



**HAL**  
open science

# Carcinome épidermoïde du canal anal : l'analyse de la texture en IRM pré radio-chimiothérapie permet-elle de prédire la survenue d'un événement après traitement ?

Thibaut Auriac

## ► To cite this version:

Thibaut Auriac. Carcinome épidermoïde du canal anal : l'analyse de la texture en IRM pré radio-chimiothérapie permet-elle de prédire la survenue d'un événement après traitement ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01609544

**HAL Id: dumas-01609544**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01609544>**

Submitted on 3 Oct 2017

**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.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse N°3105

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Imagerie Médicale Diagnostique et  
Interventionnelle

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 septembre 2017

Par **Thibaut AURIAC**

Né le 20 juillet 1989 à Koumac (988)

**Carcinome épidermoïde du canal anal : l'analyse de la texture  
en IRM pré radio-chimiothérapie permet-elle de prédire la  
survenue d'un événement après traitement ?**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Arnaud HOCQUELET

**Rapporteur**

Madame le Docteur Clarisse DROMAIN

**Membres du Jury**

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD	Président du jury
Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER	Juge
Monsieur le Professeur Jean-Frederic BLANC	Juge
Madame le Docteur Véronique VENDRELY	Juge
Monsieur Baudouin DENIS de SENNEVILLE	Juge

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté dès le début de ce projet. Merci pour votre disponibilité, pour votre intérêt pour ce travail, et pour les moyens que vous avez mis en œuvre pour qu'il aboutisse.

Veillez recevoir ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER,

Vous me faites l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse. Votre présence m'est chère. Vous avez été le premier à m'accueillir dans votre service au tout début de mon internat de médecine. C'est grâce à vous que j'ai découvert ce beau métier qu'est la radiologie.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Frederic BLANC,

Vous me faites l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse. Votre expertise dans le domaine de l'oncologie médicale digestive rend votre présence précieuse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Veronique VENDRELY,

Vous me faites l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse.

Vous-êtes à l'origine de ce travail. Merci d'avoir activement participé à son élaboration, et d'y avoir apporté votre grande expertise.

Je vous témoigne ma profonde gratitude pour votre précieuse présence.

A Monsieur Baudouin DENIS de SENNEVILLE,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Votre présence est essentielle pour un sujet à la frontière entre le monde médical et les mathématiques. Merci pour votre investissement dans ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

## **A mon directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Arnaud HOCQUELET,

Arnaud, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton investissement incroyable, pour ta rigueur, pour ton exigence et pour ta grande disponibilité. Ce fut un réel honneur et un vrai plaisir de mener à bout ce projet avec toi.

Avec toi, toutes les difficultés deviennent simples.

Merci.

## **A mon rapporteur de thèse**

Madame le Docteur Clarisse DROMAIN,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse.

Je vous remercie du temps que vous avez consacré à relire ce travail et de la minutie avec laquelle vous l'avez fait. Merci de vos conseils avisés. Merci enfin pour la grande gentillesse de votre rapport.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

## **A ceux qui ont été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail**

Au Docteur Bruno LAPUYADE, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir bien aiguillé sur ce travail.

A Amélie LORIAUD qui est la pionnière de la promotion « Radiologie Bordeaux 2013 » et qui fut une vraie source d'inspiration pour cette thèse.

A Frederic AMESTOY, que je n'ai pas rencontré, mais qui est un frère d'arme.

Et bien sûr à Sophie-Charlotte qui fut ma principale source de motivation.

## **A ceux qui ont marqué ma formation médicale**

A tous les co-internes que j'ai croisé pendant mon cursus. Je n'oublierai jamais les longues soirées « garde-pizza-détresse » à la radiologie des Urgences de Pellegrin qui étaient merveilleuses grâce à vous.

A tous mes chefs de radiologie et d'ailleurs, il y a un peu de vous dans chacun de mes comptes rendus. Merci pour cette belle étape de vie. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Enfin à toutes les équipes de radiologie du CHU de Bordeaux. Sans vous, il n'y aurait rien.

## **A ma famille**

A mes parents,

Merci de m'avoir plus qu'accompagné jusqu'ici, merci de votre soutien indéfectible, merci pour votre complexe simplicité. Je vous aime.

A Quentin,

Aussi loin que je me rappelle, tu as toujours été là. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, de la base aquazone aux soirées cap'tain carcasse.

A Babet,

Merci d'être toi tout simplement. C'était pour rire le coup de l'avion !

A Nadine et Jean,

Merci pour votre soutien depuis le début (et je ne parle pas de médecine). Merci de m'avoir prêté votre cabane qui est un château dans ma mémoire !

A Annie et Christian,

Merci d'avoir toujours été là ! Sorbier est l'un de mes tous premiers souvenirs de la Frônce ! C'est un peu notre Terrier à nous.

A Alain et Catherine,

Merci de votre soutien sans faille.

A ma grand mère,

Merci d'avoir toujours été si bienveillante. Je n'oublierai jamais les soirées soupe au pistou - scrabble façon « je mets cette petite pièce ici juste pour t'emm\*\*\*der mon petit, allez c'est à toi de jouer maintenant » !

A Sophie et à Jean-Louis,

Merci de m'avoir si chaleureusement accueilli parmi les CALVEL-VALENTIN and co !

A tous les autres : cousins, cousines, tontons, tantines,

Merci de votre soutien, car même si l'on se voit peu, je sais que vous êtes là.

Enfin, à papa Jean AURIAC, à papa Jean HOUCHOT, à Parrain et à Tatou qui nous manquent.

## **A mes amis**

Au club des admirateurs de gallinacés : Bao, Nico, Jojo, Mathieu, Toto (et bien sûr à Charline, Kaly, Marine, Camille et Rose). Vous êtes ma carotte goût anis après ce long travail.

A la team Marmande qui est devenue la team tout court : Camille et Mickael, Marine et Philippe (et bientôt Léon), Annabelle et Guillaume (et bientôt...).

A Florent pour notre passion partagée pour les ratons laveurs de l'espace et pour la haute mer.

A Margaux, Julie, Anne-lise, mes poules ! Quand je vois le chemin qu'on a parcouru jusqu'aujourd'hui...

A mes deux anciennes colocs Adeline et Laurette. Ça ne vous dit pas de refaire une coloc de jeunes trentenaires après l'internat ?!

A Agathe et Severin, Julia et Julien, merci pour les apéro-marmottes (et tellement d'autres choses).

A Claire et Grégoire, Thomas, Adeline (Petuch), Sophie, Clairon, Maxime et Fabien merci pour la vie de château.

A Elsa et Camille, merci pour votre présence en toute circonstance. Camille un jour on l'aura notre voiturette.

Aux amis calédoniens (de naissance ou d'adoption),

Manue, Lolotte, Caro, Didine et Chamil, Sarah, Loulou, Micka, Tachou, Jess, Clem, Thomas, Momo et Dam, Emma, Véro, Nono, Olivia, Graz et Kesh, Babo, Rémi, Dwicksy et tous les autres... Merci d'être là tout simplement !

Aux amis Bordelais,

Marion et Micka, Marine et Réda, Isa et Benoît, Amandine, Delphine, Mélo, et les autres...

Aux amis de la « cité U », de partout.

A la toute nouvelle team Agen.

A la team « Radiologie Bordeaux 2013 » : Julia, Johny, P-A, Louis, Macha, Adrien, Amélie.  
Que c'était bon ces années avec vous.

A mon Jojo qui m'a promis des vacances à Beyrouth.

## **A Sophie-Charlotte**

Merci d'être rentrée dans ma vie ce fameux jour... (je garde la date secrète pour ne pas qu'on nous vole nos chiffres pour le jackpot). La lumière est toujours plus brillante quand tu es là.

Merci de me supporter (ou l'inverse ?)!

Je t'aime.

Enfin à Serge, qui aurait dû être là.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
Carcinome épidermoïde du canal anal : généralités .....	10
Facteurs pronostiques.....	15
L'analyse de texture.....	17
<b>OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE ET CRITERES DE JUGEMENT .....</b>	<b>22</b>
<b>ARTICLE ORIGINAL EN COURS DE SOUMISSION .....</b>	<b>23</b>
Abstract.....	24
Introduction.....	26
Materials and methods.....	27
Results .....	33
Discussion.....	34
Tables.....	38
Figures.....	43
Bibliography .....	46
<b>DISCUSSION DES RESULTATS .....</b>	<b>52</b>
<b>LA RADIOMIQUE.....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>61</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>62</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>73</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

Texte en français :

IRM : Imagerie par résonance magnétique

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RCT : Radio-chimiothérapie

TAP : Thoraco-abdomino-pelvien

TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM au 18FDG : Tomographie par émission de positrons au 18fluoro-désoxy-glucose couplée à la tomodensitométrie

5FU : 5Fluorouracile

Texte en anglais :

ASCC : Anal squamous cell carcinoma

CRT : Chemoradiotherapy

CT : Computed tomography

GLCM : Grey level co-occurrence matrix

MR : Magnetic resonance

MRI : Magnetic resonance imaging

PET : Positron emission tomography

ROI : Region of interest

SUV : Standard uptake value

# INTRODUCTION

## *Carcinome épidermoïde du canal anal : généralités*

Le cancer du canal anal est une pathologie rare représentant environ 1,5% de l'ensemble des cancers digestifs.

Son incidence standardisée sur l'âge et sur la population mondiale de référence est comprise entre 0,2 et 1,3 pour 100000 chez les hommes et entre 0,2 et 2,1 pour 100000 chez les femmes avec un rapport femmes sur hommes de 1,5. Il représente environ 100000 nouveaux cas par an dans le monde et 1000 nouveaux cas par an en France(1).

Il a été en lien avec l'hospitalisation d'environ 4500 patients dans les établissements de santé français en 2013(2).

Depuis la fin des années 1980, il existe une augmentation de l'incidence du cancer du canal anal de l'ordre de 1,5 à 3%(1). Cette augmentation intéresse en particulier les hommes jeunes, homosexuels, séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), avec des pratiques sexuelles à risque.

Dans cette population, l'augmentation de la prévalence du virus du papillome humain (VPH) oncogène, qui est une infection sexuellement transmissible, en serait l'un des principaux inducteurs.

Les autres facteurs de risque établis sont l'immunodépression (greffe d'organe, VIH...), et le tabac.

En dehors de ce groupe à risque, l'incidence du cancer du canal anal croît avec l'âge à partir de 40 ans(1).

Sur le plan de l'histologie la grande majorité des cancers du canal anal est de type carcinome épidermoïde(3).

Le carcinome épidermoïde du canal anal est à différencier des cancers colorectaux. Sa prise en charge et son pronostic diffèrent de ces derniers.

Anatomiquement, le canal anal constitue le segment terminal du tube digestif. Il correspond à la structure située entre la jonction ano-rectale et la marge anale. Il est entouré sur toute sa longueur de deux sphincters, interne et externe, responsables de la continence anale. Chez l'adulte, il mesure entre 3 et 4 cm et présente un trajet oblique en bas et en arrière(4).

Le carcinome épidermoïde du canal anal est un cancer d'évolution lente. Son histoire naturelle se caractérise initialement par un développement local puis par un envahissement ganglionnaire locorégional (atteinte des nœuds lymphatiques péri-rectaux, iliaques internes et inguinaux) et enfin par une extension métastatique avec notamment un tropisme hépatique et pulmonaire.

L'évaluation pré-thérapeutique comprend un examen clinique comportant notamment un toucher rectal et la palpation des aires ganglionnaires inguinales.

Le bilan paraclinique comprend :

- un examen rectoscopique avec la réalisation de biopsies avec analyse anatomopathologique,
- une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne pour juger de l'extension locale et ganglionnaire (avec un examen écho-endoscopique en option),
- une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM-TAP) pour le bilan d'extension ganglionnaire et à distance,
- une tomographie par émission de positrons au 18fluoro-désoxy-glucose couplée à la tomодensitométrie (TEP-TDM au 18FDG) pour l'évaluation métabolique locale, ganglionnaire et à distance.

Place de l'IRM dans le bilan pré-thérapeutique :

Les recommandations de 2014 de l'ESMO-ESSO-ESTRO (European Society for Medical Oncology, European Society for Surgical Oncology, European Society for Radiotherapy Oncology) placent l'IRM du canal anal comme le 1<sup>er</sup> examen pour l'évaluation locorégionale du cancer du canal anal(5).

L'IRM pelvienne présente de nombreux intérêts. Elle offre une excellente résolution spatiale et en contraste permettant de recueillir une information précise sur la taille et

les limites tumorales, l'extension à l'appareil sphinctérien, l'envahissement des organes de voisinage, l'envahissement ganglionnaire para-rectal, iliaque, et inguinal. L'IRM permet d'évaluer le stade T et N de la classification TNM(6) de l'AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control).

Elle peut également intervenir dans la détermination des volumes à traiter en radiothérapie et servir au centrage par des techniques de fusion d'image.

Les performances de l'IRM dans le bilan initial des tumeurs du canal anal restent cependant débattues compte tenu du peu d'études dédiées à cette problématique dans la littérature médicale(6).

Selon Otto et al.(7), l'IRM peut être limitée pour la détection des petites tumeurs T1, avec une meilleure performance de l'écho-endoscopie.

Concernant les nœuds lymphatiques, et par transposition avec les néoplasies rectales, la performance des critères de taille (classiquement 5mm pour les ganglions en région péri-anale et 10mm en région iliaque interne et inguinale) semble être médiocre pour différencier un envahissement tumoral d'une atteinte ganglionnaire réactionnelle(8).

Les critères morphologiques et de signal (rehaussement, restriction en diffusion, perte du caractère ovalaire, hétérogénéité, irrégularité des contours, infiltration péri ganglionnaire, rupture capsulaire) amélioreraient les performances diagnostiques (9,10).

Place de la TEP au 18FDG dans le bilan pré-thérapeutique :

Elle est recommandée par les différentes sociétés savantes françaises dans le cadre du bilan d'extension local et général(11). Elle permettrait de rectifier le stade dans près de 40% des cas par rapport à l'imagerie conventionnelle(12).

