [12.90; 24.90]), $p \leq 0.001$.

27.36mm était le seuil de longueur moyenne des fibres par voxel au-dessus duquel il y avait une association significative avec la présence d'une extension périneurale au nerf (Se:100%; Sp:84%; AUC: 0.96 IC95 [0.904; 1]). Les coefficients de corrélation intra- et inter-observateurs de calcul de ce paramètre étaient excellents (≈ 1).

La fraction d'anisotropie ne permettait pas d'identifier les cas avec extension périneurale.

L'analyse visuelle des cartes de tractographie détectait la présence d'extension périneurale dans les ramifications distales avec une sensibilité de 75% contre 50% sur les séquences morphologiques.

En conclusion, notre étude montre que la tractographie pourrait être utilisée pour identifier le processus d'extension périneurale au nerf facial en cas de cancer parotidien.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 05/09/12

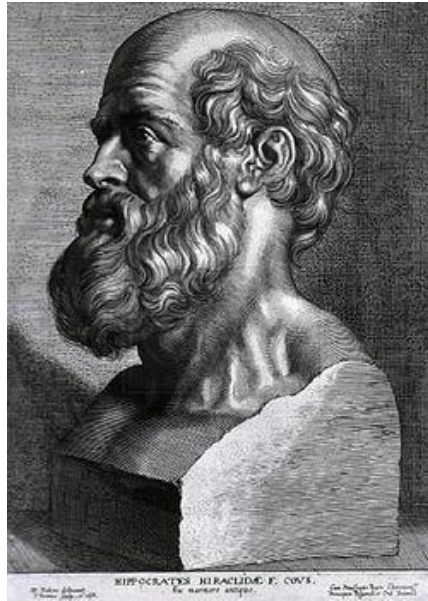
LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
J.P. ROMANET
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

KRAINIK

PROFESSEUR ALEXANDRE KRAINIK



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

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

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE PAR: René-Charles Louis ROUCHY

TITRE: PAROTID CANCERS: DETECTION OF FACIAL NERVE PERINEURAL SPREAD USING MAGNETIC RESONANCE DIFFUSION TRACTOGRAPHY

Objectif:

Déterminer l'apport de la tractographie pour la détection de l'extension périneurale au nerf facial des cancers parotidiens.

Matériels et méthodes:

30 patients ayant été opérés de tumeurs parotidiennes (15 malignes, 15 bénignes) et ayant bénéficié d'une acquisition de diffusion (valeur de b à 1000s/mm², 32 directions, taille du voxel d'acquisition: 2 mm³) en IRM 3T avec post-traitement de tractographie basé sur la déconvolution sphérique contrainte étaient inclus prospectivement et comparés à des volontaires sains (n=15). Deux radiologues réalisaient une évaluation visuelle comparative en aveugle de l'aspect du nerf sur les séquences morphologiques et sur les cartes de tractographie puis calculaient la longueur moyenne des fibres par voxel et la fraction d'anisotropie (FA) au sein de chaque nerf.

Résultats:

La longueur moyenne des fibres étaient significativement plus élevée en cas d'extension périneurale histologiquement prouvée (39.86mm [Quartile1: 36.27; Quartile3: 51.19]) qu'en l'absence d'extension (16.23mm [12.90; 24.90]), $p \leq 0.001$. 27.36mm était le seuil au-dessus duquel il y avait une association significative avec la présence d'atteinte tumorale périneurale (Se:100%; Sp:84%; AUC: 0.96 IC95 [0.904; 1]). Les coefficients de corrélation intra- et inter-observateurs étaient excellents (≈ 1). La FA ne permettait pas d'identifier les cas pathologiques. Les cartes de tractographie détectaient la présence d'extension périneurale dans les ramifications distales avec une sensibilité de 75% contre 50% sur les séquences morphologiques.

Conclusion:

La tractographie pourrait être utilisée pour identifier l'extension périneurale au nerf facial des cancers parotidiens.

Mots clés : tractographie ; IRM ; cancer parotidien ; nerf facial ; extension périneurale.