A l'instar de l'IRM, la TEP peut intervenir dans le centrage de la radiothérapie afin de délimiter au mieux les volumes à irradier(13).

Son rôle pronostique est toujours débattu : Kidd et al.(14) ont montré que des valeurs élevées de la valeur standardisée de fixation maximale (maximum Standard Uptake Value (SUVmax) en anglais) étaient associées au pronostic ganglionnaire et à la survie sans récurrence. Mais ces données ne sont pas consensuelles dans la littérature(15-18).

Les performances de la TEP-TDM au 18FDG sont également sujettes à débat.

Une revue de la littérature par Mistrangelo et al.(19) montre que la TEP a une capacité pour détecter la tumeur initiale supérieure à 87,5%.

La méta-analyse de l'équipe de Caldarella et al.(20) a évalué les performances de la TEP-TDM au 18FDG dans la détection des ganglions atteints. La sensibilité était évaluée à 56% avec des faux négatifs rapportés à la forte avidité de la tumeur initiale au 18FDG et à la petite taille des ganglions atteints. La spécificité était évaluée à 90% avec des faux positifs rapportés à la présence de ganglions réactionnels en rapport avec une pathologie inflammatoire pelvienne ou des membres inférieurs (notamment pour les chaînes inguinales).

Place de l'écho-endoscopie dans le bilan pré-thérapeutique :

Selon le thésaurus national de cancérologie digestive(21), l'échographie endorectale fait partie des options dans le cadre du bilan local et locorégional. Elle permet de préciser l'épaisseur maximale de la tumeur et le degré d'envahissement pariétal. Il existe une classification usTN propre à l'échographie, qui selon Giovannini et al.(22) aurait un intérêt pronostique supérieur à la classification TNM de l'AJCC/UICC. L'échographie ne permet néanmoins pas d'évaluer les ganglions iliaques et reste opérateur et patient dépendants (non praticable en cas de tumeur sténosante, de douleur mal tolérée...). Elle est peu utilisée en pratique.

Le traitement curatif du carcinome épidermoïde du canal anal, après réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), repose sur une prise en charge conservatrice basée sur la radio-chimiothérapie (RCT) concomitante exclusive(23).

La radiothérapie(24–28) :

Compte tenu de la proximité de nombreuses structures radiosensibles (rectum, intestin grêle, têtes fémorales...) et de l'importante variabilité de taille et de forme du volume cible à traiter, les techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) sont actuellement les méthodes de choix. La RCMI est une technique de radiothérapie tridimensionnelle avec modulation de la fluence (quantité de photons par unité de surface). Elle permet de limiter la toxicité liée à l'irradiation en diminuant la dose délivrée aux organes de voisinage(5).

Le volume à irradier comprend la tumeur et les ganglions pelviens et inguinaux. La dose délivrée diffère selon les équipes : autour de 60 Gy en deux phases : entre 36 et 45 Gy en

5 fractions de 1,8 à 2 Gy par semaine sur la tumeur et les aires ganglionnaires puis un boost de 15 à 25 Gy en fractions de 1,8 Gy sur la tumeur et les ganglions envahis. L'intervalle entre ces deux phases doit être réduit au maximum(11).

La chimiothérapie(29–33) :

Elle repose sur une association de Mitomycine et de 5-fluorouracile (5FU). Les protocoles sont variables selon les équipes. Le deuxième essai thérapeutique du Royaume-Uni sur le cancer anal (Anal Cancer Trial II (ACT II) en anglais) propose le schéma suivant(34) :

-5FU 1000mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 4 jours les 1<sup>er</sup> et 29<sup>ème</sup> jours du traitement (J1 à J4 et J29 à J32)

-Mitomycine 12mg/m<sup>2</sup> en bolus intraveineux le 1<sup>er</sup> jour du traitement

En cas de récurrence locale après traitement, une chirurgie de sauvetage par amputation abdomino-périnéale est indiquée(5).

Le suivi post-thérapeutique actuellement recommandé repose sur l'examen clinique comprenant un toucher rectal et la palpation des aires ganglionnaires inguinales. L'objectif est double : déceler les complications liées au traitement et dépister une récurrence potentiellement curable(11).

La fréquence du suivi est variable selon les pratiques. En France, les recommandations portent sur une évaluation clinique à huit semaines après la fin du traitement puis tous les quatre mois pendant deux ans et enfin tous les six mois pendant cinq ans(21).

Place de l'IRM dans le suivi :

Son utilité dans le suivi post-RCT reste sujette à controverse. L'interprétation de l'IRM post-thérapeutique est souvent complexe compte-tenu de la difficulté à différencier les remaniements fibreux, de l'œdème post-radique, d'un contingent tumoral résiduel(35).

La fréquence du suivi varie selon les équipes. Glynne-Jones et al.(36) ont montré que l'aspect de rémission complète clinico-radiologique pouvait prendre jusqu'à 26 semaines. Une 1<sup>ère</sup> IRM est ainsi généralement réalisée de manière précoce 6 à 8 semaines après la fin du traitement, puis à 26 semaines.

En cas de récurrence locale ou ganglionnaire, l'aspect est classiquement similaire à l'imagerie pré-RCT avec la mise en évidence de lésions en hyper signal T2 tissulaire, en signal intermédiaire T1 avec rehaussement après injection, avec une diffusion restreinte, une hyper perfusion.

Dans les autres cas, il existe couramment une régression de la masse initiale, associée à une augmentation du signal en T2 de la muqueuse en rapport avec des remaniements œdémateux et/ou à un épaissement hypo intense en T2 du mur anal, avec un fin rehaussement en T1 après injection en rapport avec des remaniements fibreux(6). L'imagerie de diffusion et de perfusion se normalisent(6,11).

L'IRM post-RCT permet de rechercher les éventuelles complications du traitement : fistules, abcès(35).

L'IRM joue également un rôle fondamental dans le bilan préopératoire avant amputation abdomino-périnéale en cas de récurrence locale curable(35,37,38).

Place de la TEP au 18FDG dans le suivi :

Houard et al.(39), Schwarz et al.(40) ont montré que la réponse métabolique complète après RCT était fortement associée à la survie sans récurrence.

La sensibilité et la spécificité de la TEP dans la détection des récurrences seraient supérieures à 90% et 80% respectivement(41).

Place des biopsies endo-canalaires :

Après RCT, les biopsies endo-canalaires sont à proscrire compte-tenu du risque de non cicatrisation sur une zone irradiée avec une potentielle sanction chirurgicale. L'interprétation des fragments biopsiques remaniés est également complexe(5).

## ***Facteurs pronostiques***

A ce jour, le pronostic du carcinome épidermoïde du canal anal est favorable dans la majorité des cas avec un taux de survie globale qui varie selon les études entre 70 et 80% (30,42-44) tous stades et genres confondus. Toutefois, il persiste un taux d'échec local de l'ordre de 15 à 30% même chez les stades localement peu avancés.

La grande majorité des récurrences survient dans les deux ans, et notamment lors de la première année.

Les éléments prédictifs de la réponse thérapeutique reconnus sont assez limités du fait de cohortes assez restreintes, sur des études pour la plupart rétrospectives.

Les principaux éléments de mauvais pronostic reconnus sont(30,42,44):

- Le sexe masculin,
- La taille de la tumeur > 5 cm,
- L'envahissement ganglionnaire pelvien,
- La maladie métastatique au diagnostic,
- Les tumeurs ulcérées.

Seuls les paramètres en rapport avec le stade (la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire) peuvent être appréciés par l'IRM pré-thérapeutique, mais leur influence sur la prise en charge thérapeutique est limitée.

Ainsi, le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal ne diffère que dans certains cas particuliers (21):

-Les petites tumeurs de la marge anale et du canal anal sans atteinte ganglionnaire, qui peuvent bénéficier d'une simple exérèse chirurgicale (conditionnée par des marges saines) ou d'une radiothérapie seule respectivement.

-La maladie d'emblée métastatique qui sort du cadre curatif. Cependant, la présence de localisations secondaires à distance au diagnostic est marginale (moins de 5%), faisant du cancer du canal anal une problématique avant tout loco-régionale avec un enjeu curatif et fonctionnel sur le plan sphinctérien(45).

En dehors de ces situations, la prise en charge du carcinome épidermoïde du canal anal implique la même dose de radiothérapie pour tous, tous stades confondus, sans distinction selon le risque évolutif.

Plusieurs études ont montré qu'il existait des possibilités d'adaptation de l'approche thérapeutique, avec pour objectif d'optimiser le contrôle de la maladie, et de réduire au maximum les complications liées au traitement. Nigro et al.(46) ont montré que 23/28 patients ayant reçu 30Gy en 15 fractions en addition de la chimiothérapie présentaient un contrôle local. Kachnic et al.(26) ont montré que la réduction de la dose de radiothérapie basée sur le stade tumoral permettait de réduire la toxicité liée au traitement. Hu et al.(47), et Hatfield et al.(48) ont montré que les petites tumeurs pouvaient bénéficier d'une dose de 30Gy avec un bon contrôle local.

Mais l'absence de biomarqueur notamment en IRM permettant de classer les patients selon leur risque évolutif est un frein à cette approche qui n'est ainsi pas appliquée en routine.

## ***L'analyse de texture***

La définition de la texture en traitement d'images est complexe et varie selon les auteurs(49). Selon Wikipédia(50), la texture dans une image est un arrangement spatial de couleurs ou d'intensités dans une région de cette image. Selon Haralick(51), la texture en traitement d'image correspond à un phénomène à deux dimensions : la première concerne la description d'éléments de base appelés « primitives » à partir desquels est formée la texture; la deuxième est relative à la description de l'organisation de ces éléments de base dans l'espace.

Certains aspects de la texture d'une image peuvent être appréciés par l'œil humain, et sont décrits de manière qualitative : texture fine, lisse, grossière, granuleuse, régulière ou irrégulière...(52)

L'étude de la texture d'un objet ou d'une image, à l'échelle micro ou macroscopique, est un vaste champ de recherche et de connaissances scientifiques qui trouve son application dans de nombreux domaines :

Industrie(53) : inspection des surfaces pour les contrôles de qualité (détection de défauts des produits industriels, des matériaux, des produits alimentaires...)

Cartographie(54) : télédétection avec analyse topographique d'un paysage : différenciation des champs, des forêts, des zones urbaines...

Informatique et traitement d'images numériques : restauration d'une partie dégradée ou manquante d'une image, compression d'images(55).

Depuis une dizaine d'années, l'analyse de la texture est le sujet de nombreuses publications dans le domaine de la santé et notamment en imagerie médicale oncologique. L'analyse de la texture des tumeurs, comme potentielle technique de

caractérisation tissulaire non invasive, est ainsi au centre d'un champ de recherche émergent.

L'analyse de la texture du parenchyme tumoral, à partir d'une image médicale, cherche à évaluer l'architecture du tissu cancéreux, et à apprécier les mécanismes biologiques et physiopathologiques sous jacents.

Plusieurs études ont montré l'intérêt de cette approche comme potentiel biomarqueur prédictif de l'évolution de la maladie en pathologie oncologique. Jiangdian Song et al.(56) ont montré que l'hétérogénéité tumorale quantifiée par l'analyse de texture était associée à la survie sans progression dans les cancers pulmonaires non à petites cellules avec mutation de l'EGFR traités par inhibiteur de la tyrosine kinase en TDM. Coroller et al.(57) ont montré qu'il existait une association entre plusieurs attributs de texture et l'extension métastatique et la survie dans les adénocarcinomes pulmonaires en TDM.

L'analyse de la texture tumorale a également été appliquée dans des études portant sur les cancers du sein(58), du rein(59), de l'œsophage(60), du colon et du rectum(61,62). L'ensemble de ces études ont décrit des associations significatives entre les paramètres de texture et le pronostic.

De nombreux modèles mathématiques d'analyse de texture coexistent dans la littérature générale(49) et médicale(63). En imagerie médicale, les méthodes les plus courantes sont basées sur une approche statistique dont les deux principales composantes sont l'analyse de l'histogramme(64,65) et l'analyse de la matrice de cooccurrence des niveaux de gris(51). Ces deux techniques permettent d'extraire des attributs statistiques à l'aide de calculs mathématiques qui vont caractériser la texture de l'image de manière quantitative.

La méthode de l'histogramme des niveaux de gris(64,66,67):

La méthode d'analyse de la texture par l'histogramme des niveaux de gris s'intéresse à la variation de l'intensité des niveaux de gris dans l'image. Cette technique ne s'attache qu'au pixel lui même, sans prendre en compte les relations spatiales inter-pixels. Ce descripteur appartient à la famille des descripteurs statistiques du premier ordre.

Plusieurs attributs statistiques peuvent être extraits directement de l'histogramme.

Les principaux paramètres étudiés sont :

- La moyenne (des intensités).
- L'écart-type ou la variance qui estime la dispersion des intensités par rapport à la moyenne.
- Le coefficient de dissymétrie (skewness en anglais) qui mesure le degré d'asymétrie des intensités par rapport à la moyenne. Des valeurs négatives indiquent que la queue du graphique tend vers la gauche. Des valeurs positives indiquent que la queue du graphique tend vers la droite.
- L'aplatissement (kurtosis en anglais) qui détermine la forme de l'histogramme par rapport à une distribution normale (Gaussienne). L'aplatissement est négatif pour une courbe plate et positif pour une courbe en pic.

D'autres paramètres de premier ordre peuvent être extraits de l'histogramme :

- La médiane, qui partage l'histogramme en deux parties avec un même nombre de pixels.
- Le mode, qui correspond au maximum de l'histogramme.
- Les quartiles.

Néanmoins, ces attributs statistiques du premier ordre ne s'intéressent qu'aux valeurs des pixels et ne prennent pas en compte le comportement conjoint de couples de pixels. D'où la nécessité de la méthode de la matrice de cooccurrence qui donne des renseignements sur la relation entre les pixels.

La méthode de la matrice de cooccurrence des niveaux de gris (51,52,67,68):

La méthode d'analyse de la texture par la matrice de cooccurrence des niveaux de gris a été décrite en 1973 par Haralick(51). Cette approche étudie la fréquence d'apparition des paires de valeurs de pixels situés à une certaine distance et dans une certaine direction (définies par l'opérateur) dans l'image. Cette technique s'intéresse donc aux relations spatiales inter-pixels. Ce descripteur appartient à la famille des descripteurs statistiques du deuxième ordre.

La matrice est basée sur le calcul de la probabilité  $P(N_i, N_j, d, \theta)$  qui représente le nombre de fois où un pixel de niveau de gris  $N_i$  apparaît à une distance relative ( $d$ ) d'un pixel de

niveau de gris  $N_j$  et selon l'orientation de la droite reliant ces deux pixels par rapport à l'horizontal ( $\theta$ ).

Généralement, les valeurs de  $d$  choisies sont 1, 2 et 5 pixels afin de ne prendre en compte qu'une information très locale de voisinage. Classiquement, les valeurs de  $\theta$  choisies sont  $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $90^\circ$  et  $135^\circ$  afin de construire la matrice à partir de la moyenne des valeurs associées aux différentes valeurs de l'angle  $\theta$  pour pouvoir s'affranchir du caractère directionnel de la texture de l'image.

Plusieurs attributs statistiques ont été définis à partir de la matrice de cooccurrence et notamment les paramètres suivants :

- Le contraste, qui évalue la variation locale de l'intensité des pixels. Le contraste augmente lorsque la texture passe de pixels très clairs à des pixels très foncés.
- L'énergie, qui mesure le caractère monotone de la texture. L'énergie est élevée pour une distribution constante, répétitive, périodique, des niveaux de gris.
- L'entropie, qui évalue le désordre dans l'image. L'entropie est élevée pour des textures aléatoires.
- La corrélation, qui mesure la dépendance linéaire relative au déplacement " $d$ " des niveaux de gris dans l'image.
- Le paramètre bloc de nuance (cluster shade en anglais), en rapport avec la perception d'uniformité de la texture. L'attribut bloc de nuance permet par ailleurs de différencier les patterns de texture clairs des patterns sombres.
- Le paramètre bloc de prédominance (cluster prominence en anglais), également en rapport avec la perception d'uniformité de la texture. Le bloc de prédominance ne fait pas la distinction entre les patterns de texture clairs ou sombres.

La méthode d'analyse de la texture par la matrice de cooccurrence des niveaux de gris constitue la référence en analyse de texture en imagerie médicale et sert souvent de méthode comparative pour les nouvelles approches. Elle est en effet, simple à mettre en œuvre et offre de bonnes performances.

L'analyse de la texture présente de nombreuses qualités : elle peut s'employer dans tous les types de modalité radiologique(63), il s'agit d'une méthode qui intervient en phase de post-traitement de l'image radiologique qui ne nécessite donc pas d'appareillage particulier. Son application est simple, peu coûteuse et non invasive. Elle fournit des informations quantitatives et de manière semi automatique et permet donc s'affranchir partiellement de la subjectivité de l'opérateur.

# **OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE ET CRITERES DE JUGEMENT**

En l'absence de paramètre prédictif de la survenue d'un évènement (progression, récurrence, ou décès lié à la maladie) propre à l'IRM, et en l'absence d'étude spécifique portant sur l'analyse de la texture tumorale dans le carcinome épidermoïde du canal anal, il nous est apparu pertinent d'évaluer la place de l'analyse de la texture tumorale en IRM comme potentiel biomarqueur pronostique.

L'objectif principal était d'évaluer l'association entre les différents paramètres de texture sur l'IRM pré-thérapeutique et la survenue d'un évènement après RCT (progression, récurrence, ou décès lié à la maladie).

Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement défini par la progression locale, la récurrence (locale, ganglionnaire, métastatique), et le décès lié à la maladie.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'association entre les paramètres de l'IRM pré-thérapeutique utilisés en routine clinique et la survenue d'un évènement après RCT.

Notre étude intitulée « Pre-treatment magnetic resonance-based texture features as potential imaging biomarkers for predicting event free survival in anal cancer treated by chemoradiotherapy » est une étude pronostique, rétrospective, monocentrique.

# **ARTICLE ORIGINAL EN COURS DE SOUMISSION**

**Evaluation en cours dans la revue European Radiology.**

# **Pre-treatment magnetic resonance-based texture features as potential imaging biomarkers for predicting event free survival in anal cancer treated by chemoradiotherapy**

## ***Abstract***

Objective: to assess usual MRI findings and tumor texture features on pre-CRT imaging as potential predictive factor of event-free survival (disease progression or death) after chemoradiotherapy (CRT) for anal squamous cell carcinoma (ASCC) without metastasis.

Materials and Methods: We retrospectively included 28 patients treated by CRT for pathological proven ASCC with a pre-CRT MRI. Texture analysis was performed in axial T2W images by delineating a 3D-region of interest around the entire tumor volume. First order analysis by quantification of the histogram was performed. Second order statistical texture features were derived from the calculation of the Gray Level Co-occurrence Matrix using a distance of 1 (d1), 2(d2) and 5(d5) pixels. Prognosis factor were assessed by cox regression and model's performance by Harell C-Index.

Results: Eight events occurred (8 tumors progression led to 6 specific deaths). After adjusting for age, sex and tumor grade, skewness (HR=0.131, 95%CI=0-0.447, P=0.005) and cluster shade d1 (HR=0.601, 95%CI=0-0.861, P=0.027) were associated with event occurrence. The corresponding Harell C-index were: 0.846, 95%CI=0.697-0.993, and 0.851, 95%CI=0.708-0.994.

Conclusion: ASCC MR texture analysis provides prognostic factors of event occurrence and requires additional studies to assess its potential in "individual dose" strategy for ASCC chemoradiation therapy.

**Keywords:** Anal squamous cell carcinoma, magnetic resonance imaging, texture analysis, definitive chemoradiotherapy, imaging biomarkers

**Keypoints:**

- (i) MR texture features help to identify tumor with high recurrence risk
- (ii) Texture features maps help to identify intra-tumoral heterogeneity
- (iii) Texture features is a better prognosis factor than usual MR finding

## ***Introduction***

Anal squamous cell cancer (ASCC) is a rare disease accounting for 1%–2% of digestive tract tumors. With an indolent natural history and a low rate of distant metastases, ASCC is usually amenable to locoregional treatment. Several trials have established chemoradiotherapy (CRT) as the standard initial treatment (1). After CRT the 5-years survival is over 80% however a subgroup of patients has a worse prognosis with tumor progression in up to 35% of the patients (2,3). ASCC occur rarely, and factors influencing outcome and long-term survival have proved difficult to study with multivariate analysis. Male sex, nodal involvement and tumor>5cm are usual independent prognosis factor of outcome(4–6). Although initial staging is based on MRI (5) and endorectal ultrasound for local staging and CT-scan (or PET-CT) for distant staging, MRI failed to provide additional prognostic factors of progression-free survival compared to clinical staging(2,5,7,8). Therefore, CRT treatment is not adapted to initial MRI findings and the same radiation dose is used whatever tumor stage. In the last 5 years several studies have introduced texture features as new imaging biomarker in oncology imaging, especially in predicting or assessing response to chemotherapy and/or radiotherapy for breast(9), lung(10,11), esophageal(12), kidney(13) or colo-rectal cancer(14,15). The aim of this study is to assess usual MRI findings and tumor texture features on pre-CRT imaging as potential predictive factor of event-free survival (disease progression or death) after CRT for anal squamous cell carcinoma without metastasis.

## ***Materials and methods***

### ***Patients***

We retrospectively and consecutively included all patients treated by CRT between 2007 to 2014 for pathological proven ASCC with a pre-CRT MRI performed in the university hospital of Bordeaux (France).

The exclusion criterion was the presence of distant metastasis or poor MRI quality.

### ***Terminology***

Event was defined as tumor progression (local or distant) or death. All observations were censored at the date of the last follow-up or at the time of event occurrence. The duration of follow up was calculated from the date of diagnosis to event occurrence.

Recurrence was diagnosed by pathological examination of biopsy sample or surgical pieces. For patients with obvious lung or liver metastases occurrence documented by PET-CT or MRI during follow-up, no biopsy was required to determine tumor recurrence.

### ***Chemo-radiotherapy***

All the 28 patients were treated with CRT according to the clinical practice guidelines(5).

Radiotherapy consisted of a prophylactic 45 Gy dose in 25 fractions of 1,8Gy and a total dose of 59,4 Gy to the primary tumor and involved nodes.

Chemotherapy protocols were platinum-5FU or mitomycine-5FU based chemotherapies.

### ***Follow-up***

Patients were examined at least once a week during the course of treatment. After completing therapy, they were evaluated clinically 2 months after the end of treatment and every 4 months for the first 2 years, then every 6 months for next 3 years. All patients had CT imaging (of the chest, abdomen, and pelvis) and pelvic magnetic resonance imaging within 6 months after therapy, then at least once a year. Based on the findings of the clinical assessment supplemented with the MRI findings, patients were subjected to endorectal ultrasound with or without biopsy to confirm or exclude local disease relapse, in case of suspicious recurrence. Disease progression was confirmed on biopsies for all patients with local recurrence before surgery and by imaging and/or biopsy in the case of distant metastases. Management of recurrence was decided in a multidisciplinary tumor board.

### ***MRI technique***

MRI were performed on a 1,5 Tesla MRI scan and pelvic phased-array coils were used to obtain high-resolution images. There were no special preparations before the scans. MRI examinations included three T2W sequences without fat suppression performed in axial, coronal and sagittal planes of the anal canal and a 3D contrast-enhanced T1W sequence (details on sequences parameters are available at supplementary table 1).

### ***Imaging interpretation***

Two senior radiologists, with 5 and 11 years experience in pelvic imaging, performed imaging analysis of all pre-CRT MR images. Divergent interpretations were resolved in consensus.

All the observers were blinded from clinical data, other imaging finding and patients' outcomes.

Morphological assessment on pre-CRT MRI staging was based on the TNM staging classification of anal carcinomas (2009) that used tumor's largest diameter(5). Tumor's largest diameter was visually assessed on axial T2WI sequences.

For this study (aiming to find MRI predictive factor of event-free survival) N stage was determined only on MRI (not taking into account PET-CT). N stage was defined by the TNM staging classification of anal carcinomas (2009)(5). A mesorectal lymph node was considered as pathologic if the smallest diameter was >5mm. A 1 cm cut-off was used for iliac and inguinal lymphatic nodes. Morphological and signal parameters such as enhancement were also used to assess nodes' positivity.

### ***Quantitative MR Texture analysis***

The axial T2W MR sequence studies were retrieved from the institution archive and loaded to OSIRIX software for further textural analysis. This was performed by one observer (A.H., a radiologist with 7 years of experience in abdominal MRI) who was blinded from clinical data. We chose to focus the texture analysis on T2W images because they are easy to acquire, less prone to artefacts, non-invasive, and suitable for every patient. Importantly, T2WI offers high signal-to-noise ratio, spatial resolution and soft tissue contrast images of the anal sphincter structures. An 3D-ROI was delineated around the tumor outline until the entire tumor volume was segmented (on each slice where the tumor was seen).

Subsequently, the spatial distribution of the MR-signal intensity was characterized using first order statistical texture features, calculated within the above mentioned ROIs. For this purpose, the mean, the standard deviation as well as the min-max interval of pixel

intensities were computed. The symmetry, the disorder and the boundary behavior of the MR-signal distribution were also assessed using skewness, entropy and kurtosis coefficients, respectively(16).

Afterwards, the presence of homogeneous visual patterns were quantified using second order statistical texture features derived from the calculation of the Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)(17). We recall that the GLCM is a widely used tool to analyze feature redundancies in various image directions. In practice, the GLCM is a squared matrix of dimension  $N \times N$  ( $N$  being the number of image gray levels). Each matrix element at location  $(i,j)$  provides the number of times that  $i$  and  $j$  pixel gray values occur in the relation given by a given image offset (i.e. the distribution of co-occurring pixel values for the specified image offset). This offset is fully determined by a displacement (noted  $d$ ) and an angle (noted  $\theta$ ). The interested reader is referred to Harrick et al, Connors et al(17,18) for a complete description of GLCM-based texture features. In the current study, the following GLCM-based set of texture features was calculated:

1. The Inertia (or “Contrast”), which quantifies local variations in pixel intensities. A large amount of variations within the ROI will result in a high inertia value.
2. The Energy (or “Angular second moment” / “Uniformity”) equals the squared sum of GLCM elements. For a uniform and organized texture, a limited amount of gray levels may be employed. The resulting GLCM will thus contain only sparse, but relatively high values. This will results in turn in a high-energy value.
3. The Entropy measures the disorder (or “randomness”) in the GLCM. A low entropy value will be obtained for a highly organized texture. The entropy increases for a random distribution of grey level intensity in the image.

4. The (Local) Homogeneity (or “Inverse difference moment (IDM)”) evaluates the values of GLCM elements close to the diagonal. A high IDM will be obtained for homogeneous images.

5. The Cluster shade, introduced by Conners et al(18) to evaluate the perceived texture uniformity(19) by analysing the presence of peaks distant from the mean location in the GLCM(20). The cluster shade is thus high for texture patterns with large gray-scale and few, but widely represented, levels. That way, the low cluster shade describes many gray-scale levels narrowly represented. Note that the sign of the cluster shade allows discerning light from bright texture patterns.

6. The Cluster prominence, also introduced by Conners et al(18), is likewise sensitive to the perceived texture uniformity (19). However, unlike the cluster shade feature, the cluster prominence acts identically whether the repeated pattern is light or bright.

Note that, all MR-slices were first “regridded” by using a bilinear interpolation to achieve a common isotropic in-plane  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  pixel aspect. Due to the voxel anisotropy in the third dimension and the moderate out-of-plane image resolution, GLCM were calculated using in-plane values for  $\theta$  and  $d$ . In the scope of this study, GLCM-based texture features were averaged for  $\theta = \{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ\}$  in order to remove the directional impact of the analysed image feature redundancies. Results obtained for displacements of  $d = \{1, 2, 5\}$  pixels were computed and analysed separately.

Ultimately, 2D texture maps were computed on each slice individually. To this end, a pixel-wise calculation of the above-mentioned GLCM-based texture features was achieved within a circular neighbourhood with a radius empirically set to 6 pixels (figure 2).

First and second order texture features, as well as the 2D texture maps, were calculated using an in-house python software based on the ITK library (20,21).

### ***Statistical analysis***

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) and categorical variables were expressed as percentages.

Texture parameters at each distance level were correlated with event-free survival time. Univariate analyses using the Cox proportional hazards model were performed on each texture features as a continuous variable for all filter values. To dichotomize variable we identified the best "optimal" cut-off at which the good and poor survival patient groups were optimally separated (lowest p value from the Log-rank test which assessed the difference between the Kaplan-Meier curves) for each feature(22). These cut-off values for each texture feature were used as threshold levels to dichotomize patients for Kaplan-Meier survival analysis, and comparisons between groups were performed by using the log-rank test. Significant univariate prognostic factors were adjusted for clinically important confounders such as age, sex and tumor grade with the multivariate Cox proportional hazards model. Confidence interval of hazard ratio and corresponding P value were calculated by using bootstrap methods (sample=1000). We computed the Harrell's C index to assess discrimination of the predictive model (a Harrell's C index of 0.5 indicates no predictive discrimination and a Harrell's C index of 1.0 indicates perfect separation of patients). Multivariate analysis including several texture parameters was not performed due to collinearity between factors. Statistical analysis was performed using STATA 13 (STATAcorp®).

## ***Results***

### ***Patient's characteristics***

The baseline characteristics of the 28 patients (Flow-chart: figure 1) with histologically confirmed ASCC are listed in Table 1. Patients were mostly women (78%) without HIV infection (3.5%). Sixty percents of these were stage  $\geq$ T3 and 71.4% were node positive. Fourteen (50%) patients were treated by platin-5FU, 10 (35.8%) by mitomycine-5FU and 4 (14.2%) by 5FU monotherapy.

### ***Patient Outcomes***

Mean follow-up was 58 (95% CI: 51-66) months. Eight events occurred during follow-up (8 tumors progression led to 6 specific deaths). The mean time to recurrence was 6.8 months (95%CI: 4-10). The 5-years events-free survival was 71%.

Six patients died during follow-up, all after recurrence. Two patients experienced local recurrences, 3 patients only distant recurrences and 3 patients both local and distant recurrences. Details about events and outcomes are summarized in table 2.

Considering clinic-biological data, only male sex was significantly associated with event occurrence (table 4). The 5-years event free survival were 33% for men versus 82% for women (P=0.026) (table 3). Age, T- or N- stage or tumor grade was not significantly associated with event occurrence in our population receiving CRT as primary treatment (table 4).

### ***Association between Texture Analysis and event-free survival***

At univariate analysis by using the Cox proportional hazards model (Table 4), skewness (HR=0.434, 95% CI=0.12-0.924], P =0.03), cluster shade d1 (HR=0.851, 95%CI=0.618-0.946], P=0.025), cluster prominence d1 (HR=0.986, 95%CI=0.962-0.995], P=0.034), cluster prominence d2 (HR=0.981, 95%CI=0.949-0.994], P=0.031), and cluster prominence d5 (HR=0.973, 95%CI=0.931-0.994], P=0.031) as continuous variables were found to be significant prognostic factors.

After adjusting for age, sex and tumor grade in multivariate analysis only skewness and cluster shade d1 remained significantly associated with event occurrence: skewness (HR=0.131, 95%CI=0-0.447, P=0.005); cluster shade d1 (HR=0.601, 95%CI=0-0.861, P=0.027). The Harell C-index of the adjusted model was: 0.846, 95%CI=0.697-0.993, P<0.001 including skewness and 0.851, 95%CI=0.708-0.994, P<0.001 including cluster shade d1.

Dichotomized skewness, cluster shade (all distance), cluster prominence d1 and entropy F5 were associated with event-free survival (table 5). Lower skewness (53% vs. 93%, P=0.019), cluster shade d1 (56% vs. 92%, P=0.009) and cluster prominence d1 (53% vs. 92%, P=0.034) were associated with impaired event-free survival (table 5). Higher entropy d5 of 3.365 or greater was also a poor prognostic factor (58 vs. 100%, p=0.03) (table 5).

### ***Discussion***

At present, there are few pre-CRT predictive factors for event occurrence. Similarly to the randomized trial of the European Organisation for Research and Treatment of

Cancer (EORTC) we found that T stage, length of tumor, and circumferential extent of tumor were not significantly associated with local control or survival (4). Our population is homogeneous and mainly composed of patients with tumor  $\geq T3$  with lymph node invasion which could explain the absence of association between T- or N-staging and event occurrence. Like several other studies(4,6) we found that male gender was associated with worst outcome(4,6). Currently there is not pre-CRT imaging predictive factor of event occurrence. The predictive value of pre-CRT PET/CT is still debated (5,23,24), but complete response on post-CRT PET/CT seems to be strongly associated with good outcome(3,25). Despite of the good accuracy of MRI to assess local tumor extension, none of these findings provide a better prognosis factor than clinical staging.

Our results illustrated the potential usefulness of MR-texture analysis before CRT as a predictive factor of outcome for ASSC. Indeed we found that pre-CRT tumor skewness and cluster shade d1 were independent factors of event occurrence, with good predictive performance (Harell c-index  $>0.8$ ) even after adjusting on confounding factor (age, tumor grade and sex).

Ahmed et al(9) studied MR-texture parameters as predictive factor of chemotherapy response in breast cancer and found that low tumor cluster shade was associated with more lymph node invasion and poorer prognosis. Song et al(10) found that non-small lung cancer with low cluster prominence had more than two times risk of tumor progression under tyrosine kinase inhibitor therapy. Similarly Coroller et al(11) found that lower cluster prominence was associated with higher distant metastasis in lung adenocarcinoma. Like several previous studies(11,13,15), we found that higher tumor entropy was associated with poorer outcome. Indeed higher entropy reveals tumor heterogeneity, which is associated with higher malignancy and aggressiveness(26,27) .

Nketiah et al found that entropy (assessed on T2W) was associated with higher Gleason grade in prostate cancer(28). Tumor heterogeneity could also reflect foci of necrosis due to insufficient tumor vascularization, what is known to be associated with CRT lower sensibility(29,30). Indeed, necrosis is associated with low “in-tumor” chemotherapy delivery and hypoxia with low radiation sensitivity. Moreover tumor heterogeneity is also correlated with tumor glucose metabolism assessed by PET-CT(31). Currently, guidelines recommend using the same radiation dose for all patients whatever the tumor grade. However as MR texture features seemed to be able to identify patients with higher risk of recurrence, it could be useful to adapt CRT protocol. Indeed, high-risk patients could benefit from a higher radiation dose. Muirhead et al(32) study suggests that in early stage tumors, a dose reduction from 50 Gy to 45 Gy reduces the 2 year local control from 98% to 95%; in late stage tumors, a dose escalation from 50 Gy to 55 Gy improves the 2 year local control rate from approximately 50% to 80%. An other approach to improve the local tumor control without increasing normal tissue exposure is to take advantage of intra-tumor heterogeneity, involving application of a dose prescription based on biological characteristics of the tumor(33), so-called “dose painting”. MR texture analysis allows us to compute tumor heterogeneity maps (with any selected features) (figure 2). Theses maps could be registered with planning-dose CT-Scan to defined biological targeted volumes for radiotherapy and to perform dose painting(34,35) that consists in integrated boost radiation dose in the less sensitive tumor area (see figure 2). Obviously additional studies are needed to assess the usefulness of MR texture features in dose-painting strategies.

Our study has several limitations. We assessed event occurrence including both local and distant recurrences. Due to the limited number of events in our cohort we could not perform analysis by dividing patients into only local or distant recurrence. Further

studies are required to find factors specifically associated with local or distant recurrences because the therapeutic changes will be different. Indeed, patients at high risk of local recurrence may benefit from a higher radiation dose while patients at high risk of distant recurrence may benefit more from chemotherapy. We did not assess inter-operator reproducibility for textural analysis. However as we performed 3D segmentation of the entire tumor volume, variability should not be significantly at odds with studies using only few 2D ROI. It is a single center retrospective study without additional external validation of the model we found. Finally, we had a small sample with only few events, however to minimize the risk of over-fitting we used bootstrap methods to compute confidence interval and P value. Our results are also concordant with other studies assessing other tumor type texture features as prognostic factors of event or overall survival.

In conclusion, ASCC MR texture analysis provides prognostic factors of event occurrence and requires additional studies to assess its potential in “individual dose” strategy for ASCC chemoradiation therapy.

## Tables

**Table 1: Clinical data (N=28)**

<b>Variables</b>	
<b>Age</b>	62 (13)
<b>Male sex</b>	6 (21)
<b>HIV positive</b>	1 (3.6)
<b>Maximum tumor length</b>	48 (17)
<b>T-stage:</b>	
-T1	1 (3.6)
-T2	10 (35.7)
-T3	7 (25)
-T4	10 (35.7)
<b>N-Stage:</b>	
-N0	8 (28.6)
-N1	11 (39.3)
-N2	2 (7)
-N3	7 (25)
<b>Circumferential tumor extant:</b>	
<1/3	4 (14)
1/3-2/3	10 (36)
>2/3	14 (50)
<b>Tumor stage:</b>	
1-2	7 (25)
3-4	21 (75)

T- and N-stage were determined by MRI.

**Table 2: details about events and outcomes**

<b>Delay from the end of CRT</b>	<b>Site of recurrence</b>	<b>Diagnosis</b>	<b>Treatment</b>	<b>Evolution - Death</b>
<b>6 months</b>	local, inguinal lymph nodes	PET-CT and biopsy	APR, lymph node excision, chemotherapy	New distant metastasis and specific death at 3 years follow-up
<b>1 year</b>	local	PET-CT and biopsy	APR	Complete responder and still alive
<b>6 months</b>	liver, lung, retroperitoneal lymph nodes	PET-CT and biopsy	liver surgery and CRT (lymph nodes)	New distant metastasis and specific death at 3.5 years follow-up
<b>6 months</b>	Lung and liver	PET-CT and Biopsy	palliative chemotherapy	Specific death at 10 months follow-up
<b>6 months</b>	retroperitoneal lymph nodes	PET-CT	CRT	New liver metastasis and specific death at 2 years follow-up
<b>6 months</b>	local	Clinical examination -MRI – and biopsy	APR	Local and retroperitoneal recurrence with specific death at 15 months follow-up
<b>2 months</b>	Partial responder and inguinal lymph nodes invasion	clinical examination and MRI	Lost-to follow-up	Lost-to follow-up
<b>8 months</b>	Local and lung	PET-CT	palliative chemotherapy	Specific death at 7 months follow-up

Abbreviations: CRT=chemoradiotherapy; APR=abdominoperineal resection

**Table 3: Clinical and imaging data and impact on event free survival**

<b>Variables</b>	<b>Description</b>	<b>Threshold value</b>	<b>Number of patients above and below threshold value</b>		<b>5-years event free survival</b>	<b>P value (log-rank)</b>
<b>Age</b>	60 (42-88)	>65	Yes	11	81%	0.664
			no	17	65%	
<b>Genre: -Male -Female</b>		Male	Yes	6	33%	<b>0.026</b>
			no	22	82%	
<b>Tumor size</b>	49 (5-100)	50	≤	15	73%	0.697
			5>	13	69%	
<b>T-stage</b>		≥T3	yes	17	71%	0.684
			no	11	73%	
<b>N-stage</b>		N0	Yes	8	87%	0.493
			no	20	65%	
<b>Tumor grade</b>		≥3	Yes	21	86%	0.395
			No	7	67%	
<b>T2Wr</b>	4.38 (2-10)	3.655	≤	10	90%	0.11
			>	18	61%	
<b>Circumferential tumor extant</b>		>2/3	≤	14	79%	0.294
			>	14	64%	

**Table 4: Results of Univariate Analysis for event-free-survival with Cox Proportional Hazards Model using clinical variable and texture parameters (as continuous variable)**

Texture parameter	HR	95%CI	P value
Age	0.982	0.927-1.040	0.543
Male sex	<b>5.226</b>	<b>1.309-21.2</b>	<b>0.019</b>
Tumor size>5cm	1.315	0.328-5.269	0.698
T-stage T4 (vsT1-2-3)	2.140	0.533-8.581	0.283
N-stage N+ (vs N0)	2.966	0.364-24.2	0.309
TNM grade 3-4 (vs1-2)	2.413	0.297-19.6	0.410
Circumferential tumor extant>2/3	1.873	0.417-8.418	0.413
Mean	4.155	0-1E09	0.791
Std	0	0-5E14	0.320
Entropy	1.217	0.123-12	0.867
Skewness	<b>0.434</b>	<b>0.12-0.924</b>	<b>0.03</b>
Kurtosis	0.877	0.582-1.025	0.180
Interval	0.381	0-75	0.642
Cluster shade d1	<b>0.851</b>	<b>0.618-0.946</b>	<b>0.025</b>
Cluster shade d2	0.814	0.455-0.968	0.055
Cluster shade d5	0.793	0.470-0.993	0.077
Cluster prominence d1	<b>0.986</b>	<b>0.962-995</b>	<b>0.034</b>
Cluster prominence d2	<b>0.981</b>	<b>0.949-0.994</b>	<b>0.031</b>
Cluster prominence d5	<b>0.973</b>	<b>0.931-994</b>	<b>0.031</b>
Energy d1	0.011	0-6.835	0.188
Energy d2	0.017	0-59	0.239
Energy d5	0.005	0-27	0.175
Homogeneity d1	1.268	0-2697	0.952
Homogeneity d2	4.107	0-22E3	0.596
Homogeneity d5	3.234	0-5E3	0.613
Entropy d1	1.053	0.290-2.844	0.887
Entropy d2	0.993	0.381-2.59	0.982
Entropy d5	1.181	0.461-3.026	0.583

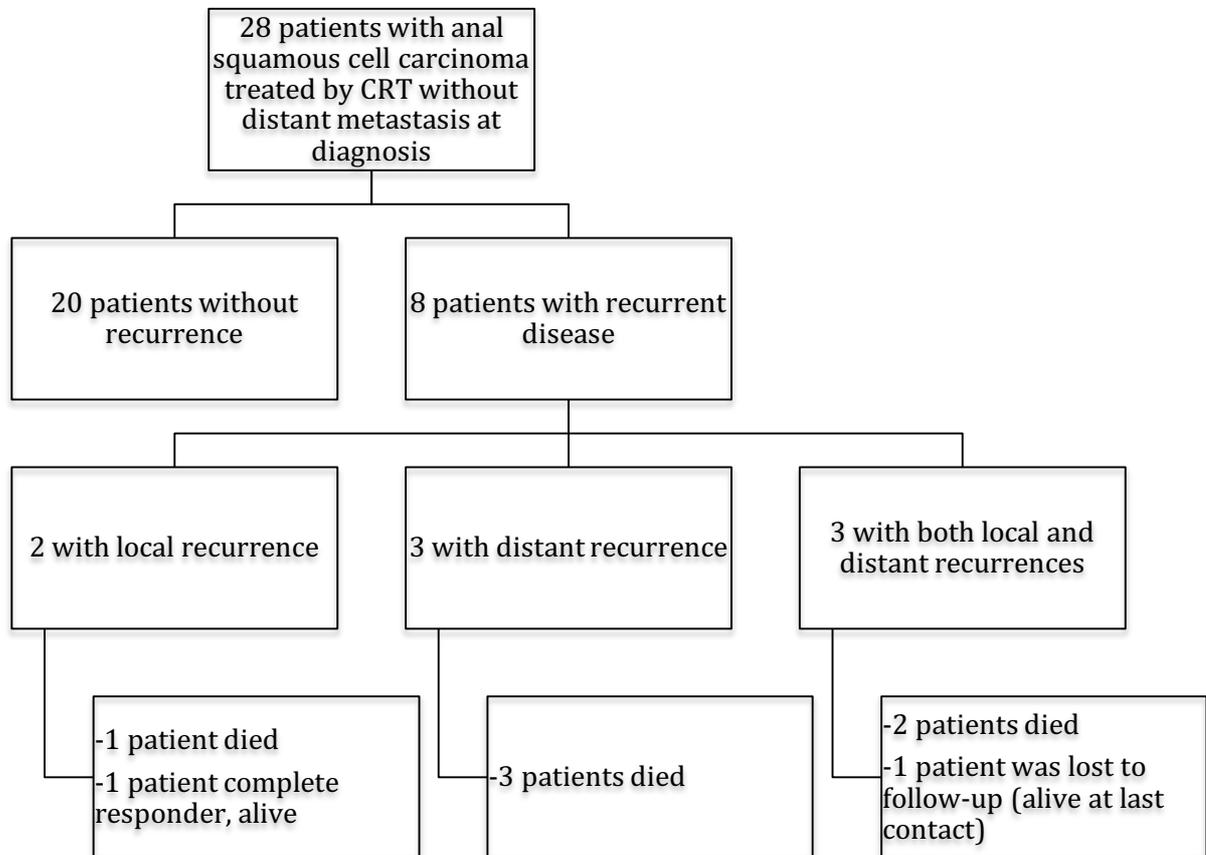
Second order texture parameters were computed from co-occurrence matrix of 1, 2 and 5 pixels

**Table 5: Results of Kaplan-Meier Analysis Using optimal cut-off as Threshold Level for Pre-CRT tumor texture parameters**

Texture parameter	Threshold value	Number of patients above and below threshold value		5-years event free survival	P value (log-rank)
<b>Mean</b>	0.182	≤	12	83%	0.25
		>	16	62.5%	
<b>Std</b>	0.036	≤	10	70%	0.69
		>	18	72%	
<b>Skewness</b>	0.588	≤	15	53%	<b>0.019</b>
		>	13	92.3%	
<b>Entropy</b>	1.419	>	17	63%	0.45
		≤	11	76%	
<b>Kurtosis</b>	1.972	≤	13	44%	0.057
		>	15	87%	
<b>Interval</b>	0.376	≤	15	67%	0.65
		>	13	77%	
<b>Cluster shade d1</b>	3.855	≤	17	53%	<b>0.0098</b>
		>	11	100%	
<b>Cluster shade d2</b>	2.198	≤	16	56%	<b>0.036</b>
		>	12	92%	
<b>Cluster shade d5</b>	1.594	≤	16	53%	<b>0.026</b>
		>	12	92%	
<b>Cluster prominence d1</b>	46.07	≤	15	53%	<b>0.034</b>
		>	13	92%	
<b>Cluster prominence d2</b>	30.85	≤	13	54%	0.083
		>	15	87%	
<b>Cluster prominence d5</b>	22.5	≤	17	59%	0.081
		>	11	90%	
<b>Energy d1</b>	0.166	≤	17	59%	0.061
		>	11	91%	
<b>Energy d2</b>	0.149	≤	18	61%	0.098
		>	10	90%	
<b>Energy d5</b>	0.192	≤	27	69%	0.087
		>	1	100%	
<b>Homogeneity d1</b>	0.746	≤	10	90%	0.12
		>	18	61%	
<b>Homogeneity d2</b>	0.679	≤	10	90%	0.12
		>	18	61%	
<b>Homogeneity d5</b>	0.639	≤	17	59%	0.087
		>	11	90%	
<b>Entropy d1</b>	3.134	≤	10	90%	0.098
		>	18	61%	
<b>Entropy d2</b>	3.318	≤	10	90%	0.098
		>	18	61%	
<b>Entropy d5</b>	3.365	≤	9	100%	<b>0.03</b>
		>	19	58%	

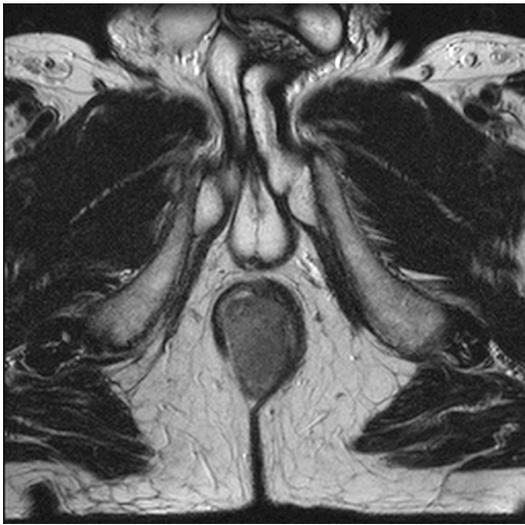
## Figures

Figure 1: Flow-chart

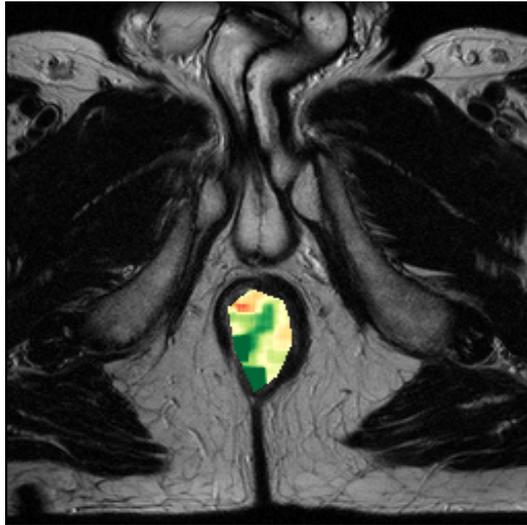


**Figure 2:** Correlation between tumor texture parameters and local recurrence diagnosed by PET-CT. Anal squamous cell carcinoma appearing as slightly high T2 signal(a). Tumor texture features maps showed intra-tumorous heterogeneity with a left tumor part suspected to be at higher risk of recurrence according to a low Cluster-Shade (d=1) (color scale: from red [-0.5] to green [0.5]) (b), low Cluster-Prominence (d=1) (color scale: from red [0] to green [3]) (c) and a high entropy (d=5) (color scale: from red [0] to green [2]) (d). Recurrence was confirmed on the left part of the tumor 6 months after the end of CRT as a high metabolic area (SUVmax=12.7) on PET-CT (e) (SUV color scale is from 2 to 7).

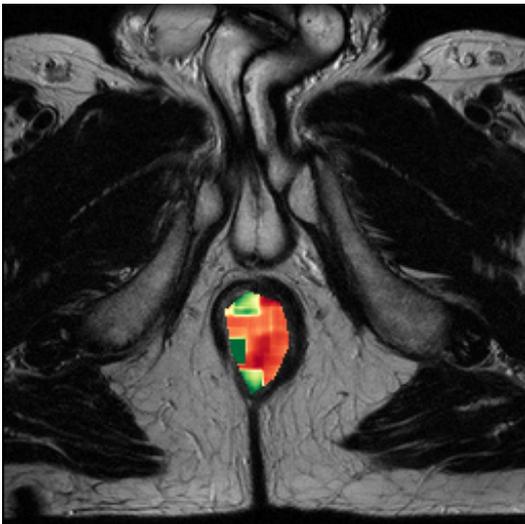
(a) Ax T2WI



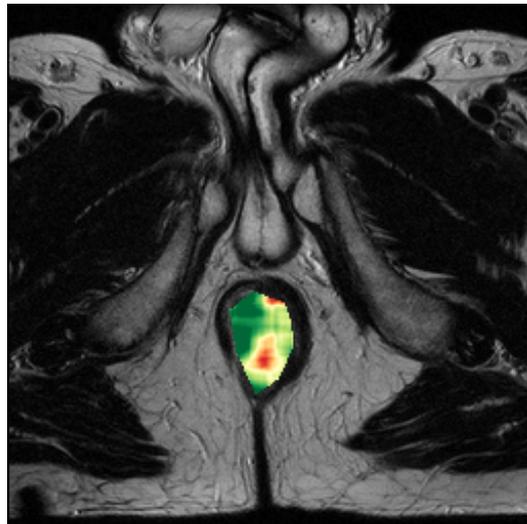
(b) Cluster Shade map



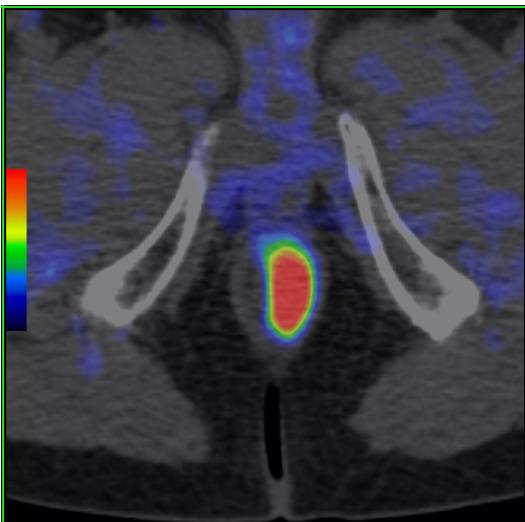
(c) Cluster Prominence map



(d) Entropy map



(e) PET-CT 18FDG



**Supplementary table 1: MRI protocol for imaging anal cancer (1,5T SIEMENS AVANTO)**

Sequences	Slice thickness (mm)	Spacing between slices (mm)	RT (ms)	ET (ms)	NA	FOV (mm)
<b>T2 BLADE TRA</b>	3	3,3	4640	118	1	250x250
<b>T2 BLADE COR</b>	3	3,3	4000	121	1	250x250
<b>T2 BLADE SAG</b>	3	3,3	4420	121	1	230x230
<b>T1 TSE FS TRA+DOTAREM 15mL</b>	3	3,3	621	9,3	3	270x270
<b>DIFF TRA (b50, b400, b800)</b>	5	5	3700	74	5	300x400

Abbreviations:

ET: Echo time

FOV: Field of view

FS: Fat saturation

NA: Number of averages

RT: Repetition time

TSE: Turbo Spin Echo

T2W transverse plane sequences were perpendicular to long axis of anal canal

T2W coronal plane sequences were parallel to long axis of anal canal

All transverse plane sequences were covering anal canal and inguinal, iliac and meso rectal lymph nodes

## ***Bibliography***

1. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet Lond Engl.* 19 oct 1996;348(9034):1049-54.
2. Goh V, Gollub FK, Liaw J, Wellsted D, Przybytniak I, Padhani AR, et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2010;78(3):715-21.
3. Houard C, Pinaquy J-B, Henriques DE Figueiredo B, Mesguich C, Cazeau A-L, Allard J-B, et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in post-treatment evaluation of anal carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 9 mars 2017;
4. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1997;15(5):2040-9.
5. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(suppl\_3):iii10-20.

6. Myerson RJ, Kong F, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Picus J, et al. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. oct 2001;61(1):15-22.
7. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2012;30(35):4344-51.
8. Kochhar R, Renehan AG, Mullan D, Chakrabarty B, Saunders MP, Carrington BM. The assessment of local response using magnetic resonance imaging at 3- and 6-month post chemoradiotherapy in patients with anal cancer. *Eur Radiol*. févr 2017;27(2):607-17.
9. Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI*. juill 2013;38(1):89-101.
10. Song J, Dong D, Huang Y, Zang Y, Liu Z, Tian J. Association between tumor heterogeneity and progression-free survival in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations undergoing tyrosine kinase inhibitors therapy. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2016. p. 1268-71.
11. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Rios Velazquez E, Leijenaar RTH, Hermann G, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2015;114(3):345-50.

12. Yip C, Landau D, Kozarski R, Ganeshan B, Thomas R, Michaelidou A, et al. Primary esophageal cancer: heterogeneity as potential prognostic biomarker in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. janv 2014;270(1):141-8.
13. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A, Miles KA. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*. oct 2011;261(1):165-71.
14. De Cecco CN, Ganeshan B, Ciolina M, Rengo M, Meinel FG, Musio D, et al. Texture analysis as imaging biomarker of tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3-T magnetic resonance. *Invest Radiol*. avr 2015;50(4):239-45.
15. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology*. janv 2013;266(1):177-84.
16. Hocquelet A, Denis de Senneville B, Frulio N, Salut C, Bouzgarrou M, Papadopoulos P, et al. Magnetic resonance texture parameters are associated with ablation efficiency in MR-guided high-intensity focussed ultrasound treatment of uterine fibroids. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 28 oct 2016;1-8.
17. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. nov 1973;SMC-3(6):610-21.
18. Connors R, Trivedi M, Harlow C. Segmentation of a high-resolution urban scene using texture operators. *Comput Vis Graph Image Process*. mars 1984;25(3):273-310.

19. Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, Yu DS, Yoshida EJ, Curran WJ, et al. Ultrasound GLCM texture analysis of radiation-induced parotid-gland injury in head-and-neck cancer radiotherapy: An in vivo study of late toxicity. *Med Phys.* 1 sept 2012;39(9):5732-9.
20. Insight Journal - Computing Textural Feature Maps for N-Dimensional images [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <http://insight-journal.org/browse/publication/985>
21. Yoo TS, Ackerman MJ, Lorensen WE, Schroeder W, Chalana V, Aylward S, et al. Engineering and algorithm design for an image processing API: A technical report on ITK - The Insight Toolkit. In 2002 [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://utah.pure.elsevier.com/en/publications/engineering-and-algorithm-design-for-an-image-processing-api-a-te>
22. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PloS One.* 2012;7(12):e51862.
23. Gauthé M, Richard-Molard M, Fayard J, Alberini J-L, Cacheux W, Lièvre A. Prognostic impact of tumour burden assessed by metabolic tumour volume on FDG PET/CT in anal canal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2017;44(1):63-70.
24. Mohammadkhani Shali S, Schmitt V, Behrendt FF, Winz OH, Heinzl A, Mottaghy FM, et al. Metabolic tumour volume of anal carcinoma on (18)FDG PET/CT before combined radiochemotherapy is the only independent determinant of recurrence free survival. *Eur J Radiol.* août 2016;85(8):1390-4.
25. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2008;71(1):180-6.

26. Cui C, Cai H, Liu L, Li L, Tian H, Li L. Quantitative analysis and prediction of regional lymph node status in rectal cancer based on computed tomography imaging. *Eur Radiol.* nov 2011;21(11):2318-25.
27. Ganeshan B, Abaleke S, Young RCD, Chatwin CR, Miles KA. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 6 juill 2010;10:137-43.
28. Nketiah G, Elschot M, Kim E, Teruel JR, Scheenen TW, Bathen TF, et al. T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results. *Eur Radiol.* 14 déc 2016;
29. Höckel null, Schlenger null, Mitze null, Schäffer null, Vaupel null. Hypoxia and Radiation Response in Human Tumors. *Semin Radiat Oncol.* janv 1996;6(1):3-9.
30. Grimes DR, Warren DR, Warren S. Hypoxia imaging and radiotherapy: bridging the resolution gap. *Br J Radiol.* 25 mai 2017;20160939.
31. Ganeshan B, Skogen K, Pressney I, Coutroubis D, Miles K. Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival. *Clin Radiol.* févr 2012;67(2):157-64.
32. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* août 2015;116(2):192-6.
33. Hall EJ. Dose-painting by numbers: a feasible approach? *Lancet Oncol.* févr 2005;6(2):66.

34. Differding S, Sterpin E, Hermand N, Vanstraelen B, Nuyts S, de Patoul N, et al. Radiation dose escalation based on FDG-PET driven dose painting by numbers in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a dosimetric comparison between TomoTherapy-HA and RapidArc. *Radiat Oncol Lond Engl*. 23 mars 2017;12(1):59.
35. Lelandais B, Ruan S, Dencœux T, Vera P, Gardin I. Fusion of multi-tracer PET images for dose painting. *Med Image Anal*. oct 2014;18(7):1247-59.

## DISCUSSION DES RESULTATS

Les éléments pronostiques avant RCT dans le cadre du carcinome épidermoïde du canal anal sont limités.

Dans notre étude, le sexe masculin était le seul paramètre clinique associé à une évolution défavorable après traitement. Ces résultats sont concordants avec plusieurs travaux similaires, qui ont montré que cette variable était associée au mauvais pronostic(30,33,43,69). L'une des raisons avancées est la plus grande prévalence du VIH et des comorbidités qui lui sont associées dans la population masculine porteuse d'une néoplasie anale(70) et qui seraient responsables d'une moins bonne tolérance au traitement(71).

Notre travail n'a pas mis en évidence d'association significative entre la survenue d'un évènement et la taille de la tumeur, le stade T, et l'envahissement ganglionnaire.

Plusieurs grandes études(33,43,69,72) ont validé les paramètres en rapport avec le stade tumoral (taille de la tumeur et atteinte ganglionnaire), comme étant les principaux facteurs pronostiques pré-RCT dans la pathologie oncologique du canal anal(73).

Nos résultats peuvent s'expliquer par le caractère homogène de notre cohorte qui était composée en majorité de patients avec une maladie localement avancée  $\geq T3$  (17/28 patients) et avec un envahissement ganglionnaire pelvien ou inguinal (20/28). Le caractère homogène de notre population constituée de plus de 70% de patients avec une tumeur localement avancée rendait plus difficile la mise en évidence d'une différence de survie avec les individus présentant une tumeur localement moins avancée.

Les éléments pronostiques en imagerie dans le cadre du bilan initial du cancer du canal anal sont également limités.

Plusieurs études sont contradictoires quant au rôle pronostique de la TEP-TDM au 18FDG. Selon Kidd et al.(14), des valeurs élevées de SUVmax seraient associées à la survie sans récurrence, mais ce résultat n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs(15-18). En revanche, plusieurs équipes(39,40,74,75) dont Houard et al.(39) à Bordeaux, ont montré que la réponse métabolique complète en TEP-TDM au 18FDG après RCT était fortement associée à une évolution favorable.

L'IRM pelvienne est performante pour apprécier l'extension locale(6,35,37,76). Ses performances pour l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire régional sont peu étudiées, son interprétation doit rester prudente(6).

Ainsi, seuls les facteurs pronostiques en rapport avec le stade tumoral(77), qui ne sont pas propres à l'IRM, sont appréciés par cette modalité d'imagerie.

L'impact de l'ensemble de ces éléments pronostiques sur la prise en charge thérapeutique est limité. Seules les petites tumeurs T1N0 bénéficient d'un traitement spécifique, purement local. Toutes les autres lésions, hors maladie métastatique, bénéficient de la même prise en charge par RCT concomitante, sans adaptation de la dose aux données cliniques et paracliniques et notamment aux données de l'IRM pré-thérapeutique(21).

Notre étude a montré le potentiel de l'analyse de texture en IRM pré-RCT comme outil prédictif de la survenue d'un événement après traitement.

Les paramètres de texture suivants : coefficient de dissymétrie (skewness en anglais) et bloc de nuance d1 (cluster shade d1 en anglais) étaient des facteurs indépendants associés à la récurrence avec une bonne valeur prédictive (Indice C de Harrell>0.8). Ces paramètres restaient significativement associés à la récurrence même après ajustement sur les principaux facteurs confondants (âge, stade de la maladie et genre) en analyse multivariée.

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature dans d'autres types de cancer. Concernant le coefficient de dissymétrie, Weiss et al.(78), ont montré que cet attribut statistique était associé à la survie dans le cancer du poumon non à petites cellules en TDM et King et al(79) au pronostic dans les cancers ORL en IRM.

Concernant le paramètre bloc de nuance, Ahmed et al.(58) ont montré que cette variable était associée à l'envahissement ganglionnaire, et aux tumeurs « triple négatif », de moins bon pronostic dans le cancer du sein en IRM. Coroller et al.(57) ont montré que le paramètre bloc de nuances était associé au caractère métastatique de la maladie dans le cancer du poumon en TDM.

Notre étude a également montré que des valeurs élevées du paramètre de texture entropie (entropy en anglais) étaient associées à un moins bon pronostic. De la même façon, selon Yip et al.(60), le paramètre entropie en TDM post-thérapeutique serait prédictif de la survie dans le cancer œsophagien. Haider et al.(80), ont montré que des valeurs de l'entropie plus élevées en TDM étaient associées à l'altération de la survie dans le cancer rénal métastatique sous sunitinib.

Chacun de ces paramètres traduit une forme de l'hétérogénéité de l'image(65).

Le paramètre coefficient de dissymétrie est un attribut statistique de premier ordre obtenu à partir de l'analyse de l'histogramme. Il correspond à l'asymétrie de la distribution des niveaux de gris dans l'image(81). Un coefficient positif indique une distribution de l'intensité des pixels décalée à gauche de la moyenne.

Un coefficient négatif indique une distribution de l'intensité des pixels décalée à droite de la moyenne.

Un coefficient nul indique une distribution de l'intensité des pixels symétrique de part et d'autre de la moyenne.

Le paramètre bloc de nuances est un paramètre de deuxième ordre obtenu à partir de la matrice de cooccurrence. Il est une mesure de l'asymétrie de la matrice(82). Il traduit la perception visuelle de l'uniformité de l'image. Ce paramètre analyse la présence de pics à distance de la médiane dans la matrice.

Des valeurs élevées du paramètre bloc de nuances correspondent à une image présentant une large échelle de gris mais avec peu de niveaux de gris différents et donc avec une forte représentation de chaque niveau.

Des valeurs basses du paramètre bloc de nuances correspondent à une image avec beaucoup de niveaux de gris différents mais avec une faible représentation de chaque niveau.

Le signe négatif ou positif du paramètre bloc de nuances permet de distinguer un pattern sombre d'un pattern clair respectivement.

Le paramètre entropie calculé sur la matrice de cooccurrence est un paramètre de deuxième ordre(83). Il est une mesure du caractère aléatoire de la répartition des

niveaux de gris dans l'image. Il est assimilé au désordre qui augmente pour des valeurs d'entropie élevées.

Les paramètres de l'analyse de texture sont le reflet de la structure et de l'organisation des tissus desquels ils sont extraits. Plusieurs mécanismes, liés au caractère agressif de la tumeur, seraient à l'origine de l'hétérogénéité de l'image radiologique : dédifférenciation, invasion lymphatique, invasion vasculaire, néoangiogénèse, ischémie, nécrose(65).

De cette façon, plusieurs auteurs ont montré que l'analyse de texture était corrélée aux caractéristiques anatomopathologiques, physiopathologiques, métaboliques et biologiques des tissus. Nketiah et al(84) ont montré que les paramètres de texture étaient corrélés au score de Gleason dans le cancer de la prostate en IRM. L'augmentation de l'entropie était associée à un score de Gleason plus élevé. Liu et al.(85) ont montré que les paramètres de texture en TDM dans le cancer gastrique étaient bien corrélés au stade histologique. Des valeurs basses de l'entropie étaient associées aux tumeurs sans envahissement vasculaire.

Les mécanismes physiopathologiques qui induisent plus d'hétérogénéité intra tumorale sont par ailleurs reconnus comme étant associés à une moins bonne sensibilité à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

En effet, l'hypoxie tissulaire intra-tumorale est un facteur bien décrit de diminution de la sensibilité aux rayons(86–88).

La présence de foyers de nécrose intra tumoraux diminuerait également la disponibilité des molécules de chimiothérapie par insuffisance de vascularisation(89).

Ces données nous permettent d'aborder les perspectives de l'analyse de la texture sur la prise en charge des cancers du canal anal. Nos résultats montrent que l'analyse de la texture tumorale en IRM a le potentiel pour s'intégrer dans le bilan initial des néoplasies du canal anal par sa capacité à identifier les patients à risque d'évolution défavorable. L'identification de ces patients pourrait ainsi permettre de modifier l'attitude thérapeutique.

Les recommandations actuelles concernant la radiothérapie prévoient de délivrer la même dose chez tous les patients tous stades confondus(5,21). Ce principe de « la même dose pour tous » pourrait ainsi évoluer vers une prise en charge individualisée. Le principe serait de limiter le « sur-traitement » des patients les moins à risque avec pour objectif de réduire la morbidité liée au traitement et d'éviter le « sous-traitement » des patients les plus à risque. Muirhead et al(90) a ouvert la voie à un traitement individualisé en montrant que la réduction de la dose de 50 à 45 Gy réduisait le contrôle à 2 ans de 98% à 95% pour les tumeurs de faible grade et que l'augmentation de la dose de 50 à 55Gy était associée à une amélioration du contrôle local de la maladie de 50% à 80% pour les tumeurs de haut grade.

Ces résultats permettent également d'aborder le concept du « dose painting » dans le cadre du cancer du canal anal. Le « dose painting » consiste à moduler la dose délivrée au sein même de la tumeur selon les caractéristiques biologiques des tissus. Un contingent tumoral avec un plus haut grade de malignité pourrait bénéficier d'une dose supérieure à un contingent de plus bas grade. Par sa capacité à identifier cette variabilité biologique au sein d'une même tumeur, l'analyse de texture pourrait guider cette approche. Il est ainsi possible de réaliser une cartographie de la tumeur pour chaque paramètre de texture.

La figure 2 de l'article illustre en pratique le potentiel de la cartographie de la texture tumorale. La tumeur du canal anal apparaît en hypersignal T2 modéré. Les différentes cartes de texture montrent l'hétérogénéité intratumorale avec une composante latéralisée à gauche suspecte d'être plus à risque de récurrence selon notre étude avec des valeurs d'entropie élevées, de bloc de nuance d1 et de bloc de prédominance d1 basses. La récurrence locale diagnostiquée en TEP-TDM au 18FDG à 6 mois de la RCT est géographiquement bien corrélée aux cartes de texture.

La technique du « dose painting » pourrait permettre d'améliorer le contrôle local sans augmenter l'exposition des tissus sains, en limitant les complications radio-induites. Cette technique couplée à la TEP-TDM au 18FDG a déjà fait ses preuves dans certaines pathologies notamment en carcinologie ORL(91) et prostatique(92).

On pourrait également étendre ce principe à la surveillance post-thérapeutique dont l'organisation reste encore sujette à débat(93). Ainsi, les patients identifiés à risque de

récidive par l'analyse de texture pourraient bénéficier d'un suivi rapproché dont les modalités restent à être définie.

Ces différentes pistes nécessitent néanmoins des études complémentaires pour confirmer les performances de l'analyse de la texture tumorale en IRM dans le bilan pré-thérapeutique du cancer du canal anal et de son applicabilité en clinique.

### ***Limites de l'étude***

Notre travail présentait un certain nombre d'éléments limitants.

Ainsi, notre étude était menée sur une cohorte rétrospective, monocentrique, avec un faible effectif de 28 patients et un nombre d'événements encore plus restreint limité à 8 récurrences. L'utilisation d'une méthode de ré-échantillonnage permettait néanmoins de minimiser le risque d'erreur lié au faible nombre d'événements.

Il s'agissait de la première étude portant sur l'analyse de texture appliquée au cancer du canal anal. Notre modèle pronostique était ainsi limité par l'absence de cohorte de validation externe.

Le fait de n'appliquer l'analyse de texture qu'à la séquence T2WI (en coupe axiale perpendiculaire au canal anal) était également une décision restrictive. Mais le choix de cette séquence unique se justifiait par les éléments suivants :

-La multiplication des opérations sur différentes séquences IRM aurait davantage complexifié le modèle, diluant l'information, entraînant une augmentation du nombre de tests statistiques et donc du risque alpha (risque de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas).

-La séquence T2WI est une séquence de base, largement utilisée en routine clinique, dont l'acquisition est simple, rapide, et peu sensible aux artefacts. Elle offre un rapport signal sur bruit élevé, avec une bonne résolution spatiale et en contraste permettant une analyse précise des rapports entre la tumeur, l'appareil sphinctérien et les structures de voisinage.

La reproductibilité inter-opérateurs de l'analyse de texture n'a pas été évaluée. Dans notre étude, nous avons opté pour une segmentation 3D de l'ensemble du volume

tumoral, cette technique permettait théoriquement de limiter la variabilité inter-opérateur par rapport à une segmentation 2D (choix du niveau de coupe différent selon le radiologue avec une potentielle différence de texture selon la hauteur de coupe).

Concernant l'approche thérapeutique, les protocoles de chimiothérapie étaient variables selon les patients. Cette variabilité entraînait un biais méthodologique, avec une perte de l'homogénéité de notre population. Mais cette variabilité est un bon reflet de la pratique clinique : les protocoles de chimiothérapie, qui sont validés en RCP, sont adaptés au cas par cas selon les comorbidités individuelles et la tolérance au traitement et ne suivent jamais à la lettre les recommandations. Par ailleurs, concernant la radiothérapie, la dose délivrée était strictement identique chez tous les patients de la cohorte.

En raison du nombre limité de récurrences, nous n'avons pas différencié les récurrences locales des récurrences à distance. L'analyse en sous groupe aurait nécessité plus d'évènements. Des études complémentaires pour chaque sous groupe sont nécessaires afin de préciser les paramètres associés soit à la récurrence locale soit à la récurrence à distance. En effet, la prise en charge thérapeutique pourrait être différente selon la nature de la récurrence potentielle : intuitivement, les patients plus à risque de récurrence locale pourraient bénéficier d'une adaptation de la radiothérapie tandis que les patients plus à risque de récurrence métastatique pourraient bénéficier d'une adaptation du traitement systémique.

Enfin, les valeurs des pixels varient potentiellement entre les différents examens selon les paramètres d'acquisition. Pour contrôler ce facteur, nous avons normalisé la valeur des pixels pour l'analyse de texture. La généralisation de nos résultats doit néanmoins rester prudente.

# LA RADIOMIQUE

L'essentiel des travaux portant sur l'analyse de texture en imagerie médicale repose sur une méthodologie rétrospective dans le cadre d'études isolées. Ces études offrent ainsi un aperçu du potentiel de la technique. Mais, du fait de l'existence de biais majeurs notamment en lien avec un grand nombre de variables étudiées et des effectifs restreints, la généralisation des données est difficilement concevable. Les débouchés en pratique clinique sont ainsi contrariés à ce jour.

Ce travail sur l'analyse de texture s'insère dans le cadre plus général de la radiomique (radiomics en anglais)(94).

Le concept de radiomique est inspiré de celui de génomique (genomics en anglais) qui est une discipline qui s'intéresse au fonctionnement d'une entité organique (organisme, organe, cancer...) à l'échelle de son génome(95).

La radiomique reprend le concept émergent du « big data »(96), qui vise à analyser l'explosion quantitative de la donnée numérique par l'intermédiaire d'outils informatiques spécifiques. La maîtrise du « big data » permettrait d'avoir de l'influence dans de nombreux domaines (analyses tendanciennes, gestion des risques à l'échelle sociétale, prise de décision en entreprise...).

La radiomique est une approche mêlant ainsi radiologie et informatique.

Le principe de la radiomique repose sur l'extraction de grandes quantités de données quantitatives par l'exploitation directe des examens d'imagerie classiques (plusieurs centaines de paramètres par examen, appelés « traits d'imagerie »). Ces données sont très variées et comprennent des informations de texture, de taille, de forme, de signal... Ces traits d'imagerie seraient mis en relation avec des données d'ordre clinique, biologique, histologique, génétique, thérapeutique...(97)

En pratique, ces traits d'imagerie pourraient devenir des biomarqueurs influant sur la prise en charge, comme outils de sélection pour une thérapeutique individualisée ou comme facteurs pronostiques.

La faisabilité de la radiomique se heurte à de nombreuses difficultés :

-La nécessité de standardisation de l'acquisition des données qui est l'une des principales difficultés liées à cette approche. Chaque patient est différent de par sa morphologie, sa position dans la machine. Pour un même constructeur, chaque génération de machine est différente. Les protocoles d'acquisition sont variables selon les services, selon la configuration de la machine. Les techniques de reconstruction diffèrent. Les technologies sont variables selon les constructeurs.

L'ensemble de ces paramètres entre en jeu dans la difficulté à standardiser les examens et donc à généraliser les résultats.

-La nécessité de créer des algorithmes spécifiques pour la segmentation des images et l'extraction des données(98). Ces algorithmes nécessitent d'être autonomes et d'assurer une bonne reproductibilité : pour une même image, l'algorithme doit présenter des résultats identiques.

-La nécessité de compiler un grand nombre de données et d'effectuer un grand nombre d'opérations, qui soulève le problème du stockage des données, et de la puissance de calcul nécessaire.

La radiomique repose donc sur la construction continue, active, d'une grande base de données, qui intégrerait des informations d'origine diverse : radiologique, clinique, moléculaire... et afin d'en extraire des éléments orientant la prise en charge et le pronostic.

Les perspectives de cette approche globale, qui inclut l'analyse de texture, sont importantes pour renforcer la place de l'imagerie médicale dans la prise en charge oncologique, avec cependant d'importantes difficultés liées à sa mise en place.

# CONCLUSION

L'analyse de la texture tumorale dans le cadre de l'IRM pré-thérapeutique du carcinome épidermoïde du canal anal est un potentiel biomarqueur prédictif de la survenue d'un événement après RCT.

Cet outil, par sa capacité à identifier les individus à risque de récurrence, pourrait impacter la prise en charge thérapeutique en permettant de guider une approche individualisée avec une adaptation de la RCT (exemple du « dose painting »). Les enjeux étant d'optimiser le contrôle de la maladie et de réduire les effets indésirables liés au traitement. Le suivi post-thérapeutique pourrait également bénéficier de cette approche avec la mise en place d'une surveillance rapprochée chez les patients à risque.

## REFERENCES

1. Grabar S, Costagliola D, Bouvier A-M. Epidemiology of the anal cancer [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/45851>
2. Épidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers#toc-donn-es-globales>
3. Histology of anal cancer [Internet]. [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: <http://oncolex.org/Anus/Bakgrunn/Histologi>
4. Les fondamentaux de la pathologie digestive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive>
5. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 1 juin 2014;111(3):330-9.
6. Kochhar R, Plumb AA, Carrington BM, Saunders M. Imaging of Anal Carcinoma. *Am J Roentgenol*. 1 sept 2012;199(3):W335-44.
7. Otto SD, Lee L, Buhr HJ, Frericks B, Höcht S, Kroesen AJ. Staging anal cancer: prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. juill 2009;13(7):1292-8.
8. Raghunathan G, Morteale KJ. Magnetic resonance imaging of anorectal neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2009;7(4):379-88.
9. Ciombor KK, Ernst RD, Brown G. Diagnosis and Diagnostic Imaging of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. janv 2017;26(1):45-55.
10. Kim JH, Beets GL, Kim M-J, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 1 oct 2004;52(1):78-83.
11. TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 11 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/tncd>

12. Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. oct 2015;22(11):3574-81.
13. Krenqli M, Milia ME, Turri L, Mones E, Bassi MC, Cannillo B, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 6 févr 2010;5:10.
14. Kidd EA, Dehdashti F, Siegel BA, Grigsby PW. Anal cancer maximum F-18 fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography is correlated with prognosis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juin 2010;95(3):288-91.
15. Bazan JG, Koong AC, Kapp DS, Quon A, Graves EE, Loo BW, et al. Metabolic tumor volume predicts disease progression and survival in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 2013;54(1):27-32.
16. Deantonio L, Milia ME, Cena T, Sacchetti G, Perotti C, Brambilla M, et al. Anal cancer FDG-PET standard uptake value: correlation with tumor characteristics, treatment response and survival. *Radiol Med (Torino)*. janv 2016;121(1):54-9.
17. Mohammadkhani Shali S, Schmitt V, Behrendt FF, Winz OH, Heinzl A, Mottaghy FM, et al. Metabolic tumour volume of anal carcinoma on (18)FDG PET/CT before combined radiochemotherapy is the only independent determinant of recurrence free survival. *Eur J Radiol*. août 2016;85(8):1390-4.
18. Gauthé M, Richard-Molard M, Fayard J, Alberini J-L, Cacheux W, Lièvre A. Prognostic impact of tumour burden assessed by metabolic tumour volume on FDG PET/CT in anal canal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2017;44(1):63-70.
19. Mistrangelo M, Lesca A. PET-CT in Anal Cancer: Indications and Limits. 2013 [cité 31 août 2017]; Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/positron-emission-tomography-recent-developments-in-instrumentation-research-and-clinical-oncological-practice/pet-ct-in-anal-cancer-indications-and-limits>
20. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, Sadeghi R, Ayati N, Giovanella L. Diagnostic performance of positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose in detecting locoregional nodal involvement in patients with anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:196068.

21. Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, Borg C, Francois E, Goere D, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. août 2017;49(8):831-40.
22. M G, Vj B, R B, L P, G R, T H, et al. Anal carcinoma: prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*. mars 2001;33(3):231-6.
23. Peiffert D. Recommandations pour la prise en charge des cancers du canal anal. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2015;19(6-7):416-20.
24. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, Göglér H, Ullrich R, Herrmann R, et al. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology*. 2003;65(1):14-22.
25. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2001;50(3):675-80.
26. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 mai 2013;86(1):27-33.
27. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, McDonald A, Gollins S, James R, et al. « Mind the gap »--the impact of variations in the duration of the treatment gap and overall treatment time in the first UK Anal Cancer Trial (ACT I). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2011;81(5):1488-94.
28. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard J-P, Lemanski C, François E, Giovannini M, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2012;30(16):1941-8.
29. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet Lond Engl*. 19 oct 1996;348(9034):1049-54.

30. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1997;15(5):2040-9.
31. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. sept 1996;14(9):2527-39.
32. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 30 mars 2010;102(7):1123-8.
33. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2012;30(35):4344-51.
34. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2×2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 1 mai 2013;14(6):516-24.
35. Gourtsoyianni S, Goh V. MRI of anal cancer: assessing response to definitive chemoradiotherapy. *Abdom Imaging*. févr 2014;39(1):2-17.
36. Glynne-Jones R, James R, Meadows H, Begum R, Cunningham D, Northover J, et al. Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: Results of ACT II. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [cité 6 nov 2016];30(suppl; abstr 4004). Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/98280-114>

37. Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ, Wilson R, Carrington BM. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clin Radiol.* oct 2005;60(10):1111-9.
38. Robinson P, Carrington BM, Swindell R, Shanks JH, O'dwyer ST. Recurrent or residual pelvic bowel cancer: accuracy of MRI local extent before salvage surgery. *Clin Radiol.* juin 2002;57(6):514-22.
39. Houard C, Pinaquy J-B, Henriques DE Figueiredo B, Mesguich C, Cazeau A-L, Allard J-B, et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in post-treatment evaluation of anal carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 9 mars 2017;
40. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2008;71(1):180-6.
41. Vercellino L, Montravers F, de Parades V, Huchet V, Kerrou K, Bauer P, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* févr 2011;26(2):201-10.
42. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA.* 23 avr 2008;299(16):1914-21.
43. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer.* 1 sept 2010;116(17):4007-13.
44. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results experience, 1973–2000. *Cancer.* 15 juill 2004;101(2):281-8.
45. Salati SA, Al Kadi A. Anal cancer – a review. *Int J Health Sci.* juin 2012;6(2):206-30.
46. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 15 mai 1983;51(10):1826-9.

47. Hu K, Minsky BD, Cohen AM, Kelsen DP, Guillem JG, Paty PP, et al. 30 Gy may be an adequate dose in patients with anal cancer treated with excisional biopsy followed by combined-modality therapy. *J Surg Oncol*. 1 févr 1999;70(2):71-7.
48. Hatfield P, Cooper R, Sebag-Montefiore D. Involved-field, low-dose chemoradiotherapy for early-stage anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2008;70(2):419-24.
49. Analyse de textures en traitement d'images - Free - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=Analyse+de+textures+en+traitement+d'images+-+Free&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=TFOMWYmdAuP-8AeX2aKAAw](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=Analyse+de+textures+en+traitement+d'images+-+Free&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=TFOMWYmdAuP-8AeX2aKAAw)
50. Texture (traitement des images). In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Texture\\_\(traitement\\_des\\_images\)&oldid=137089556](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Texture_(traitement_des_images)&oldid=137089556)
51. <http://haralick.org/journals/TexturalFeatures.pdf> - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://haralick.org/journals/TexturalFeatures.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=tjiMWbqUDOP-8AeX2aKAAw](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://haralick.org/journals/TexturalFeatures.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=tjiMWbqUDOP-8AeX2aKAAw)
52. [http://benjlaiel.hebergratuit.net/texture\\_rapport.pdf](http://benjlaiel.hebergratuit.net/texture_rapport.pdf) - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://benjlaiel.hebergratuit.net/texture\\_rapport.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=3lOMWaGSH-P-8AeX2aKAAw](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://benjlaiel.hebergratuit.net/texture_rapport.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=3lOMWaGSH-P-8AeX2aKAAw)
53. [http://lagis-vi.univ-lille1.fr/~lm/CTD/masteria/\(2\)introduction\\_traitement\\_images\\_application\\_au\\_controle\\_qualite.pdf](http://lagis-vi.univ-lille1.fr/~lm/CTD/masteria/(2)introduction_traitement_images_application_au_controle_qualite.pdf) - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://lagis-vi.univ-lille1.fr/~lm/CTD/masteria/\(2\)introduction\\_traitement\\_images\\_application\\_au\\_controle\\_qualite.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=4VWMWYT\\_KsWT8QfBhoHABQ](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://lagis-vi.univ-lille1.fr/~lm/CTD/masteria/(2)introduction_traitement_images_application_au_controle_qualite.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=4VWMWYT_KsWT8QfBhoHABQ)

54. <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01152599/document> - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01152599/document&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=YVaMWZyLJsWT8QfBhoHABQ](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01152599/document&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=YVaMWZyLJsWT8QfBhoHABQ)
55. [http://laris.univ-angers.fr/\\_resources/logo/MASTERSzpiegaEmmanuel.pdf](http://laris.univ-angers.fr/_resources/logo/MASTERSzpiegaEmmanuel.pdf) - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://laris.univ-angers.fr/\\_resources/logo/MASTERSzpiegaEmmanuel.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=GleMWc\\_QMMWT8QfBhoHABQ](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=http://laris.univ-angers.fr/_resources/logo/MASTERSzpiegaEmmanuel.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=GleMWc_QMMWT8QfBhoHABQ)
56. Jiangdian Song null, Di Dong null, Yanqi Huang null, Yali Zang null, Zaiyi Liu null, Jie Tian null. Association between tumor heterogeneity and progression-free survival in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations undergoing tyrosine kinase inhibitors therapy. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* août 2016;2016:1268-71.
57. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Rios Velazquez E, Leijenaar RTH, Hermann G, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mars 2015;114(3):345-50.
58. Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI.* juill 2013;38(1):89-101.
59. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A, Miles KA. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology.* oct 2011;261(1):165-71.
60. Yip C, Landau D, Kozarski R, Ganeshan B, Thomas R, Michaelidou A, et al. Primary esophageal cancer: heterogeneity as potential prognostic biomarker in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* janv 2014;270(1):141-8.
61. De Cecco CN, Ganeshan B, Ciolina M, Rengo M, Meinel FG, Musio D, et al. Texture analysis as imaging biomarker of tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3-T magnetic resonance. *Invest Radiol.* avr 2015;50(4):239-45.

62. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology*. janv 2013;266(1):177-84.
63. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. 24 oct 2012;3(6):573-89.
64. Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method: what do the measurements mean? *Cancer Imaging*. 23 sept 2013;13(3):400-6.
65. Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. *Br J Cancer*. 9 déc 2014;111(12):2205-13.
66. analyse multi-echelle des textures - Laurent Risser - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=analyse+multi-echelle+des+textures+-+Laurent+Risser&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=hsmMWeK5K-fUXsf7h8gJ](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=analyse+multi-echelle+des+textures+-+Laurent+Risser&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=hsmMWeK5K-fUXsf7h8gJ)
67. Contribution à l'analyse de textures de radiographies osseuses pour ... - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=Contribution+%C3%A0+l'analyse+de+textures+de+radiographies+osseuses+pour+...&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=ZsqMWbmAB-fUXsf7h8gJ](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=Contribution+%C3%A0+l'analyse+de+textures+de+radiographies+osseuses+pour+...&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=ZsqMWbmAB-fUXsf7h8gJ)
68. Analyse de textures en traitement d'images - Free - Recherche Google [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=Analyse+de+textures+en+traitement+d'images+-+Free&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=TFOMWYmdAuP-8AeX2aKAAw](https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=Analyse+de+textures+en+traitement+d'images+-+Free&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=TFOMWYmdAuP-8AeX2aKAAw)
69. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum*. avr 2009;52(4):624-31.
70. Quéro L, Duval X, Abramowitz L. [Anal cancer in HIV patients]. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2014;101(11):1034-9.

71. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener M-O, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2008;26(15):2550-7.
72. Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2007;68(3):794-800.
73. Das P, Crane CH, Eng C, Ajani JA. Prognostic Factors for Squamous Cell Cancer of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res GCR*. 2008;2(1):10-4.
74. Day FL, Link E, Ngan S, Leong T, Moodie K, Lynch C, et al. FDG-PET metabolic response predicts outcomes in anal cancer managed with chemoradiotherapy. *Br J Cancer*. 9 août 2011;105(4):498-504.
75. Goldman KE, White EC, Rao AR, Kaptein JS, Lien WW. Posttreatment FDG-PET-CT response is predictive of tumor progression and survival in anal carcinoma. *Pract Radiat Oncol*. oct 2016;6(5):e149-54.
76. Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'neill B, Tait D, Husband JE, Brown G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol*. 1 févr 2008;81(962):91-8.
77. Jederán É, Lóvey J, Szentirmai Z, Hitre E, Léránt G, Horváth K, et al. The role of MRI in the assessment of the local status of anal carcinomas and in their management. *Pathol Oncol Res POR*. juill 2015;21(3):571-9.
78. Weiss GJ, Ganeshan B, Miles KA, Campbell DH, Cheung PY, Frank S, et al. Noninvasive Image Texture Analysis Differentiates K-ras Mutation from Pan-Wildtype NSCLC and Is Prognostic. *PLoS ONE* [Internet]. 2 juill 2014 [cité 15 juill 2017];9(7). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079229/>
79. King AD, Chow K-K, Yu K-H, Mo FKF, Yeung DKW, Yuan J, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging for the prediction of treatment response. *Radiology*. févr 2013;266(2):531-8.
80. Haider MA, Vosough A, Khalvati F, Kiss A, Ganeshan B, Bjarnason GA. CT texture analysis: a potential tool for prediction of survival in patients with metastatic clear cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 23 janv 2017;17(1):4.

81. Statistical Texture Classification (Biomedical Image Analysis) [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://what-when-how.com/biomedical-image-analysis/statistical-texture-classification-biomedical-image-analysis/>
82. Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, Yu DS, Yoshida EJ, Curran WJ, et al. Ultrasound GLCM texture analysis of radiation-induced parotid-gland injury in head-and-neck cancer radiotherapy: An in vivo study of late toxicity. *Med Phys*. sept 2012;39(9):5732-9.
83. Entropy of grayscale image - MATLAB entropy - MathWorks France [Internet]. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur: <https://fr.mathworks.com/help/images/ref/entropy.html>
84. Nketiah G, Elschot M, Kim E, Teruel JR, Scheenen TW, Bathen TF, et al. T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results. *Eur Radiol*. juill 2017;27(7):3050-9.
85. Liu S, Liu S, Ji C, Zheng H, Pan X, Zhang Y, et al. Application of CT texture analysis in predicting histopathological characteristics of gastric cancers. *Eur Radiol*. 22 juin 2017;
86. Grimes DR, Warren DR, Warren S. Hypoxia imaging and radiotherapy: bridging the resolution gap. *Br J Radiol*. 25 mai 2017;20160939.
87. Höckel null, Schlenger null, Mitze null, Schäffer null, Vaupel null. Hypoxia and Radiation Response in Human Tumors. *Semin Radiat Oncol*. janv 1996;6(1):3-9.
88. Bassler N, Toftegaard J, Lühr A, Sørensen BS, Scifoni E, Krämer M, et al. LET-painting increases tumour control probability in hypoxic tumours. *Acta Oncol Stockh Swed*. janv 2014;53(1):25-32.
89. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 25 juin 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
90. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 2015;116(2):192-6.
91. Liu F, Xi X-P, Wang H, Han Y-Q, Xiao F, Hu Y, et al. PET/CT-guided dose-painting versus CT-based intensity modulated radiation therapy in locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 13 janv 2017;12(1):15.
92. Uzan J, Nahum AE, Syndikus I. Prostate Dose-painting Radiotherapy and Radiobiological Guided Optimisation Enhances the Therapeutic Ratio. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. mars 2016;28(3):165-70.

93. Meillan N, Huguet F, Peiffert D. [Follow-up after radiotherapy of anal canal carcinoma]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* oct 2015;19(6-7):610-5.
94. Radiomics. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Radiomics&oldid=788232519>
95. Génomique. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A9nomique&oldid=138082189>
96. *<span lang=« en »>Big data</span>*. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 31 août 2017]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Big\\_data&oldid=140024248](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Big_data&oldid=140024248)
97. Bourgier C, Colinge J, Aillères N, Fenoglietto P, Brengues M, Pèlerin A, et al. [Radiomics: Definition and clinical development]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2015;19(6-7):532-7.
98. <https://www.fondation-arc.org/actualites/la-radiomique-entre-imagerie-et-big-data> - Recherche Google [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?dcr=0&source=hp&q=https%3A%2F%2Fwww.fondation-arc.org%2Factualites%2Fla-radiomique-entre-imagerie-et-big-data&oq=https%3A%2F%2Fwww.fondation-arc.org%2Factualites%2Fla-radiomique-entre-imagerie-et-big-data&gs\\_l=psy-ab.3...2142.2142.0.2680.1.1.0.0.0.121.121.0j1.1.0....0...1.2.64.psy-ab..0.0.0.134dofdQXe0](https://www.google.fr/search?dcr=0&source=hp&q=https%3A%2F%2Fwww.fondation-arc.org%2Factualites%2Fla-radiomique-entre-imagerie-et-big-data&oq=https%3A%2F%2Fwww.fondation-arc.org%2Factualites%2Fla-radiomique-entre-imagerie-et-big-data&gs_l=psy-ab.3...2142.2142.0.2680.1.1.0.0.0.121.121.0j1.1.0....0...1.2.64.psy-ab..0.0.0.134dofdQXe0)

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

**Pre-treatment magnetic resonance-based texture features as potential imaging biomarkers for predicting event free survival in anal cancer treated by chemoradiotherapy**

**Objective:** to assess usual MRI findings and tumor texture features on pre-CRT imaging as potential predictive factor of event-free survival (disease progression or death) after chemoradiotherapy(CRT) for anal squamous cell carcinoma (ASCC) without metastasis.

**Materials and Methods:** We retrospectively included 28 patients treated by CRT for pathological proven ASCC with a pre-CRT MRI. Texture analysis was performed in axial T2W images by delineating a 3D-region of interest around the entire tumor volume. First order analysis by quantification of the histogram was performed. Second order statistical texture features were derived from the calculation of the Gray Level Co-occurrence Matrix using a distance of 1 (d1), 2(d2) and 5(d5) pixels. Prognosis factor were assessed by cox regression and model's performance by Harell C-Index.

**Results:** Eight events occurred (8 tumors progression led to 6 specific deaths). After adjusting for age, sex and tumor grade, skewness (HR=0.131, 95%CI=0-0.447, P=0.005) and cluster shade d1 (HR=0.601, 95%CI=0-0.861, P=0.027) were associated with event occurrence. The corresponding Harell C-index were: 0.846, 95%CI=0.697-0.993, and 0.851, 95%CI=0.708-0.994.

**Conclusion:** ASCC MR texture analysis provides prognostic factors of event occurrence and requires additional studies to assess its potential in "individual dose" strategy for ASCC chemoradiation therapy.

**Carcinome épidermoïde du canal anal : l'analyse de la texture en IRM pré radio-chimiothérapie permet-elle de prédire la survenue d'un évènement après traitement ?**

**Objectif :** Evaluer le rôle prédictif sur la survie sans évènement (progression ou décès) des paramètres IRM classiques et de l'analyse de la texture en IRM pré radio-chimiothérapie dans le carcinome épidermoïde du canal anal non métastatique.

**Méthode :** Nous avons rétrospectivement inclus 28 patients traités par radio-chimiothérapie et avec une IRM pré-thérapeutique pour un carcinome épidermoïde du canal anal entre 2007 et 2015 au CHU de Bordeaux. L'analyse de la texture a été réalisée sur les séquences axiales pondérées en T2 après contournage d'une région d'intérêt 3D de l'ensemble du volume tumoral. Les paramètres de texture de 1<sup>er</sup> ordre ont été obtenus à partir de l'analyse de l'histogramme. Les paramètres de 2<sup>ème</sup> ordre ont été obtenus à partir de l'analyse de la matrice de cooccurrence des niveaux de gris avec des distances de 1 (d1), 2 (d2) et 5 (d5) pixels. Les modèles de régression de Cox et de performance de l'index C de Harell ont été utilisés afin d'évaluer les facteurs pronostiques.

**Résultats :** Au cours du suivi, huit évènements sont survenus, impliquant 6 décès spécifiques. Après ajustement sur l'âge, le sexe et le stade tumoral, les paramètres de texture coefficient de dissymétrie (HR=0.131, 95%CI=0-0.447, P=0.005) et bloc de nuance d1 (HR=0.601, 95%CI=0-0.861, P=0.027) étaient associés à la survenue d'un évènement. L'index C de Harell correspondant était 0.846, 95%CI=0.697-0.993, et 0.851, 95%CI=0.708-0.994 respectivement.

**Conclusion :** L'analyse de la texture en IRM avant traitement par radio-chimiothérapie dans le carcinome épidermoïde du canal anal fourni des informations pronostiques sur la survenue d'un évènement après traitement. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer son rôle potentiel pour une individualisation de la dose dans le cadre de la prise en charge par radio-chimiothérapie.

Thèse de doctorat en médecine

Spécialité : Imagerie médicale diagnostique et interventionnelle

Mots clés : Carcinome épidermoïde du canal anal, imagerie par résonance magnétique, analyse de texture, biomarqueur pronostique, radio-chimiothérapie

Keywords : Anal squamous cell carcinoma, magnetic resonance imaging, texture analysis, definitive chemoradiotherapy, imaging biomarkers

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux, 46 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex