



HAL
open science

Caractérisation des masses annexielles en IRM : apport de l'imagerie 3D dynamique injectée

Louise Gervais-André

► **To cite this version:**

Louise Gervais-André. Caractérisation des masses annexielles en IRM : apport de l'imagerie 3D dynamique injectée. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-03149565

HAL Id: dumas-03149565

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03149565v1>

Submitted on 23 Feb 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 224

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Caractérisation des masses annexielles en IRM :
apport de l'imagerie 3D dynamique injectée

Présentée et soutenue publiquement
le 11 octobre 2017

Par

Louise GERVAIS-ANDRÉ

Née le 13 juillet 1985 à Toulouse (31)

Dirigée par Mme Le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Marc Bazot, PU-PH Président

M. Le Professeur Émile Daraï, PU-PH

M. Le Professeur Nicolas Sellier, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Professeur Isabelle THOMASSIN-NAGARRA, pour m'avoir proposé ce travail et m'avoir encadrée tout au long de sa réalisation, avec dynamisme et disponibilité.

Au Professeur Marc BAZOT, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse et m'avoir fait découvrir, toujours avec un grand enthousiasme, cette magnifique spécialité qu'est l'imagerie de la femme.

Au Professeur Emile DARAI, pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Au Professeur Nicolas SELIER, pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse et avoir assisté avec bienveillance à mes premiers pas de radiologue.

A mes maîtres d'internat, pour m'avoir transmis leur savoir et leur passion : Dr Jocelyne Chopier, Dr Edith Kermarrec, Pr Vicky Goh, Pr Hervé Rousseau, Pr Philippe Otal, Dr Christophe Habas, Dr Charles Mellério, Pr Philippe Halimi, Pr Catherine Adamsbaum, Dr Danièle Pariente

A mes chefs de clinique, qui ont marqué mon internat : Benjamin Fedida, Selma Beldjord, Sebastian Tavolaro, Marion Jaffro, Laurie Corrège, Cindy Fayard, Audrey Lacan Melki

A mes amies de fac : Constance, Victoria, Inès et Marie

A mes amis d'école, toujours là pour me soutenir : Diane, Aurélie, Ben, JR, Johan, Jeannot, Pierrick, Sabine

A mes parents, Martine et Guy, pour leur soutien indéfectible tout au long de cette aventure

A mes frères et sœurs, de sang et de cœur, Edouard, Maud, Camille et Antoine

A Grégory, disponible de jour comme de nuit pour m'apporter son aide et son soutien précieux, qui a activement participé à l'élaboration de cette thèse

A mes deux petits anges, Etienne et Eléonore

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
ABREVIATIONS	5
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	6
1. INTRODUCTION	7
2. LES MASSES ANNEXIELLES	9
2.1. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	9
2.2. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE	9
2.3. HISTOPATHOLOGIE DU CANCER DE L'OVAIRE.....	10
2.3.1. Les tumeurs épithéliales	10
2.3.1.1. Tumeurs épithéliales séreuses.....	11
2.3.1.2. Tumeurs épithéliales mucineuses.....	14
2.3.1.3. Tumeurs épithéliales endométrioïdes	14
2.3.1.4. Autres tumeurs épithéliales.....	15
2.3.2. Les tumeurs germinales	15
2.3.2.1. Tumeurs tératomateuses.....	16
2.3.2.2. Tumeurs germinales non tératomateuses.....	17
2.3.3. Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma	17
2.3.3.1. Tumeurs stromales pures	18
2.3.3.2. Tumeurs ovariennes pures des cordons sexuels	18
2.3.3.3. Tumeurs mixtes des cordons sexuels et du stroma	20
2.3.4. Localisations secondaires ovariennes.....	20
3. PLACE DE L'IMAGERIE DANS LA CARACTERISATION DES MASSES ANNEXIELLES.....	21
3.1. LA PLACE DE L'ECHOGRAPHIE	21
3.2. LA PLACE DE L'IRM.....	22
3.2.1. IRM conventionnelle.....	22
3.2.2. IRM fonctionnelle	23
3.2.2.1. Perfusion.....	23
3.2.2.2. Diffusion.....	27
3.2.2.3. A _{DNEX} MR _{SCORING} System.....	28
4. OBJECTIFS DE CETTE THESE	30
DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE CLINIQUE.....	31
1. MATERIEL ET METHODES	32
1.1. POPULATION	32
1.2. PROTOCOLE D'ACQUISITION	35
1.3. ANALYSE DES IMAGES IRM	36
1.3.1. Analyse morphologique	36
1.3.2. Analyse fonctionnelle	36
1.4. GOLD STANDARD	38
1.5. ANALYSE STATISTIQUE	38
2. RESULTATS	39
2.1. ANALYSE DESCRIPTIVE.....	39
2.1.1. Caractéristiques morphologiques (Tableau 5).....	39

2.1.2.	Caractéristiques dynamiques.....	41
2.1.3.	$A_{\text{DNEXMR SCORE}}$	42
2.2.	ANALYSE SEMI QUANTITATIVE ET QUANTITATIVE DE LA DCE MR.....	44
2.2.1.	Comparaison lésions bénignes versus lésions invasives.....	44
2.2.2.	Comparaison lésions bénignes versus lésions frontières.....	45
2.2.3.	Comparaison lésions frontières versus lésions invasives.....	46
2.3.	VALEUR AJOUTEE DES PARAMETRES DE DCE-MR A L'$A_{\text{DNEXMR SCORE}}$.....	49
2.3.1.	$A_{\text{DNEXMR-SCORING}}$ 4 ou 5 sans portion solide.....	49
2.3.2.	$A_{\text{DNEXMR-SCORING}}$ 4 or 5 avec portion solide.....	49
3.	DISCUSSION.....	51
4.	CONCLUSION.....	55
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>		56

Abréviations

- AUC : (Area Under the Curve) aire sous la courbe
- DCE-MR : (Dynamic Contrast Enhancement Magnetic Resonance) IRM de perfusion dynamique
- FIGO : Fédération internationale des Gynécologues et Obstétricien
- IC 95% : intervalle de confiance à 95%
- ICC : Coefficient de corrélation intra classe
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- K_{ep} : constante de flux entre l'espace extravasculaire extracellulaire et le plasma
- K_{trans} : constante de transfert volumique du plasma sanguin vers l'espace extravasculaire extracellulaire
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OR : Odd Ratio
- ROI : (Region of Interest) Zone d'intérêt
- TE: Temps d'écho
- TR: Temps de Répétition
- TSE: Turbo Spin Echo
- PEAK : concentration maximale de produit de contraste
- PLR : (Positive Likelihood Ratio) rapport de vraisemblance positif
- ROC : (Receiver Operating Characteristic) fonction d'efficacité du récepteur
- SER : ratio de rehaussement
- V_e : volume de l'espace extravasculaire extracellulaire par unité de volume tissulaire
- V_p : volume de plasma sanguin par unité de volume tissulaire
- VPP : Valeur prédictive Positive
- WASHIN : pente ascendante initiale de la courbe
- WASHOUT : pente descendante après le pic

Première Partie :
Revue de la littérature

1. Introduction

La caractérisation préopératoire des masses annexielles est essentielle afin de définir la prise en charge adéquate. En effet, il s'agit d'éviter une chirurgie inutile ou trop invasive chez des patientes porteuses de masses bénignes et au contraire, de prévoir une chirurgie radicale, en centre expert, pour les patientes atteintes de pathologies invasives, car l'absence de résidu tumoral après chirurgie est un facteur pronostique majeur (Bristow et al. 2015) et la survie globale de ces patientes est meilleure lorsqu'elles sont prises en charge en centre spécialisé (Woo et al. 2012)

L'échographie est la technique d'imagerie de première intention dans l'exploration des masses annexielles ("Gynecologic Sonography. Report of the Ultrasonography Task Force. Council on Scientific Affairs, American Medical Association" 1991). Cependant, l'échographie présente certaines limites : sa précision diagnostique est opérateur dépendante (Yazbek et al. 2008) ; les conditions de réalisation de l'examen ne sont pas toujours optimales, notamment en cas d'obésité, de virginité ou de tumeur de grande taille ; certaines lésions restent indéterminées après échographie pelvienne, même réalisée par un expert.

L'IRM est alors la technique d'imagerie de référence pour une caractérisation plus précise des masses annexielles, nécessaire pour la prise en charge de la patiente (Bazot et al. 2006). Dans la littérature, la précision diagnostique de l'IRM pour distinguer une masse bénigne d'une masse maligne en cas de masse complexe varie de 83 à 93% (Hricak et al. 2000; Rieber et al. 2001; Sohaib et al. 2003) contre 63 à 92% pour l'échographie, avec une précision qui dépend principalement de l'opérateur (Rieber et al. 2001).

L'IRM fonctionnelle, comprenant les séquences de perfusion et de diffusion, a permis d'avoir accès à de nouveaux paramètres, en plus de ceux déjà décrits en IRM conventionnelle (Bernardin et al. 2012; Dilks et al. 2010; Takeuchi, Matsuzaki, and Nishitani 2010), rendant possible une meilleure caractérisation des masses annexielles. L'ajout de ces séquences permet à l'IRM d'atteindre une précision diagnostique de plus de 90% (Thomassin-Naggara et al. 2011).

Dans la pratique actuelle, l'IRM de perfusion est utilisée de manière descriptive ou semi-quantitative, à l'aide de courbes de rehaussement (Thomassin-Naggara, Daraï, et al. 2008), obtenues sur des acquisitions dynamiques à haute résolution spatiale (< 3 mm) et temporelle (< 3 s) passant par la portion solide de la masse et le myomètre, sur une épaisseur de 15 mm seulement, nécessitant la présence du radiologue au moment de l'acquisition pour définir le plan de coupe de cette acquisition avant toute injection de produit de contraste.

Nous avons souhaité évaluer les performances d'une nouvelle séquence 3D dynamique injectée, acquise à plus faible résolution temporelle, dans la caractérisation des masses annexielles complexes.

2. Les masses annexielles

2.1. Rappels anatomiques et physiologiques

L'ovaire a trois composantes histologiques principales : l'épithélium de surface, les follicules, contenant les cellules germinales, et le tissu stromal contenant les cordons sexuels. De ces trois composantes peuvent naître les tumeurs primitives ovariennes, dont le type et la fréquence dépendent de l'âge de la patiente.

Les annexes peuvent également être le siège de masses extrinsèques, comme les métastases.

2.2. Epidémiologie des cancers de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est le troisième cancer gynécologique le plus fréquent, derrière le cancer du sein et le cancer de l'endomètre. Il est découvert dans les trois quarts des cas à un stade avancé et est donc associé à une mortalité élevée. L'âge moyen au diagnostic en Europe du Nord est de 59 ans (Jessmon et al. 2017). La survie globale en France est de 81 à 83% à 1 an, et de 43 à 45% à 5 ans, quels que soient l'histologie et le stade (Jessmon et al. 2017). Les facteurs pronostiques principaux sont le type histologique, le stade initial (survie à 5 ans de 93% pour un stade I, 70% pour un stade II, 37% pour un stade III, 25% pour un stade IV) et la chirurgie de cytoréduction complète, avec absence de reliquat tumoral au terme de cette dernière.

La classification utilisée dans les cancers de l'ovaires est celle de la Fédération International des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO) révisée en 2013, basée sur les données peropératoires et histologiques. Elle permet de définir le pronostic et le traitement adéquat des tumeurs ovariennes frontières et invasives.

Le stade I correspond aux tumeurs limitées aux ovaires, le stade II à une tumeur intéressant un ou 2 ovaires avec extension pelvienne, ou une tumeur primitive péritonéale.

Le stade III correspond à une atteinte uni- ou bilatérale avec extension tumorale extra pelvienne confirmée en histologie ou cytologie et/ou métastases ganglionnaires rétropéritonéales.

Le stade IV décrit des métastases à distance, excluant les métastases péritonéales.

Chaque stade est divisé en 2 ou 3 sous-catégories, décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Classification FIGO révisée en 2013

Stade I : Tumeur limitée aux ovaires ou trompes	
Stade I A	Tumeur unilatérale, capsule intacte, pas de tumeur extériorisée en surface, liquide péritonéal (-)
Stade I B	Tumeur bilatérale, capsule intacte, pas de tumeur extériorisée en surface, liquide péritonéal (-)
Stade I C	Tumeur uni- ou bilatérale, avec irruption lors de la chirurgie (IC1) OU rupture capsulaire ou extériorisation à la surface (IC2) OU liquide péritonéal (+)
Stade II : Atteinte uni- ou bilatérale avec extension pelvienne ou tumeur primitive péritonéale	
Stade II A	Extension et/ou implants à l'utérus, et/ou trompes et/ou ovaires
Stade II B	Extension aux autres organes pelviens
Stade III : Atteinte uni- ou bilatérale ou tumeur primitive péritonéale avec extension péritonéale en dehors du pelvis et/ou métastases ganglionnaires rétropéritonéales	
Stade III A	Métastase(s) ganglionnaire(s) seule(s) (IIIA1) OU atteinte microscopique péritonéale (IIIA2) quel que soit le statu ganglionnaire
Stade III B	Implants péritonéaux ≤ 2 cm quel que soit le statut ganglionnaire
Stade III C	Implants péritonéaux > 2 cm (dont atteinte capsule foie ou rate) quel que soit le statut ganglionnaire
Stade IV : Métastase à distance	
Stade IV A	Liquide pleural (+)
Stade IV B	Métastase parenchymateuse intra-abdominale OU d'un organe extra-abdominal dont ganglion iliaque ou extra-abdominal, atteinte digestive transmurale, nodule ombilical.

2.3. Histopathologie du cancer de l'ovaire

Les tumeurs de l'ovaire sont très variées, mais la majorité de celles-ci peuvent être regroupées en trois grandes catégories, correspondant aux composantes histologiques principales de l'ovaire : les tumeurs épithéliales, les tumeurs germinales et les tumeurs des cordons sexuels et du stroma. L'OMS a publié une classification des tumeurs de l'ovaire, modifiée en 2014, les classant selon leur type histologique dominant.

2.3.1. Les tumeurs épithéliales

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes. Elles représentent environ deux tiers des tumeurs de l'ovaire et 90% des cancers ovariens (Bazot 2016). Elles surviennent habituellement chez des patientes âgées de 40 à 70 ans, sont uni- ou bilatérales, en général à prédominance kystique, avec possible composante tissulaire pouvant prendre la forme d'une végétation qui peut être endo- ou exokystique (caractéristique des tumeurs épithéliales), de cloisons ou d'une portion solide. Les tumeurs épithéliales se répartissent en cinq types cellulaires principaux : séreux (50-60%), mucineux (15-30%), endométrioïde (5%), cellules claires (3-5%), à cellules transitionnelles ou tumeur de Brenner (3%). Différentes composantes histologiques peuvent être retrouvées au sein d'une même tumeur. Il existe 3 degrés de malignité pour chacune des composantes histologiques (bénin, frontière ou malin), dont la

fréquence de survenue est très variable. Le pourcentage de carcinome en fonction du type histologique est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Pourcentage des tumeurs épithéliales et des carcinomes en fonction du type histologique

Type	% des tumeurs épithéliales	% des carcinomes
Séreux	50-60	50-70
Mucineux	15-30	5-7
Endométrioïde	5	10-15
Cellules claires	3-5	10
Brenner	3	<1
Autres	Séromucineuses (1%), indifférenciées, non classées	

2.3.1.1. Tumeurs épithéliales séreuses

Elles représentent environ 30% des tumeurs ovariennes primitives. Elles sont bénignes, frontières ou invasives dans respectivement dans respectivement 70%, 5 à 10% et 20 à 25% des cas (Bazot 2016). Elles sont caractérisées par un épithélium de type tubaire avec des cellules ciliées et sécrétoires. Des calcosphérites (calcifications) sont retrouvées dans la paroi ou les cloisons dans 30% des cas.

Le cystadénome séreux (figure 1) est, dans sa forme classique, une formation kystique uniloculaire de parois lisses, parfois multiloculaire avec des cloisons fines et régulières, de contenu liquidien pur. Il peut parfois présenter de petites végétations (30% des cas), en général endokystiques, composées de tissu conjonctif (cystadénome séreux papillaire bénin). Le cystadénofibrome est caractérisé par la présence d'une portion solide dure blanchâtre correspondant à une composante fibromateuse associée à des kystes de taille variée plus ou moins nombreux à revêtement épithélial.

Les tumeurs séreuses frontières (figure 2) sont des tumeurs à prédominance kystique avec de nombreuses végétations confluentes et ramifiées, endo- ou exokystiques, présentant en microscopie des atypies cytonucléaires plus nombreuses que les tumeurs bénignes, mais moins nombreuses que le carcinome séreux de bas grade. Ces tumeurs peuvent être associées à la présence d'implants péritonéaux (20 à 40% des cas) non invasifs (90%) ou invasifs (10%) ou d'une atteinte ganglionnaire.

Les cystadénocarcinomes séreux (figure 3) varient des formes à prédominance kystique ou mixte jusqu'à des formes solides pures (adénocarcinomes), rares. Elles présentent des

végétations et des portions solides avec d'éventuels remaniements hémorragiques ou nécrotiques.

Figure 1 : Aspect macroscopique d'un cystadénome séreux bénin. Les parois du kyste sont lisses.



Figure 2 : Aspect macroscopique d'un cystadénome séreux frontière avec ses multiples végétations endokystiques.

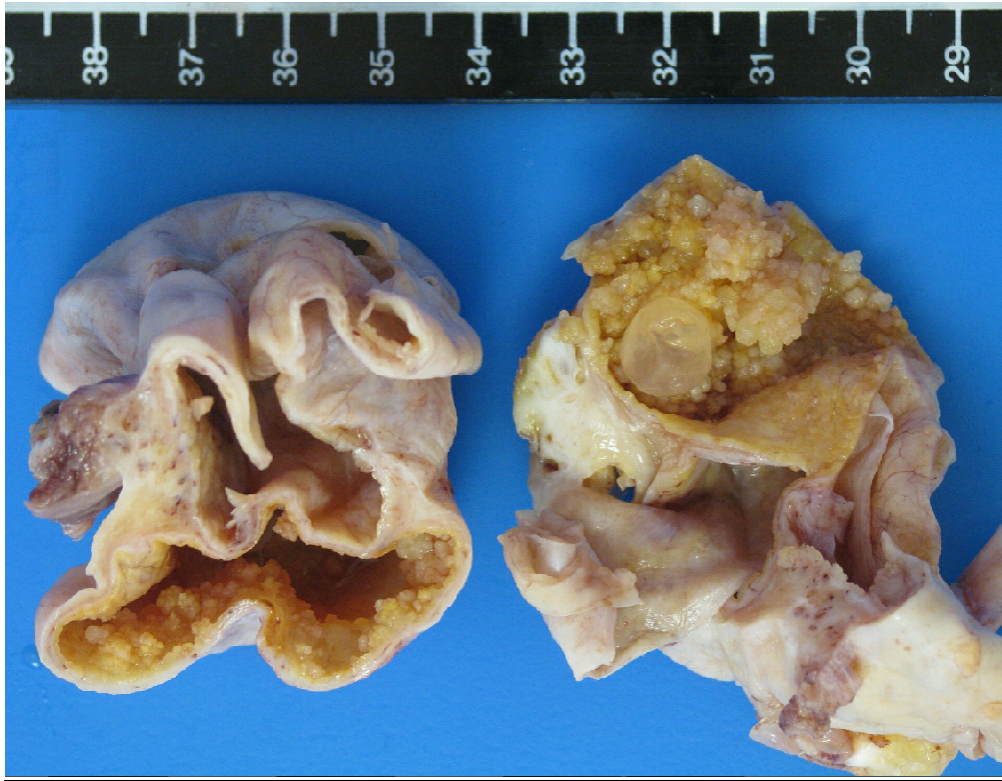
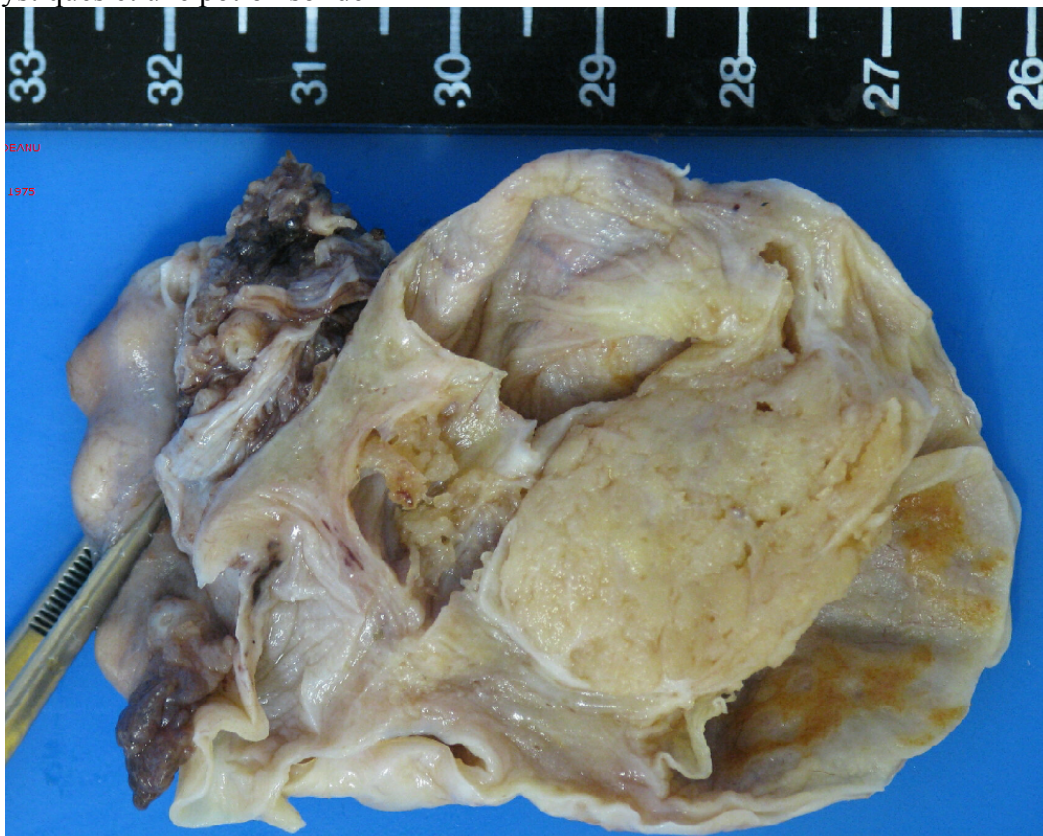


Figure 3 : Aspect macroscopique d'un cystadénocarcinome séreux avec des végétations endokystiques et une portion solide



2.3.1.2. Tumeurs épithéliales mucineuses

Elles sont caractérisées, selon la classification OMS 2014, par un épithélium mucineux de type intestinal, et leur fréquence n'a pas été réévaluée depuis la nouvelle définition. Plusieurs composantes, bénignes, frontières ou malignes (continuum lésionnel) peuvent être présentes au sein d'une même tumeur. Elles sont bénignes, frontières ou invasives dans respectivement 75%, 15% et 10% des cas (Bazot 2016). Certaines métastases ovariennes, en particulier en cas de cancer digestif, peuvent mimer l'aspect macroscopique et histologique des tumeurs ovariennes mucineuses primitives, et sont donc le principal diagnostic différentiel auquel il faut penser.

Les tumeurs mucineuses sont en général volumineuses (10 cm de moyenne pour les cystadénomes, 21,5 cm de moyenne pour les cystadénomes frontières, pouvant atteindre 50 cm), typiquement unilatérales (95%), bosselées, multiloculaires avec des cloisons fines, de contenu liquidien variable, kystique pur ou mucoïde. La présence de cloisons irrégulières ou de végétations doit faire suspecter une lésion frontière et la présence de portion solide une lésion maligne (frontière ou invasive).

2.3.1.3. Tumeurs épithéliales endométrioïdes

La nouvelle classification OMS 2014 intègre les kystes endométriosiques dans cette catégorie, ce qui devrait modifier la répartition des tumeurs épithéliales. Cependant, aucune donnée statistique n'est encore disponible (Bazot 2016). Les kystes endométriosiques, en général bilatéraux et multiples, présentent un épithélium endométrial sur une paroi plutôt irrégulière et un contenu kystique brun foncé « chocolat ». Les autres tumeurs bénignes endométrioïdes sont rares et les tumeurs endométrioïdes frontières sont exceptionnelles. Les carcinomes endométrioïdes (figure 4) représentent 10 à 15% des cancers de l'ovaire. Ce sont typiquement des tumeurs mixtes, à contenu hémorragique, avec des plages tissulaires friables. Ils sont associés dans 20 à 25% des cas à des cancers endométrioïdes de l'utérus et dans 15 à 42% à une endométriose ovarienne homolatérale ou ailleurs dans le pelvis (Bazot 2016).

Figure 4 : Aspect macroscopique d'un cystadénocarcinome endométrioïde une portion solide irrégulière



2.3.1.4. Autres tumeurs épithéliales

Le carcinome à cellules claires (6% de l'ensemble des tumeurs ovariennes) se développe sur une endométriose pré-existante dans 50 à 70% des cas (Bazot 2016). Un volumineux kyste d'allure endométriosique contenant des plages tissulaires pariétales (végétations et/ou portion solide) doit faire évoquer le diagnostic.

Les tumeurs de Brenner (1 à 2% des tumeurs ovariennes et environ 5% des tumeurs épithéliales bénignes), en général bénignes, sont typiquement solides, de petite taille, unilatérales (94% des cas) et contiennent des calcifications dans 50% des cas (Bazot 2016). Elles sont parfois associées à d'autres tumeurs ovariennes, en général mucineuses, ou, plus rarement, à un cystadénome séreux ou un kyste dermoïde.

2.3.2. Les tumeurs germinales

Représentant 20 à 25% des tumeurs ovariennes primitives, les tumeurs germinales dérivent des cellules germinales primitives de la gonade embryonnaire et peuvent être divisées en 2 grandes catégories : les tératomes (95% de tumeurs germinales, bénins ou malins) et les tumeurs germinales non tératomateuses (toujours malignes). Le tératome mature kystique est la tumeur germinale la plus fréquente.

2.3.2.1. Tumeurs tératomateuses

Le tératome mature kystique (figure 5) représente 20% des tumeurs ovariennes, 30% des tumeurs bénignes et 95% des tumeurs germinales (Bazot 2016). Classiquement, le tératome mature kystique présente une forme arrondie ou ovoïde, une taille inférieure à 10 cm dans 80% des cas, peut être uni- ou bilatéral, uni- ou multiloculaire avec présence d'une masse polypoïde intrakystique appelée protubérance de Rokitansky. Il est limité par un épithélium ressemblant à l'épiderme et contient toujours du tissu mature d'origine ectodermique (peau, tissu nerveux), mésodermique (graisse, os, cartilage, muscle) et souvent endodermique (tissu thyroïdien, intestinal). Il peut être associé à d'autres tumeurs germinales ou à une tumeur mucineuse. Il peut se compliquer de torsion annexielle dans 3,5 à 16,1% des cas (Peterson et al. 1955; Comerci et al. 1994), de rupture dans 1 à 4 % des cas ou de cancérisation dans 0,17 à 4,7% des cas, en cancer épidermoïde dans 80% des cas, à suspecter en cas d'augmentation de volume global, associée à une augmentation du volume de la protubérance de Rokitansky ou un épaississement pariétal focal (Bazot 2016).

Les autres types de tératomes sont beaucoup moins fréquents. Il s'agit principalement des tératomes monodermiques, avec en particulier le goître ovarien (composante thyroïdienne quasi exclusive dans sa forme pure, ou supérieure à 50% dans un tératome pluritissulaire dans sa forme impure), représentant 3% des tératomes ovariens, et des tératomes immatures, survenant dans les 2 premières décades, représentant 3% des tératomes ovariens, 20% des tumeurs germinales primitives malignes et 1% des cancers ovariens.

Figure 5 : Aspect macroscopique d'un tératome mature avec graisse, sébum et cheveux



2.3.2.2. Tumeurs germinales non tératomateuses

Ces tumeurs malignes sont rares (environ 5% des cancers ovariens), solides ou mixtes, unilatérales, en général volumineuses. Elles concernent l'enfant ou l'adulte jeune, et peuvent être associées à une augmentation de marqueurs sériques tumoraux (hCG, α -foetoprotéine, LDH), permettant d'orienter le diagnostic. On peut les diviser en 2 grands types histologiques : les dysgerminomes (la plus fréquente des tumeurs ovariennes germinales malignes) et les tumeurs non dysgerminomateuses : tumeurs du sac vitellin, carcinome embryonnaire et choriocarcinome.

2.3.3. Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma

Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma dérivent des cordons sexuels primitifs et du stroma de la gonade embryonnaire primitive et sont divisés en 3 sous-groupes par la classification OMS 2014 : les tumeurs stromales pures, les tumeurs pures des cordons sexuels, et les tumeurs mixtes des cordons sexuels et du stroma.

2.3.3.1. Tumeurs stromales pures

Il s'agit principalement de tumeurs bénignes : fibrome, thécome et tumeur stromale sclérosante.

Fibrome ovarien

Le fibrome ovarien est la tumeur des cordons sexuels et du stroma la plus fréquente (environ 50%) et représente 4 à 6% des tumeurs ovariennes primitives. Il est composé exclusivement ou majoritairement de fibroblastes fusiformes produisant du collagène. Il s'agit d'une tumeur solide, de taille variable (seuls les fibromes de plus de 1 cm sont considérés comme tumeur), de contours lisses souvent lobulés, ferme et blanchâtre à la coupe, d'aspect fasciculé. Il est unilatéral dans 92% des cas (Young 1993). Il peut présenter des remaniements de type œdémateux, kystique, myxoïde, hémorragique ou des calcifications. Dans 10% des cas, il est de type cellulaire, avec une densité cellulaire élevée et des atypies modérées et présente un risque de récurrence locale après exérèse.

Thécome ovarien

Le thécome ovarien est rare (moins de 1% des tumeurs ovariennes primitives), survenant dans 80% des cas après la ménopause, constituée de cellules riches en lipides ressemblant aux cellules de la thèque interne, avec une composante fibreuse plus ou moins importante (Bazot 2016). Son aspect est proche de celui du fibrome ovarien, à prédominance solide, d'aspect jaunâtre car riche en lipide. Il s'agit d'une tumeur sécrétant des œstrogènes, pouvant être associée à une hyperplasie ou un cancer de l'endomètre.

Tumeur stromale sclérosante

Il s'agit d'une tumeur rare de la femme jeune, en général unilatérale, solide, bien limitée, avec des remaniements œdémateux ou kystiques, présentant une hypervascularisation des territoires solides périphériques et au sein des cloisons avec de flux de basse résistivité.

2.3.3.2. Tumeurs ovariennes pures des cordons sexuels

Tumeur de la granulosa

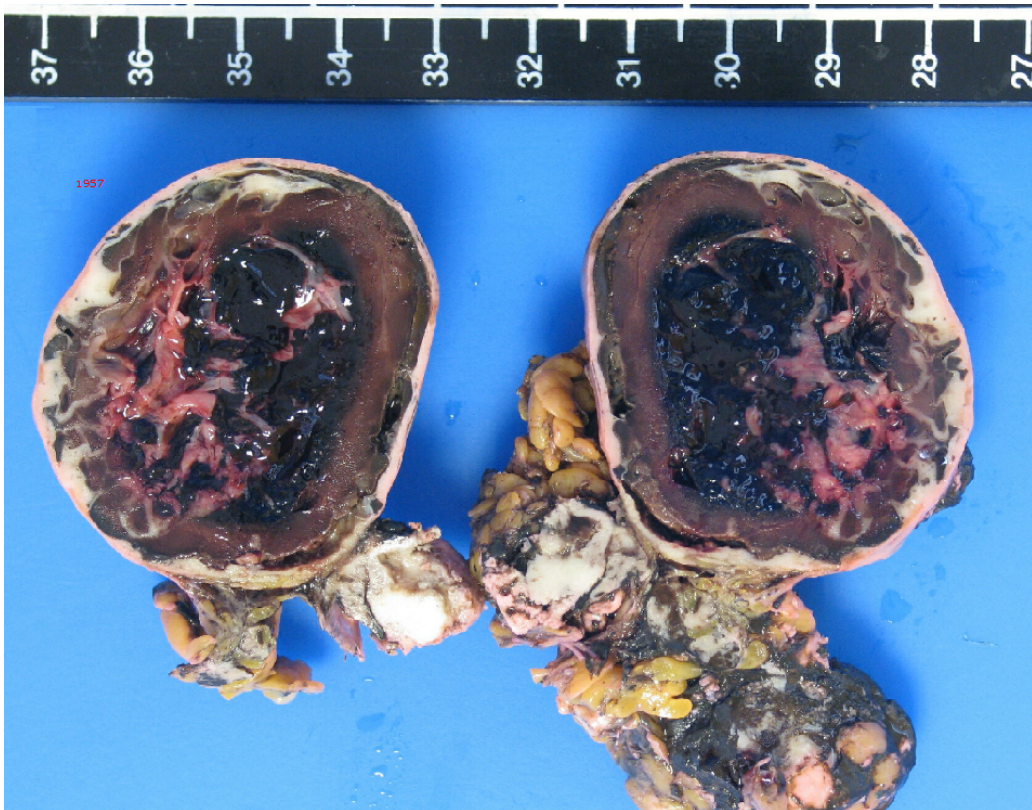
Les tumeurs de la granulosa (figure 6) sont des tumeurs à potentiel malin, composées de cellules de la granulosa, et de cellules thécales ou stromales ressemblant à des fibroblastes. Elles représentent 1,5% des tumeurs ovariennes primitives et 10% des tumeurs malignes. On en distingue 2 types : le type adulte, ou mature, dans 95% des cas, survenant en péri ou post ménopause et le type juvénile, dans 5% des cas, survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune (Prat 2004). Ces tumeurs sont hormonosécrétantes, sécrétant des œstrogènes dans la majorité des cas,

donnant lieu à des associations telles qu'hyperplasie endométriale ou cancer de l'endomètre, et plus rarement des androgènes chez la femme jeune, responsables d'une virilisation. Les marqueurs sériques sont l'inhibine A et les œstrogènes.

La tumeur de la granulosa est typiquement volumineuse (en moyenne 10-12 cm), unilatérale (>95%), à prédominance kystique, multiloculaire, mais pouvant aller jusqu'à une forme solide pure, avec des remaniements hémorragiques (en particulier sur les tumeurs volumineuses) (Prat 2004). Une rechute survient dans 10 à 15% des cas avec des métastases sont souvent tardives (après 5 ans, et jusqu'à 15-20 ans après le diagnostic initial).

La tumeur de Sertoli, sécrétant des androgènes, à prédominance solide, est exceptionnelle.

Figure 6 : Aspect macroscopique d'une localisation péritonéale de tumeur de la granulosa. La tumeur est à prédominance kystique, multiloculée, de contenu hémorragique.



2.3.3.3. Tumeurs mixtes des cordons sexuels et du stroma.

Tumeur de Sertoli-Leydig

Il s'agit également d'une tumeur à potentiel malin, composée de cellules de Sertoli et de cellules de Leydig en proportion variée et à différents degrés de différenciation. Elle représente moins de 0,5% des tumeurs ovariennes et concerne essentiellement la femme jeune. C'est une tumeur hormonosecrétante, sécrétant des androgènes, et les marqueurs sériques à suivre sont la Δ_4 -androstènedione et la testostérone. Elle est de forme solide pure à kystique multiloculaire, typiquement unilatérale. Elle peut récidiver dans les 5 ans suivant le diagnostic initial (Bazot 2016).

2.3.4. Localisations secondaires ovariennes

Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de localisations secondaires ovariennes, en particulier en cas de lésions pleines, bilatérales, multinodulaires, avec envahissement du hile ou extension extra ovarienne. Les métastases ovariennes représentent environ 6-7% des tumeurs ovariennes (Bazot 2016). Les primitifs les plus fréquents sont le sein dans 32 à 38% des cas, le tube digestif dans 28 à 35% des cas avec en particulier le côlon, l'estomac (tumeur de Krukenberg) et les tumeurs mucineuses (appendice, pancréas et voies biliaires), le tractus génital dans 16% des cas avec en particulier l'endomètre, et, plus rarement, le poumon, les mélanomes et lymphomes.

3. Place de l'imagerie dans la caractérisation des masses annexielles

Les masses annexielles sont courantes et sont la première cause de chirurgie pelvienne chez la femme.

La caractérisation préopératoire a pour but de prédire le risque de bénignité ou de malignité avant la prise en charge afin de déterminer la stratégie thérapeutique la mieux adaptée. En effet, en cas de tumeur non invasive, il s'agit, pour les femmes jeunes, de préserver la fertilité, en autorisant une intervention non radicale et en permettant une voie d'abord laparoscopique, et pour les femmes ménopausées d'éviter une intervention radicale lourde ayant une morbidité non négligeable. En revanche, en cas de suspicion de tumeur invasive, il s'agit de pouvoir adresser la patiente en centre expert pour une prise en charge chirurgicale initiale optimale. En effet, la résection la plus complète possible lors de la chirurgie initiale est l'un des facteurs pronostiques les plus importants dans les cancers ovariens.

L'imagerie préopératoire a donc un rôle important dans la prise de décision thérapeutique, permettant de déterminer quelles patientes peuvent être surveillées, quelles patientes doivent être opérées, quelle voie d'abord peut être mise en œuvre et quel type d'opération doit être exécutée (conservatrice possible, ou radicale).

3.1. La place de l'échographie

L'échographie endovaginale est l'examen de première intention pour la détection et la caractérisation des masses annexielles (Dodge et al. 2012). Cependant cette technique est très opérateur-dépendante, avec une capacité à discriminer les lésions malignes des lésions bénignes qui s'accroît nettement avec l'expérience de l'opérateur (Timmerman et al. 1999; Yazbek et al. 2008).

La fédération européenne des sociétés d'ultrasons en médecine et biologie a défini 3 degrés d'expertise (Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology 2006). La caractérisation optimale d'une masse pelvienne en échographie afin de prédire son caractère bénin ou malin est l'évaluation

de la masse par un échographiste de niveau 3, ou expert, dans le domaine gynécologique (c'est-à-dire un échographiste dont la principale activité est la pratique et l'enseignement de l'échographie pelvienne gynécologique) (Jeroen Kaijser, Vandecaveye, et al. 2014). Pour ces experts, l'échographie peut avoir jusqu'à 91% de sensibilité et 96% de spécificité pour définir la malignité. Cependant, 6 à 8 % des masses restent indéterminées (Valentin et al. 2011, 2006; Daemen et al. 2011), avec, même pour ces experts, une sensibilité comprise en 57 et 70% et une spécificité comprise entre 60 et 77% (J. Kaijser et al. 2014). Pour des examinateurs non experts, multiples modèles de règles diagnostiques ont été décrits afin de prédire la malignité d'une masse annexielle tels que les modèles LR2 et simple rules du IOTA (respectivement sensibilités 92 et 93% et spécificités 83 et 81%) (Jeroen Kaijser, Sayasneh, et al. 2014). Cependant, certaines masses restent tout de même indéterminées et ce type de score ne permet que de prédire la malignité ou non de la masse, sans donner le type de malignité (frontière ou invasive), point essentiel pour la prise en charge thérapeutique et le pronostic global.

Par ailleurs, l'échographie présente également des limites techniques en rapport avec la patiente, lorsque celle-ci est obèse ou vierge, ou avec la masse, notamment dans le cas de masse volumineuse (> 5cm), ou complexe (non uniloculaire ou anéchogène). La précision diagnostique de l'échographie est nettement diminuée dans ce dernier cas de figure (63%) (Rieber et al. 2001).

3.2. La place de l'IRM

En cas de limites techniques de l'échographie, de masse complexe ou indéterminée, la technique d'imagerie la plus pertinente pour la caractérisation de la masse est l'IRM (Kinkel et al. 2005), avec une précision diagnostique pour différencier une masse maligne d'une masse bénigne de 83 à 93% (Hricak et al. 2000; Sohaib et al. 2003; Rieber et al. 2001) contre 63% à 80% pour l'échographie (Rieber et al. 2001).

3.2.1. IRM conventionnelle

Les critères diagnostiques morphologiques classiques décrits sur l'IRM conventionnelle sont, pour ceux prédictifs de malignité, la bilatéralité, un diamètre supérieur à 4 cm, la prédominance solide, la présence de végétations et les signes associés comme la présence d'implants péritonéaux, d'ascite ou d'adénomégalies (Hricak et al. 2000; Sohaib et al. 2003; Rieber et al. 2001) et pour ceux prédictifs de bénignité, un hyposignal T2 de la portion solide

(Siegelman and Outwater 1999; E. K. Outwater et al. 1997, 1998), un hypersignal T1, traduisant une composante graisseuse (très spécifique du tératome mature) (Jung et al. 2002) ou hémorragique, et un shading sur les séquences T2, en faveur d'une composante hémorragique ancienne que l'on retrouve dans les endométriomes (Togashi et al. 1991; E. Outwater et al. 1993). La présence de graisse ou de signal endométriotique est hautement spécifique de bénignité (> 92%) et dans ces cas-là, l'IRM conventionnelle suffit. En revanche, la précision diagnostique des autres critères est faible, ne dépassant pas 72% (Thomassin-Naggara, Cuenod, et al. 2008).

3.2.2. IRM fonctionnelle

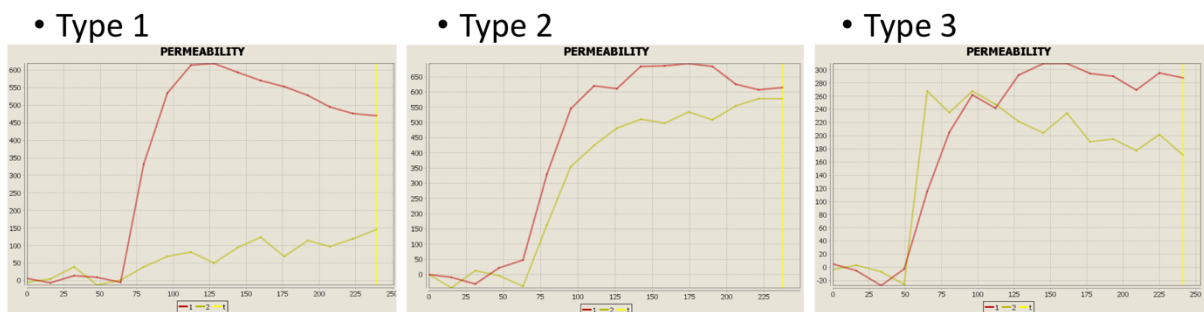
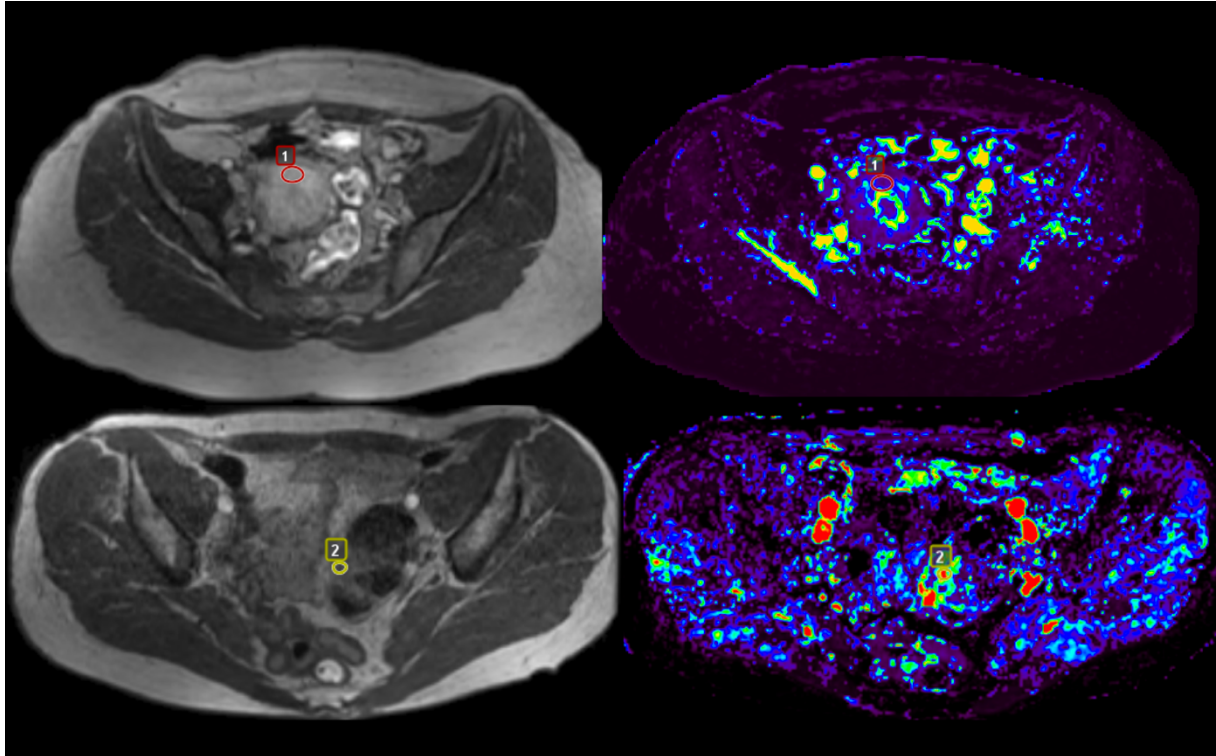
L'IRM fonctionnelle, avec diffusion et perfusion, apporte des arguments complémentaires pour la caractérisation de la masse, permettant une amélioration de la précision diagnostique de l'examen dans la distinction entre masse bénigne et masse maligne. Cette précision globale est estimée à 91 à 98% par Thomassin-Naggara et al (Thomassin-Naggara et al. 2011).

3.2.2.1. Perfusion

Les tumeurs invasives présentent une néo angiogenèse pathologique avec des micro vaisseaux immatures plus perméables. Dans les tumeurs ovariennes, le rehaussement en IRM est corrélé à l'immaturité de ces micro vaisseaux tumoraux pariétaux (Thomassin-Naggara, Bazot, et al. 2008).

Il existe différentes méthodes d'analyse : analyse descriptive (analyse visuelle des courbes de rehaussement), analyse semi-quantitative (modélisation des courbes de rehaussement), et analyse quantitative basée sur des modèles compartimentaux.

Figure 7 : 3 types de courbes de rehaussement (Thomassin-Naggara, Daraï, et al. 2008) : Définition d'une ROI hotspot grâce à la carte paramétrique de WASHIN. La courbe de rehaussement du myomètre apparaît en rouge, la courbe de rehaussement de la portion tissulaire en jaune



Ces analyses sont réalisées à partir de régions d'intérêt (ROI). Une ROI est placée sur le myomètre externe, qui fera office de référence, et une autre est placée sur la portion tissulaire de la masse à analyser. Un logiciel calcule l'index de rehaussement (EI) de chaque ROI, pour chaque pour chaque temps d'acquisition selon la formule suivante :

$$EI(t) = \{S(t) - S(0)\}/S(0),$$

où $S(0)$ est l'intensité de rehaussement de référence, déterminé sur la séquence T1 non injectée, acquise juste avant l'injection, dans la séquence de perfusion, et $S(t)$ l'intensité du signal sur les images de la perfusion, au temps t .

Dans un premier temps, on réalise l'analyse descriptive: les courbes de rehaussement (représentant l'intensité du rehaussement en fonction du temps) sont classées selon la classification publiée par Thomassin-Naggara et al (Thomassin-Naggara, Daraï, et al. 2008) : la courbe de type 1 est définie par une prise de contraste lentement progressive, la courbe de type 2 par une prise de contraste précoce rapide, non pré-décalée par rapport à celle du myomètre externe, suivie d'un plateau ; et la courbe de type 3 par une prise de contraste précoce intense, pré-décalée par rapport à celle du myomètre, suivi d'un plateau. Les différents types de courbes sont représentées sur la figure 7. Les tumeurs étant parfois hétérogènes, plusieurs ROIs peuvent être tracées. Seule la plus péjorative est alors prise en compte pour l'analyse. Thomassin-Naggara et al (Thomassin-Naggara, Daraï, et al. 2008) ont montré que la courbe de type 3 est spécifique de la malignité, la courbe de type 1 est plus fréquemment observée sur les tumeurs bénignes, jamais observée sur des tumeurs invasives. La courbe de type 2 est visible sur des tumeurs bénignes, comme malignes.

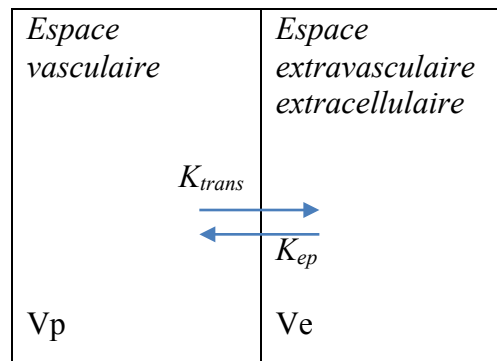
On peut également réaliser une analyse semi-quantitative, plus reproductible, correspondant à une modélisation mathématique de la courbe de rehaussement. On peut définir des critères simples, tels que le washin (pente ascendante initiale), le pic de rehaussement (point haut de la courbe), le washout (pente descendante après le pic). En utilisant une modélisation mathématique par des courbes sigmoïdes, on peut définir des paramètres tels que l'amplitude maximale de rehaussement (EA), le temps de demi ascension, la pente maximale (MS) (dérivée première au temps de demi ascension), l'aire sous la courbe. Toutes ces variables peuvent aussi être étudiées sous forme de ratio, défini par le ratio entre cette variable pour la masse et cette variable pour le myomètre, défini comme référentiel interne.

Thomassin-Naggara et al ont montré que le ratio des aires sous la courbe à 60 secondes combiné avec le ratio des pentes maximales, permet la création d'un arbre décisionnel avec une pertinence de 81% (Thomassin-Naggara, Daraï, et al. 2008).

Enfin, une analyse quantitative peut être réalisée, correspondant à la conversion des signaux IRM en concentration de produit de contraste grâce à des modèles pharmacocinétiques. Cette conversion permet d'accéder à une information sur la répartition du produit de contraste au sein de différents compartiments (approche compartimentale) : une partie du produit de contraste reste dans l'espace vasculaire lors de son passage dans le tissu (perfusion sanguine tissulaire), et l'autre partie passe dans l'espace extra-vasculaire extracellulaire, avec un flux déterminé par, d'une part, le différentiel de concentration entre les deux espaces, d'autre part, la perméabilité capillaire du produit de contraste (approche bi-compartimentale). Le modèle

utilisé par le logiciel OLEA dont nous nous sommes servis pour cette thèse est le modèle de Tofts étendu (Tofts et al. 1999).

Figure 8 : Modèle bi-compartimental de Tofts étendu



$$C(t) = v_p C_p(t) + K_{Trans} C_p(t) \otimes \exp(-k_{ep}t)$$

C est la concentration de produit de contraste.

Vp est le volume de plasma sanguin par unité de volume tissulaire

Ve est le volume de l'espace extravasculaire extracellulaire par unité de volume tissulaire

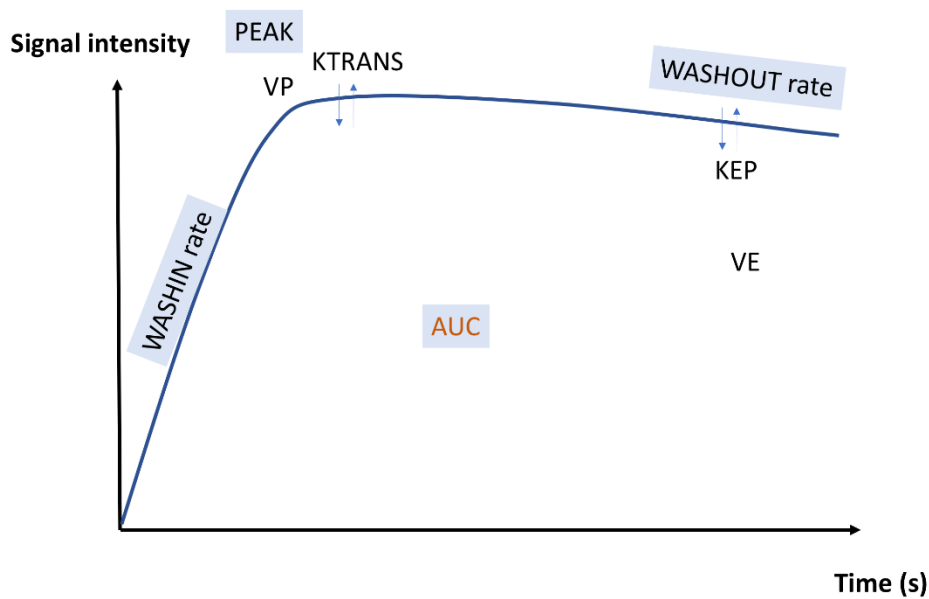
K_{trans} la constante de transfert volumique du plasma sanguin vers l'espace extravasculaire extracellulaire

K_{ep} est la constante de flux entre l'espace extravasculaire extracellulaire et le plasma. K_{ep} correspond au taux de washout du produit de contraste de l'espace extravasculaire extracellulaire vers l'espace intra vasculaire.

Cette approche est moins opérateur dépendante, mais dépend tout de même des paramètres d'acquisition et des modèles pharmacocinétiques choisis.

La figure 9 représente une courbe de rehaussement et montre sur quelles parties de la courbe jouent les paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs

Figure 9 : Paramètres de DCE MR



3.2.2.2. Diffusion

Dans la caractérisation des masses annexielles complexes, lorsqu'il existe une portion tissulaire, un hyposignal diffusion ($b = 1000 \text{ sec/ mm}^2$) associé à un hyposignal T2 de cette portion tissulaire est le meilleur critère prédictif de bénignité (Thomassin-Naggara et al. 2009). Les masses malignes sont en général très cellulaires et présentent donc un hypersignal diffusion ($b = 1000 \text{ sec / mm}^2$ ou plus) et une restriction sur la carte d'ADC correspondante. Cependant, certaines masses bénignes peuvent également présenter un hypersignal diffusion. C'est le cas, en particulier, des endométrïomes (présence de sang), des tératomes matures (présence de phanères) ou des fibrothécomes (cellularité).

La diffusion s'avère également utile dans la détection des métastases péritonéales (Fujii et al. 2008) chez des patientes à haut risque de dissémination péritonéale, même si la référence reste encore le scanner abdomino-pelvien.

3.2.2.3. ADNEX MR SCORING System

L'IRM fonctionnelle donne accès à de nouveaux paramètres pour la description des masses annexielles complexes. Dans une optique de standardisation des compte-rendus IRM, Thomassin-Naggara et al ont développé un score diagnostique (Thomassin-Naggara et al. 2013) combinant des critères morphologiques et fonctionnels (diffusion et analyse descriptive des courbes de rehaussement).

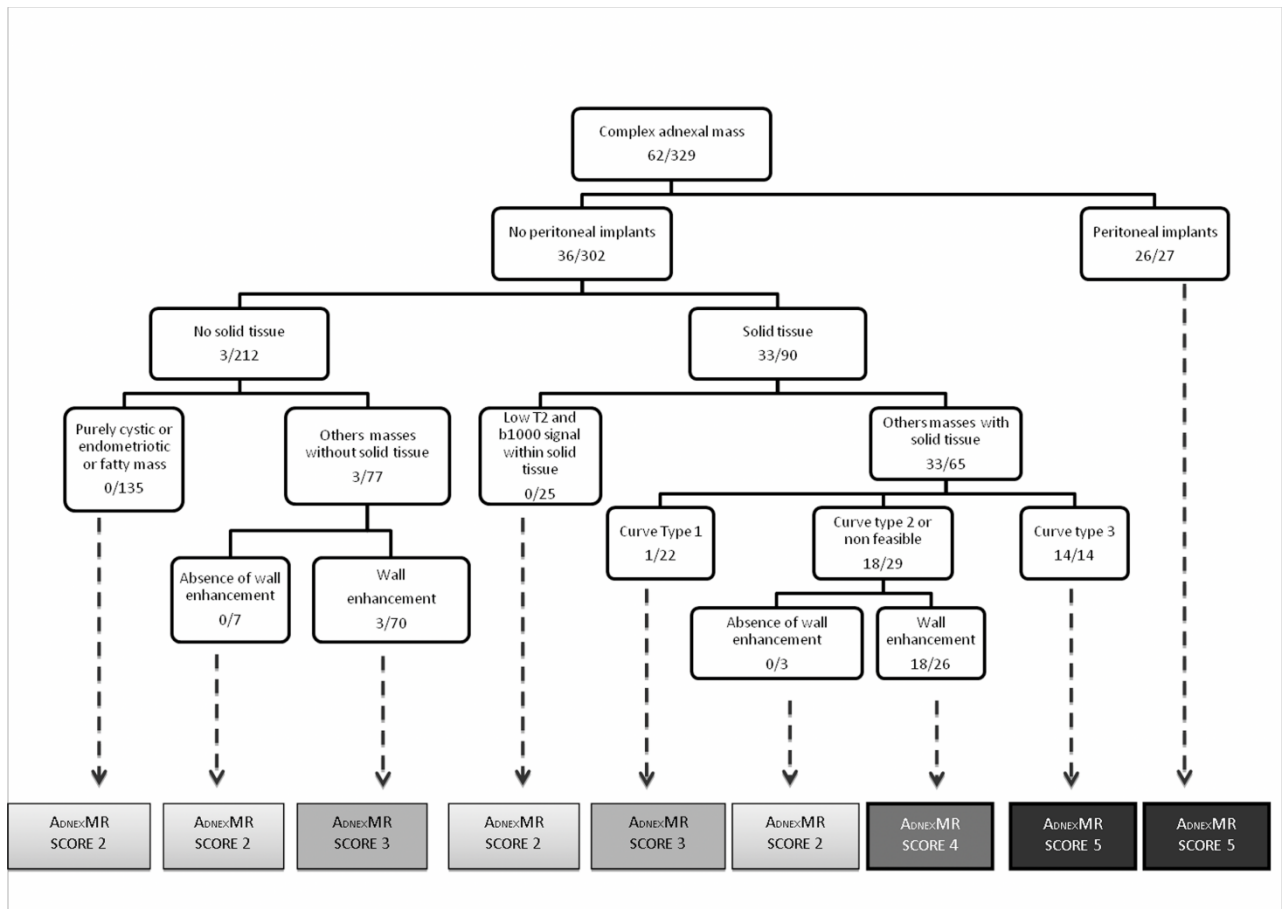
Ce score permet une distinction entre masses malignes et masses bénignes avec des aires sous les courbes ROC élevées ($> 0,94$) pour tous les lecteurs, expérimentés, comme débutants. Sa reproductibilité inter observateur est excellente (Kappa $> 0,8$). Les critères IRM utilisés sont également reproductibles (Kappa $> 0,8$).

Un score 4 ou 5 est prédictif de malignité avec une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 96,6%. Une patiente présentant une masse ayant un score 4 ou 5 devrait donc être considérée comme ayant une masse maligne, et orientée vers un centre spécialisé afin de bénéficier d'un traitement chirurgical approprié. Pour une patiente présentant une masse score 3, le risque de malignité est faible et un suivi par imagerie ou un traitement conservateur pourraient être considérés. Enfin, si le score est de 2, la masse est bénigne, et aucune investigation complémentaire ne serait nécessaire pour la caractérisation. Ce score est en cours de validation, grâce à l'étude multicentrique européenne EURAD.

Tableau 3 : ADNEX MR SCORE (Thomassin-Naggara et al. 2013)

Adnex MR Score	Critère	VPP
1 : Pas de masse	Pas de masse	Pas de masse
2 : Masse bénigne	Lésion liquidienne pure Kyste endométriosique Kyste de contenu graisseux Kyste sans rehaussement pariétal Portion tissulaire en hyposignal diffusion b1000 et hyposignal T2	$< 2\%$
3 : Masse probablement bénigne	Pas de portion tissulaire Portion tissulaire ayant une courbe de rehaussement de type 1	2-5%
4 : Masse indéterminée	Portion tissulaire ayant une courbe de rehaussement de type 2	5-95%
5 : Masse probablement maligne	Implants péritonéaux Portion tissulaire ayant une courbe de rehaussement de type 3	$> 95\%$

Figure 10 : A_{DNEX} MR SCORE (Thomassin-Naggara et al. 2013)



Cependant, ce score présente quelques des limites d'un point de vue technique. En effet, la séquence de perfusion dynamique utilisée pour ce score a été développée avec une haute résolution spatiale (coupes de 3 mm) et temporelle (< 3 secondes), sur un volume d'acquisition total de 15 mm d'épaisseur. La présence du radiologue est donc nécessaire au moment de l'acquisition pour déterminer la coupe sur laquelle sera effectuée la séquence dynamique, coupe devant passer par la portion tissulaire à analyser et le myomètre externe. Ce choix est d'autant plus compliqué qu'il doit se faire avant d'avoir accès aux séquences injectées, qui aident à déterminer les portions tissulaires les plus intéressantes. D'autre part, cette analyse a toujours été effectuée à l'aide de ROI de petite taille, placée sur la zone se rehaussant le plus, et non sur la majeure partie de la portion tissulaire visible sur la coupe, pouvant être à l'origine d'une mauvaise reproductibilité.

4. Objectifs de cette thèse

Compte tenu des limites dues à l'acquisition 2D de la séquence de perfusion utilisée pour l' A_{DNEX} MR SCORE, nous avons souhaité évaluer les performances d'une acquisition volumique pour la séquence de perfusion dynamique, réalisée avec une résolution temporelle plus faible, permettant un tracé des régions d'intérêt sur le myomètre et la portion tissulaire étudiée sur deux coupes différentes, et un choix a posteriori de la portion tissulaire, ne nécessitant pas la présence systématique du radiologue au moment de l'acquisition et permettant un choix plus pertinent grâce aux séquences injectées tardives.

Nous avons également évalué les performances diagnostiques d'une région d'intérêt centrée sur la zone de la portion tissulaire se rehaussant le plus comparativement à une région d'intérêt beaucoup large sur la portion tissulaire.

Enfin, nous avons étudié les différents paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs de perfusion dynamique afin de déterminer si certains pouvaient être utiles afin d'affiner le diagnostic, notamment chez les patientes ayant un score 4, dont la VPP est comprise entre 5 et 95%.

Deuxième partie :

L'étude clinique

1. Matériel et méthodes

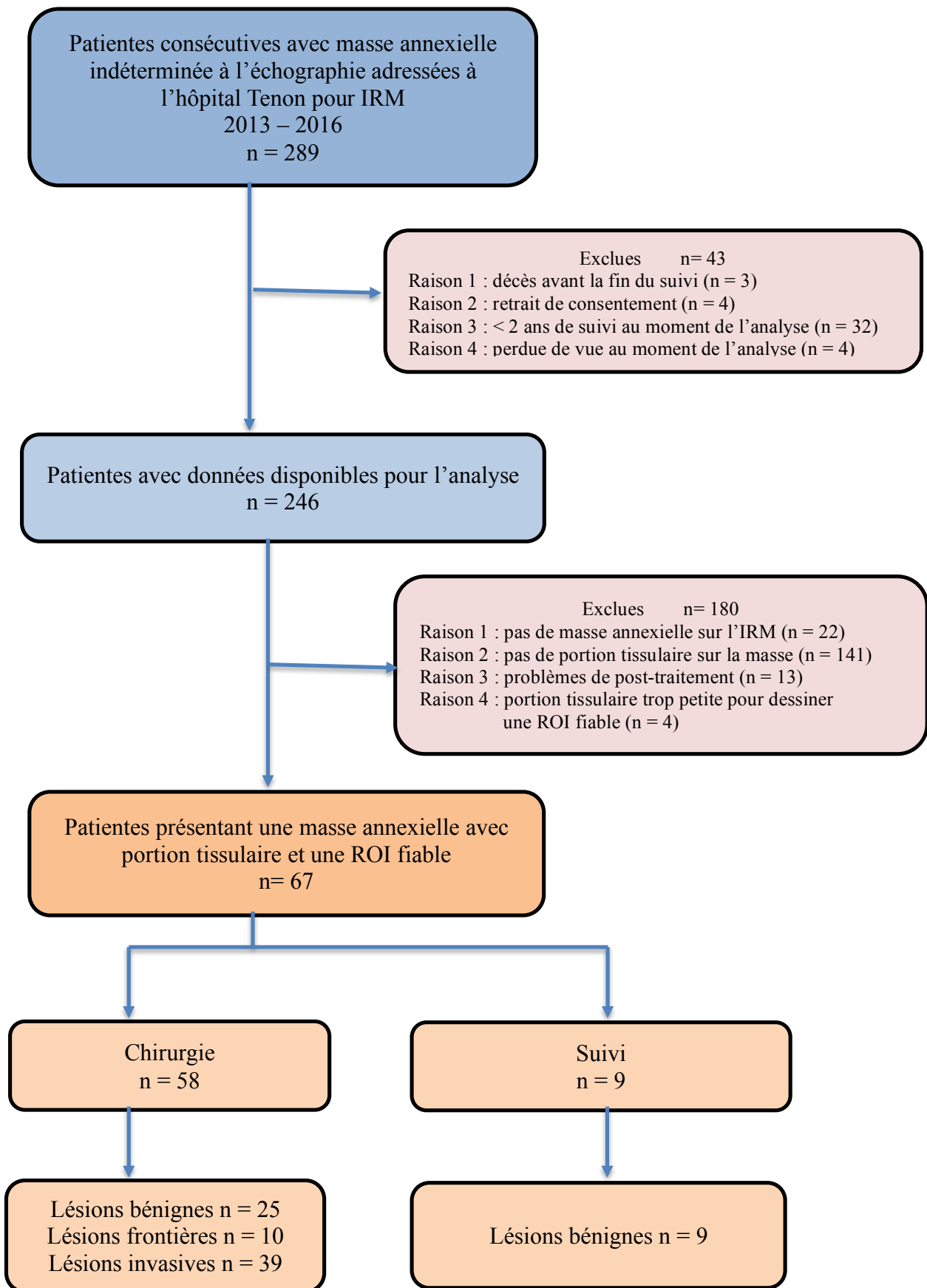
Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes. La population est issue des patientes de notre site incluses de l'étude prospective EURAD (CLINICAL TRIAL NCT01738789). Les patientes incluses ont été informées par oral et par écrit et ont toutes signé un consentement.

1.1. Population

Entre le 05/03/2013 et le 31/03/2016, toutes les patientes ayant une masse annexielle indéterminée après échographie adressées dans notre centre pour une IRM pelvienne ont été incluses dans l'étude EURAD de manière consécutive. Pour être incluses, les patientes devaient être majeures, avec une masse annexielle indéterminée à l'échographie et devaient avoir donné leur consentement éclairé. Les femmes enceintes, ayant une contre-indication à la réalisation d'une IRM (pacemaker, matériel ferromagnétique, ou autre contre-indication à l'IRM), ayant une intolérance aux produits de contraste à base de gadolinium, ou avec insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) n'ont pas été incluses (figure 11).

Ainsi, 289 patientes ont été incluses dans notre centre. Sept patientes ont été secondairement exclues (3 pour décès avant la fin du suivi, 4 pour retrait de consentement). 149 ont bénéficié d'une chirurgie et 133 ont été suivies initialement. Sur ces 133 patientes, 32 ont été incluses après le 10/03/2015 et étaient toujours en cours de suivi et 4 étaient perdues de vue au moment où nous avons commencé l'analyse des résultats (10/03/2017). Sur les 246 patientes restant, 17 n'avaient aucune masse pelvienne et 5 n'avaient qu'une masse utérine sur l'IRM d'inclusion. Parmi les 224 patientes ayant au moins une masse annexielle, 83 présentaient une masse avec portion tissulaire au sens de la définition de Timmerman et al (Timmerman et al. 2000), à savoir, végétation, portion solide et cloisons épaisses. Nous avons rencontré des problèmes de post traitement chez 13 patientes (non chargement des séquences de perfusion sur les consoles pour l'analyse, artéfacts sur les séquences de perfusion, lecture différente entre le radiologue junior et le radiologue sénior avec certaines courbes non tracées) et 3 patientes avaient des portions tissulaires trop petites pour tracer une ROI fiable.

Figure 11 : Flowchart



Ainsi, notre population finale comportait 67 patientes (âge médian 55 ans, 25-88 ans), présentant 83 lésions (51 patientes avec lésion unique, 16 patientes avec 2 masses, sur le même ovaire ou de manière bilatérale).

Cinquante-huit patientes, avec 74 masses, ont bénéficié d'une chirurgie : 8 kystectomies, 19 annexectomies (5 unilatérales, 13 bilatérales, et 1 non précisée), 18 hystérectomies avec annexectomies, une myomectomie (myome du ligament large), 11 biopsies sans résection chirurgicale (biopsies hépatique, vaginale, antrale ou péritonéales) et une non précisée. 9 patientes ont bénéficié d'un suivi clinique ou radiologique.

Les résultats anatomo-pathologiques ont retrouvé 34 lésions bénignes, 10 lésions frontières et 39 lésions invasives.

Tableau 4: Diagnostics finaux

		Nombre de lésions n = 83
Bilatéralité		15
Diagnostic	Anatomopathologie Suivi (2 ans ou plus)	74 9
Diagnostic final	BENIN - Cystadénomes séreux - Cystadénomes mucineux - Tumeur de Brenner - Cystadénofibrome - Tumeur germinale bénigne - Tumeurs des cordons sexuels - Endométriome - Kyste fonctionnel - Kyste paratubaire - Myome - Indéterminé (stable au suivi)	34 4 2 1 10 0 9 1 1 1 2 3
	FRONTIERE - Tumeurs séreuses - Tumeurs mucineuses - Cystadénofibromes - Tératome multitissulaire	10 6 1 2 1
	INVASIF - Cystadénocarcinomes - Tumeurs du stroma et des cordons sexuels - Métastases - Cancers tubaires - Autres (digestif, urothélial, tumeurs neuroendocrines...)	39 23 1 8 3 4

1.2. Protocole d'acquisition

L'imagerie a été réalisée sur une IRM 1.5T (GE MR 450 W or GE Sigma HDX, Milwaukee, USA). Les séquences ont été acquises à l'aide d'une antenne en réseau phasé pelvienne, chez des patientes en décubitus dorsal, avec une voie veineuse périphérique. Des bandes de saturation ont été placées en antérieur et en postérieur de façon à éliminer l'hypersignal de la graisse sous-cutanée. Les patientes étaient à jeun depuis trois heures et recevaient un antispasmodique par voie intraveineuse (1 mg de Glucagon Chlorhydrate, GLUCAGEN ; Novo Nordisk, France) immédiatement avant l'IRM pour réduire le péristaltisme intestinal. Une séquence sagittale T2 turbo spin-echo sur le pelvis s'étendant d'une tête fémorale à l'autre (TR/TE 5280 msec/100.416 msec ; Flip angle 160° ; echo-train length 24; slice thickness 4 mm; gap 1 mm; field of view 24 cm; excitations 3; and matrix size 320x240), une séquences axiale T2 turbo spin-echo s'étendant du hile rénal à la symphyse pubienne (TR/TE 9926 msec/100.608 msec; Flip angle 160° ; echo-train length 24; slice thickness 5 mm; gap 1 mm; field of view 30 cm; excitations 1.5; and matrix size 320x240) et une séquence axiale T1 écho de gradient (TR/TE 205/4.2; flip angle 12°; excitations 2 ; slice thickness 6mm; No gap; field of view 30 cm and interpolated matrix size 280 x240) étaient acquises. Une séquence de diffusion dans le plan axial (TR/TE 10750 msec / Minimum; TI 89 msec ; number of shots 1 ; slice thickness 5 mm; gap 1 mm; field of view 38 cm and interpolated matrix size 120 x100) était également acquise. Les valeurs de b correspondant aux gradients de diffusion étaient de 0 et 1000 seconds/mm².

Des séquences de perfusion dynamiques (DCE-MR) isotropiques pondérées T1 écho de gradient (three dimensional [3D] Fast Spoiled Gradient-Recalled-Echo [FSPGR]) (Axial plan, TE Minimum; flip angle 30°; slice thickness 3 mm; no gap ; bandwidth 62.5kHz, excitation 1; field of view 35 x 31.5 ; and interpolated matrix size 256 x 180, 54 slices (i.e z=16.2cm)) étaient réalisées. Le chélate de Gadolinium (DOTAREM ; Guerbet, Aulnay, France) était administré à la dose de 0.2 mL.kg⁻¹ à l'aide d'un injecteur automatique (Medrad, Maastricht, The Netherlands) à une vitesse de 2 mL.s⁻¹, suivi de 30 mL de sérum physiologique. Les images étaient acquises toutes les 15 secondes, à partir de 10 secondes avant le bolus, et pendant 4 minutes 30.

Enfin, des séquences tardives après injection étaient acquises en pondération T1 écho de gradient dans les plans axial et sagittal, chez une patiente en apnée.

Toutes les images ont été interprétées sur une console Osirix et envoyées au logiciel OLEASPHERE 3.0 (La Ciotat, France) pour analyse de la perfusion dynamique.

1.3. Analyse des images IRM

Deux radiologues (ITN, LGA), avec respectivement 10 ans et 1 an d'expérience en IRM pelvienne, ont interprété les IRM, en ayant connaissance des données cliniques et échographiques, mais en aveugle des résultats anatomo pathologiques ou du suivi.

1.3.1. Analyse morphologique

Les critères suivants ont été analysés : taille, côté et origine de la masse annexielle, bilatéralité, rehaussement des parois, bi ou multi-locularité, le type de portion tissulaire (portion solide, végétation, cloison épaisse régulière ou irrégulière, groupement de cloisons). Quand la patiente présentait plusieurs masses, chaque lésion était analysée. L'analyse prenait également en compte l'intensité du signal T2 au sein de la portion tissulaire (hyposignal ou signal intermédiaire comparativement au signal du myomètre externe) et l'intensité en diffusion de la portion tissulaire pour un $b = 1200 \text{sec/mm}^2$ (hypersignal diffusion comparativement au signal de l'urine ou du liquide cérébro-rachidien). Enfin, la présence d'ascite ou d'implants péritonéaux était signalée.

1.3.2. Analyse fonctionnelle

Pour la perfusion dynamique, chaque lecteur a analysé de manière indépendante les séquences de DCE MR, sur une console GE standard avec un viewer classique pour le radiologue sénior, et sur le logiciel OLEASPHERE installé sur ordinateur personnel pour le radiologue junior. Les lecteurs ont sélectionné deux régions d'intérêt (ROIs) : une sur le myomètre externe, et une sur la zone de la portion tissulaire se rehaussant le plus (hostspot) (taille médiane $37,4 \text{ mm}^2$ (min-max = $5,0 - 194,4 \text{ mm}^2$)). Les deux ROIs n'étaient pas nécessairement tracées sur la même coupe. Le radiologue junior a également tracé une ROI plus large (plage) (taille médiane 218 mm^2 (min-max = $7,5 - 9207,9 \text{ mm}^2$)) sur la portion tissulaire

visible sur la coupe sur laquelle avait été tracée le hotspot. Les lecteurs ont classé les courbes de rehaussement des portions tissulaires selon la classification précédemment publiée (Thomassin-Naggara, Daraï, et al. 2008), en utilisant le hotspot pour le radiologue sénior, et le hotspot et la plage pour le radiologue junior (figure 12). Un signal d'intensité progressivement croissante, sans cassure, est définie comme étant une courbe de type 1. Un signal d'intensité rapidement croissante, suivi d'un plateau, sans pré-décalage par rapport à la courbe de rehaussement du myomètre, est définie comme étant une courbe de type 2. Un signal d'intensité rapidement croissante, suivi d'un plateau, avec pré-décalage par rapport à la courbe de rehaussement du myomètre, est définie comme étant une courbe de type 3. Lorsque les patientes avaient un antécédent d'hystérectomie, les courbes avec une cassure suivie d'un plateau étaient considérées comme courbes de type 2 et les courbes sans cassure comme courbes de type 1. Des cartes paramétriques de WASHIN étaient utilisées pour sélectionner le hotspot avec la courbe la plus élevée. Les lecteurs ont ensuite utilisé le score $A_{DNEXMR-SCORE}$ pour classer les lésions (Thomassin-Naggara et al. 2013). Le radiologue junior a procédé à une seconde lecture des courbes de rehaussement tracées à l'aide des hotspots, 6 mois après la première lecture, afin de déterminer la reproductibilité intra observateur.

Plusieurs paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs ont été calculés par le logiciel OLEASPHERE. Il s'agissant de l'aire sous la courbe de rehaussement (AUC), la pente ascendante initiale de la courbe (WASHIN), la pente descendante après le pic (WASHOUT), la concentration maximale de produit de contraste (PEAK), et le ratio de rehaussement (SER) pour les données semi-quantitatives. Pour les données quantitatives, la concentration de produit de contraste était modélisée grâce au modèle pharmacocinétique bicompartimental de Tofts étendu (Tofts et al. 1999), en utilisant le signal de l'artère iliaque externe comme fonction d'entrée artérielle (AIF), pour estimer la constante de transfert du produit de contraste de l'espace extravasculaire extra cellulaire vers le plasma (KEP), la constante de transfert du produit de contraste du plasma vers l'espace extravasculaire extra cellulaire (KTRANS), la fraction volumique de l'espace extravasculaire extracellulaire (VE) et la fraction volumique du plasma (VP). Le logiciel OLEA calculait alors, pour chaque paramètre, la moyenne, l'écart-type, les valeurs minimale et maximale, les 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème}, 5^{ème}, 10^{ème}, 15^{ème}, 20^{ème}, 25^{ème}, 50^{ème}, 75^{ème}, 80^{ème}, 85^{ème}, 90^{ème}, 95^{ème}, 98^{ème}, 99^{ème} and 100^{ème} percentiles. Nous avons calculé les valeurs des skewness, et kurtosis à partir des données brutes, à l'aide du logiciel EXCEL, pour évaluer l'hétérogénéité de la perfusion.

1.4. Gold standard

Le diagnostic final était donné par les résultats anatomo-pathologiques post-chirurgicaux, pour 58 patientes (74 lésions), ou par le suivi clinique ou radiologique sur 2 ans, pour 9 patientes (9 lésions) (Tableau 4). Parmi les 9 lésions suivies cliniquement ou radiologiquement, 2 ont disparu, 1 a diminué en taille, et 6 sont restées stables en taille et en apparence.

1.5. Analyse statistique

L'analyse descriptive a été effectuée en utilisant le test du Chi2 et le test exact de Fisher pour les paramètres catégoriels. La sensibilité, la spécificité et le rapport de vraisemblance positif du caractère invasif ($PLR_{invasif}$) ont été calculés pour la courbe de rehaussement de type 3. Les coefficients quadratiques κ ont été calculés pour évaluer la reproductibilité inter-observateur et intra-observateur pour classer les courbes de rehaussement, en utilisant l'échelle de Landis (Landis and Koch 1977). La précision des courbes de rehaussement tracées en utilisant les hotspots et celles des courbes tracées en utilisant les plages ont été comparées à l'aide du test de McNemar, qui teste les hypothèses suivantes : a) même nombre de lésions correctement classées par les deux types de ROI ; b) un nombre différent de lésions correctement classées par les deux types de ROI. Les coefficients de corrélation intra-classe ont été calculés pour chaque paramètre continu de DCE-MR estimé par hotspots ou par plages. Des différences significatives selon les 3 types histopathologiques (bénin, frontière et invasif) ont été identifiées sur les paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs de DCE-MR en utilisant le test de Kruskal-Wallis, une variante non paramétrique de l'analyse de variance. L'hypothèse nulle du test de Kruskal-Wallis est qu'il n'y a pas de différence entre les médianes de n populations, en considérant un ensemble de n échantillons indépendants. Lorsqu'un résultat significatif était trouvé, nous utilisons le test de Mann-Whitney pour comparer les échantillons 2 à 2, identifier le groupe histopathologique ayant une médiane différente et déterminer la valeur p . Nous avons utilisé la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) pour déterminer la valeur seuil optimale avec meilleures sensibilité et spécificité pour distinguer les tumeurs invasives des tumeurs non invasives dans la population ayant un $A_{DNEXMR-SCORING}$ 4 ou 5 pour le paramètre de DCE-MR le plus pertinent. Une valeur p de 0,05 ou moins a été considérée comme

statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel MedCalc (MedCalc version 17.8, www.medcalc.be, Belgique).

2. RESULTATS

2.1. Analyse descriptive

2.1.1. Caractéristiques morphologiques (Tableau 5)

La présence de végétations était plus fréquente chez les tumeurs frontières que chez les tumeurs bénignes ($p = 0,0001$) ou les tumeurs invasives ($p = 0,0002$), mais aucune différence significative n'a été trouvée entre les tumeurs bénignes et les invasives. La présentation sous forme de portion solide au sein d'une masse mixte était plus fréquente chez les tumeurs invasives que chez les tumeurs bénignes ($p = 0,018$), mais il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les tumeurs bénignes et les tumeurs frontières, ni entre les tumeurs frontières et les tumeurs invasives. La présentation sous forme de masse solide pure était plus fréquente chez les tumeurs bénignes que chez les tumeurs frontières ($p = 0,041$) et chez les tumeurs invasives que chez les tumeurs frontières ($p = 0,044$) mais aucune différence n'a été mise en évidence entre les bénignes et les invasives. Aucune différence n'a été trouvée entre les groupes sur la présence de cloisons épaisses irrégulières. La portion tissulaire était plus fréquemment en hyposignal T2 chez les tumeurs bénignes que chez les frontières ($p = 0,004$) et chez les bénignes que chez les invasives ($p < 0,0001$). Aucune portion tissulaire de tumeur invasive ou frontière n'a présenté d'hyposignal T2. La portion tissulaire était plus fréquemment en hyposignal diffusion chez les tumeurs bénignes que chez les invasives ($p < 0,0001$) et chez les frontières que chez les invasives ($p = 0,038$), mais aucune différence n'a été mise en évidence entre les tumeurs bénignes et les tumeurs frontières. Aucune portion tissulaire de tumeur invasive n'a présenté d'hyposignal diffusion. Les tumeurs invasives avaient une taille et une portion tissulaire plus grandes que les tumeurs bénignes ($p = 0,002$ et $p = 0,022$) et avaient une portion tissulaire plus grande que celle des tumeurs frontières ($p = 0,016$). Les tumeurs frontières étaient de plus grande taille que les tumeurs bénignes ($p = 0,016$). Aucune différence n'a été trouvée entre les tumeurs frontières et invasives en termes de taille, ni entre les tumeurs bénignes et frontières en termes de taille de la portion tissulaire.

Tableau 5: Caractéristiques morphologiques et dynamiques

	Bénin (n=34)	Frontière (n=10)	Invasif (n=39)	p
Taille de la tumeur (mm)	52.5 (37.0 ;77.0)	97.5 (70.0 ;110.0)	90 (56.3 ;130.0)	0.003
Taille de la portion tissulaire (mm²)	139.7 (18.7; 753.3)	117.8 (43.0; 118.2)	522.2 (113.8; 1420.9)	0.017
Végétations				
Présentes	7	9	9	0.0001
Absentes	27	1	30	
Portion solide dans une masse mixte				0.014
Oui	10	3	24	
Non	24	7	15	
Masse solide pure				0.075
Oui	12	0	14	
Non	22	10	25	
Cloisons épaisses irrégulières				0.825
Présentes	5	1	4	
Absentes	29	9	35	
Signal T2				< 0.0001
Hyposignal	17	0	0	
Iso- ou hypersignal	17	10	39	
Diffusion				0.0001
Hyposignal	13	2	0	
Iso- ou hypersignal	21	8	39	
Courbes de rehaussement				< 0.0001
Type 1	22	1	0	
Type 2	10	9	17	
Type 3	2	0	22	
ADNEX MR Score				< 0.0001
Score 1	0	0	0	
Score 2	14	0	0	
Score 3	11	1	0	
Score 4	6	7	11	
Score 5	3	2	28	

P déterminé par le test du Chi2, sauf pour les tailles, pour lesquelles p a été déterminé par le test de Kruskal Wallis

2.1.2. Caractéristiques dynamiques

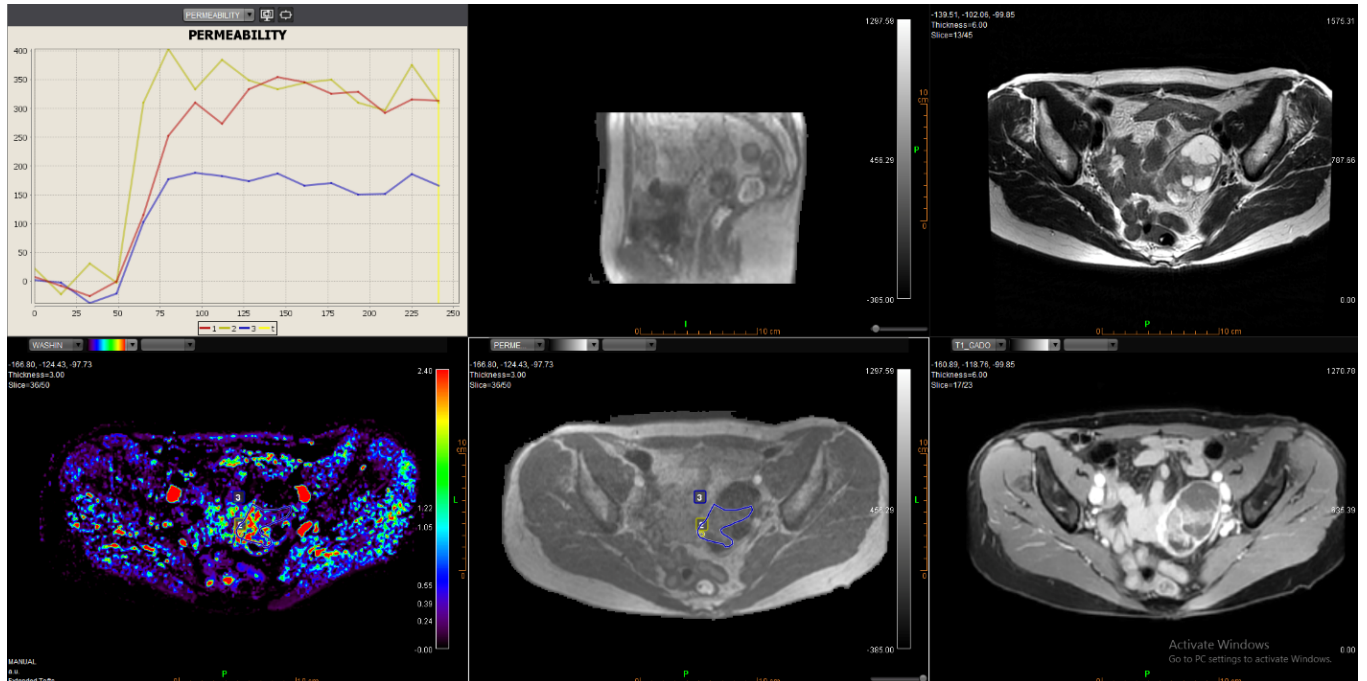
Les ROIs myomètre et portion tissulaire ont été tracées sur la même coupe pour 16 lésions. L'analyse du rehaussement des portions tissulaires des autres lésions a été faite à l'aide d'un ROI myomètre sur une coupe différente de la coupe sur laquelle on a tracé le ROI de la portion tissulaire (n = 60, car 7 lésions chez des patientes ayant un antécédent d'hystérectomie).

La courbe de rehaussement de type 1 a été trouvée sur les mêmes lésions quelle que soit la technique de ROI, hotspot (n = 22) ou plage (n = 22). La courbe de rehaussement de type 1 était plus fréquente chez les lésions bénignes que chez les lésions malignes (frontières ou invasives) ($p < 0,0001$). Aucune lésion invasive n'a présenté de courbe de rehaussement de type 1. Une seule lésion frontière a présenté une courbe de type 1 (cystadénome mucineux frontière). Les sensibilité et spécificité de la courbe de rehaussement de type 1 pour la bénignité étaient respectivement de 64,7% et 98,0%, avec un $PLR_{\text{bénignité}} = 31,7$.

La courbe de rehaussement de type 3 était plus fréquemment rencontrée chez les tumeurs invasives que chez les tumeurs non invasives ($p < 0,0001$). La courbe de rehaussement de type 3 prédit le caractère invasif avec un OR = 26,0 en utilisant un ROI hotspot ($p < 0,0001$, IC95% 5,46 – 250,84) et un OR = 9,1 en utilisant un ROI plage ($p = 0,002$). La précision diagnostique des courbes de rehaussement tracées à partir des hotspots était meilleure que celle des courbes tracées à partir des plages ($p = 0,002$) pour distinguer les tumeurs invasives des non invasives. La technique du hotspot a permis de reclasser correctement en type 3, 10 courbes de rehaussement classées type 2 par la technique de la plage chez des tumeurs invasives. La technique du hotspot a permis d'augmenter la confiance diagnostique de 12% (10/83), avec un IC95% 5,04% - 19,05%. Les sensibilité et spécificité de la courbe de type 3 pour déterminer le caractère invasif étaient de 56,4% et 95,5%, avec un $PLR_{\text{invasif}} = 12,4$.

Pour le classement des courbes tracées à l'aide du hotspot, la reproductibilité inter-observateur était quasi-parfaite entre le radiologue sénior et le radiologue junior ($\kappa = 0,92$), de même que la reproductibilité intra-observateur pour le radiologue junior ($\kappa = 0,99$).

Figure 12 : Tumeur endométrioïde chez une patiente de 65 ans ; La carte paramétrique de WASHIN permet de sélectionner une ROI hotspot (2). Une ROI plage (3) est tracée sur la majeure partie de la portion solide visible sur cette coupe, en évitant, si possible, les zones kystiques ou nécrotiques. Les courbes de rehaussement sont tracées : la rouge correspond au myomètre externe, la jaune à la ROI hotspot, la bleue à la ROI plage.



2.1.3. ADNEXMR SCORE

- ADNEXMR-SCORE 1, correspondant à l'absence de masse pelvienne sur l'IRM, n'a pas été retrouvé dans cette étude, car, par définition, ces cas n'ont pas été inclus.
- ADNEXMR-SCORE 2, correspondant à « masse bénigne » et, dans cette étude, aux masses ayant une portion tissulaire en hyposignal T2 et hyposignal diffusion, a été retrouvé dans 16,9% des cas (14/83), avec un $PLR_{\text{malignité}} = 0$, puisqu'aucune masse maligne ne s'est vu attribuer de score 2.
- ADNEXMR-SCORE 3, correspondant à « masse probablement bénigne » et, dans cette étude, aux lésions avec portion tissulaire de signal T2 intermédiaire ou en hypersignal diffusion, se rehaussant selon une courbe de type 1, a été retrouvé dans 14,5% des cas (12/83), avec un $PLR_{\text{malignité}} = 0,06$. Il a été retrouvé dans 11 lésions bénignes et 1 lésion frontière (mucineuse).

- ADNEXMR-SCORE 4, correspondant à « masse indéterminée à l'IRM » et, dans cette étude, aux lésions avec portion tissulaire de signal T2 intermédiaire ou en hypersignal diffusion se rehaussant selon une courbe de type 2 a été retrouvé dans 28,9% des cas (24/83), avec un $PLR_{\text{malignité}} = 2,08$. Il a été trouvé chez 6 lésions bénignes, 7 frontières et 11 invasives.
- ADNEXMR-SCORE 5, correspondant à « masse probablement maligne » et, dans cette étude, aux lésions avec portion tissulaire de signal T2 intermédiaire ou en hypersignal diffusion avec rehaussement selon une courbe de type 3, ou associée à des implants péritonéaux, a été retrouvé dans 39,8% des cas (33/83), avec un $PLR_{\text{malignité}} = 6,94$. Il a été trouvé chez 3 lésions bénignes, 2 frontières et 28 invasives. Les 3 masses bénignes classées ADNEXMR-SCORE 5 étaient 2 cystadénofibromes (un avec une courbe de rehaussement de type 3 et un avec implants péritonéaux associés) et un cystadénome mucineux associé à une tumeur de Brenner.

L'ADNEXMR-SCORE a montré une bonne reproductibilité inter-observateur ($\kappa = 0,88$). La précision globale du score était de 87,9% (73/83). Parmi les tumeurs classées ADNEXMR-SCORE 1, 2 ou 3, une seule était frontière (cystadénome mucineux frontière) (i.e. faux-négatif). Toutes les autres étaient bénignes. L'ADNEXMR-SCORE 4 ou 5 a été retrouvé chez 9 lésions bénignes (i.e. faux-positifs), 9 lésions frontières et 39 lésions invasives, dont 11 invasives étaient classées 4. Nous avons alors travaillé sur les paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs pour voir s'il était possible d'améliorer la précision du score, afin de distinguer les masses bénignes, frontières et invasives.

2.2. Analyse SEMI QUANTITATIVE et QUANTITATIVE de la DCE MR

Une très bonne concordance des résultats obtenus par la technique du hotspot et par la technique de la plage a été trouvée quel que soit le paramètre semi-quantitatif ou quantitatif, avec des coefficients intra-classe (ICC) compris entre 0,704 et 0,995 (tableau 6).

Tableau 6: Coefficients intraclasse pour les paramètres de DCE déterminés par des ROI hotspots ou plages.

	Coefficient de Correlation intraclasse	IC 95%
AUC	0.991	0.986 ; 0.994
PEAK	0.995	0.991 ; 0.996
SER	0.704	0.576 ; 0.797
Washin	0.860	0.791 ; 0.907
Washout	0.953	0.928 ; 0.969
KTRANS	0.971	0.955 ; 0.981
KEP	0.924	0.885 ; 0.950
VE	0.937	0.904 ; 0.958
VP	0.745	0.631 ; 0.827

Des différences significatives ont été trouvées entre lésions bénignes, frontières et malignes sur toutes les valeurs moyennées des paramètres de DCE-MR, hormis SER, VE et VP, et sur toutes les valeurs d'hétérogénéité des paramètres de DCE-MR, hormis AUC, PEAK, SER, VE et VP.

2.2.1. Comparaison lésions bénignes versus lésions invasives

Valeurs moyennées : les lésions invasives ont présenté une aire sous la courbe de rehaussement (AUC), une pente ascendante initiale de courbe de rehaussement (WASHIN), une pente descendante de courbe de rehaussement (WASHOUT), une concentration maximale de produit de contraste (PEAK), un rapport de rehaussement (SER), une constante de transfert du produit de contraste de l'espace extravasculaire extracellulaire vers le plasma (KEP), une constante de transfert du produit de contraste du plasma vers l'espace extravasculaire extracellulaire

(KTRANS) plus importants que les tumeurs bénignes ($p=0,01$, $p = 0,002$, $p < 0,0001$, $p = 0,0001$, $p = 0,003$, $p < 0,0001$ and $p = 0,002$ respectivement) (Tableau 7).

Hétérogénéité : Les tumeurs invasives ont présenté un écart-type plus important sur les paramètres WASHIN, WASHOUT, KEP et KTRANS ($p = 0,0004$, $p = 0,002$, $p = 0,002$ and $p = 0,003$ respectivement), un kurtosis plus faible sur WASHIN ($p = 0,001$), un skewness et un kurtosis plus faibles sur WASHOUT ($p = 0,023$, $p = 0,024$ respectivement), un skewness plus faible sur KTRANS ($p = 0,006$). Aucune différence significative n'a été trouvée sur les valeurs de skewness et kurtosis de KEP, ni sur les valeurs de kurtosis de KTRANS. Par ailleurs, les tumeurs invasives ont présenté des 90^{ème} et 95^{ème} percentiles plus élevés pour WASHIN et WASHOUT ($p = 0,0001$, $p = 0,0002$, $p = 0,0001$ and $p < 0,0001$ respectivement), et des 25^{ème}, 50^{ème} et 75^{ème} plus élevés pour KEP ($p < 0,0001$).

Tableau 7 : Comparaison des paramètres de DCE MR entre tumeurs bénignes, frontières et malignes.

	Hotspot				Plage			
	Bénin (n=34)	Frontière (n=10)	Invasif (n=39)	P*	Bénin (n=34)	Frontière (n=10)	Invasif (n=39)	P*
AUC	1137.3 (731.2;2031.8)	974.7 (898.7;1330.6)	2879.3 (1300.4;4779.9)	0.003	1112,8 (721.2;2027.8)	1272.9 (898.7;1407.4)	1973.6 (1180.2;3415.3)	0.025
PEAK	140.7 (72.5;236.2)	180.6 (124.5;323.9)	289.6 (178.5;337.4)	0.0002	126.1 (69.1;181.1)	169.7 (105.8;272.7)	198.0 (150.1;280.0)	0.002
SER	15.2 (3.6;28.6)	17.8 (4.4;34.1)	35.7 (10.4;76.4)	0.007	26.8 (9.2;40.1)	24.9 (15.2;43.1)	30.2 (17.7;60.3)	0.235
Washin	0.75 (0.29;1.46)	1.12 (0.60;1.97)	1.86 (1.37;2.75)	0.0007	0.63 (0.18;1.29)	1.19 (0.44;2.65)	1.37 (0.88;1.79)	0.003
Washout	0.10 (0.05;0.23)	0.22 (0.10;0.38)	0.41 (0.21;0.55)	<0.0001	0.12 (0.08;0.21)	0.18 (0.10;0.38)	0.27 (0.18;0.40)	<0.0001
KTRANS	0.05 (0.02;0.14)	0.12 (0.06;0.25)	0.17 (0.10;0.29)	0.0006	0.05 (0.02;0.13)	0.12 (0.04;0.14)	0.16 (0.10;0.19)	0.0007
KEP	0.18 (0.07;0.56)	0.49 (0.32;0.58)	0.80 (0.55;1.01)	<0.0001	0.19 (0.09;0.60)	0.41 (0.30;0.47)	0.64 (0.43;0.91)	<0.0001
VE	0.275 (0.140;0.390)	0.280 (0.150;0.480)	0.310 (0.150;0.470)	0.446	0.205 (0.100;0.410)	0.265 (0.150;0.550)	0.270 (0.130;0.468)	0.293
VP	0.00 (0.00;0.001)	0.01 (0.00;0.02)	0.01 (0.00;0.06)	0.156	0.00 (0.00;0.01)	0.01 (0.00;0.02)	0.01 (0.00;0.03)	0.271

* test de Kruskal-Wallis

2.2.2. Comparaison lésions bénignes versus lésions frontières

Valeurs moyennées : les lésions frontières ont présenté un KEP plus élevé que les tumeurs bénignes ($p = 0,03$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les tumeurs

bénignes et frontières sur les valeurs moyennées de AUC, WASHIN, WASHOUT, PEAK et SER, KEP, KTRANS, VE et VP.

Hétérogénéité : les tumeurs frontières ont présenté des 90^{ème} et 95^{ème} percentiles plus élevés pour WASHIN et WASHOUT ($p = 0,007$, $p = 0,002$, $p < 0,0001$ and $p < 0,0001$ respectivement), des 75^{ème} et 90^{ème} percentiles plus élevés pour KEP ($p = 0,042$ and $p = 0,047$ respectivement) (figure 13).

Aucune différence significative entre tumeurs bénignes et frontières n'a été trouvée sur les valeurs d'hétérogénéité des paramètres de DCE-MR incluant écart-type, skewness et kurtosis pour WASHIN, WASHOUT, KEP, KTRANS, VE et VP.

2.2.3. Comparaison lésions frontières versus lésions invasives

Valeurs moyennées : aucune différence significative n'a été trouvée entre les tumeurs frontières et invasives sur AUC, WASHIN, WASHOUT, PEAK et SER, KTRANS et KEP.

Hétérogénéité : aucune différence significative n'a été trouvée entre les tumeurs frontières et invasives sur l'écart-type, les skewness et kurtosis pour WASHIN, WASHOUT et KEP. Cependant, les tumeurs invasives ont présenté des 25^{ème}, 50^{ème} et 75^{ème} percentiles de KEP plus élevés ($p = 0,002$, $p = 0,008$ and $p = 0,01$ respectivement) que les tumeurs frontières (figure 13).

Figure 13: distinction tumeurs bénignes, frontières et malignes selon le 75^{ème} percentile de KEP

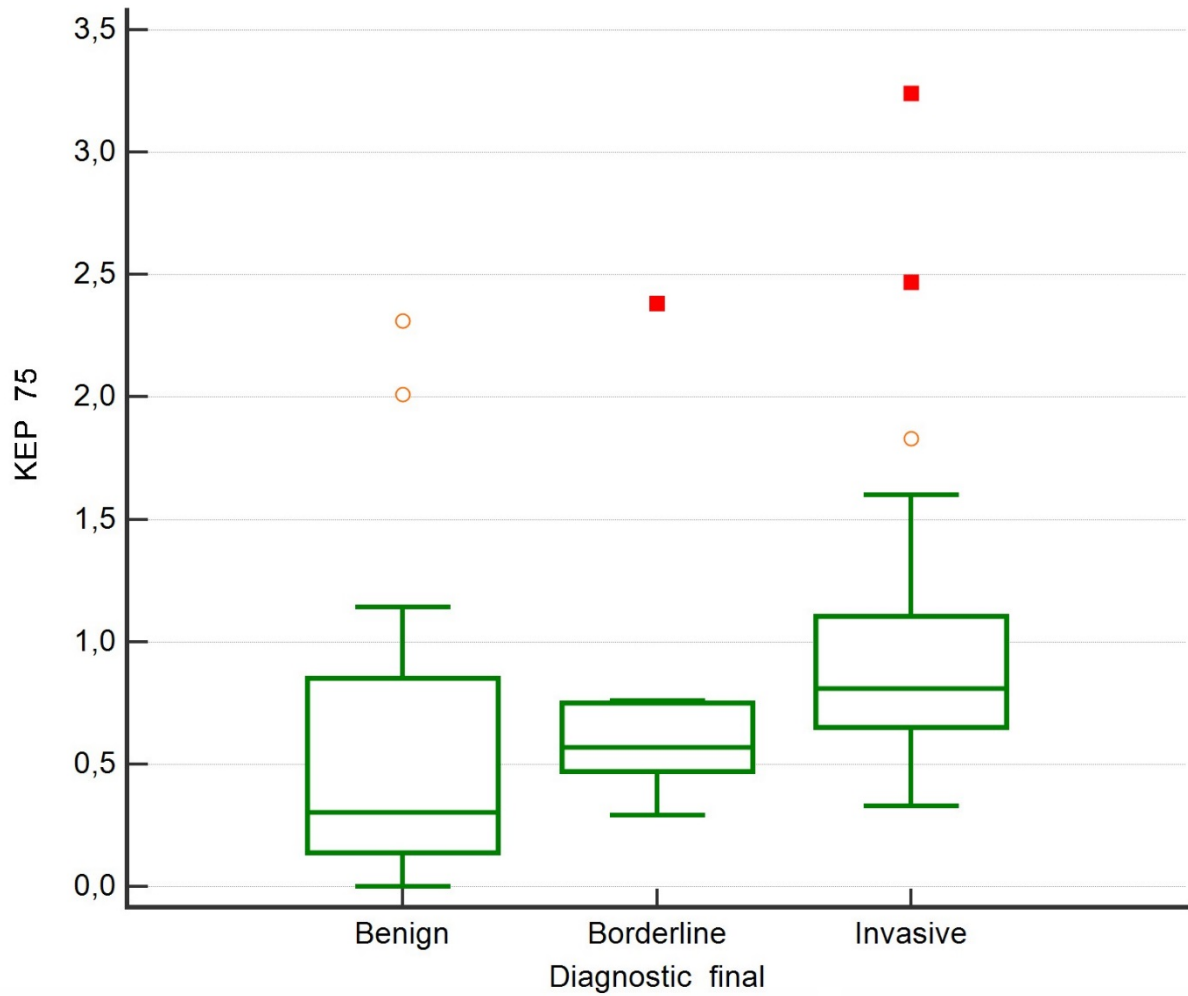


Tableau 8 : Comparaison des paramètres d'hétérogénéité et des percentiles de DCE MR entre tumeurs annexielles bénignes, frontières et invasives.

	Percentiles	Bénin (n=43)	Frontière (n=10)	Invasif (n=39)	P*
WASHIN	5 ^{ème}	0.00 (0.00 ;0.26)	0.30 (0.00 ;0.53)	0.23 (0.00 ;0.37)	0.030
	10 ^{ème}	0.00 (0.00 ;0.39)	0.37 (0.00 ;0.67)	0.29 (0.15 ;0.48)	0.033
	25 ^{ème}	0.27 (0.00 ;0.57)	0.52 (0.29 ;1.00)	0.53 (0.40 ;0.92)	0.004
	50 ^{ème}	0.56 (0.17 ;1.27)	0.82 (0.42 ;1.23)	0.95 (0.71 ;1.78)	0.004
	75 ^{ème}	0.82 (0.33 ;1.59)	1.54 (0.64 ;2.18)	1.74 (1.31 ;2.70)	0.002
	90 ^{ème}	1.01 (0.45 ;2.22)	2.07 (0.79 ;6.59)	2.78 (1.78 ;3.20)	0.0006
	95 ^{ème}	1.18 (0.49 ;2.66)	2.15 (1.49 ;8.15)	2.88 (2.04 ;3.20)	0.0005
	Ecart-type	0.39 (0.18 ;0.62)	0.56 (0.34 ;2.68)	0.78 (0.56 ;1.04)	0.002
	skewness	0.671 (-0.473 ;1.806)	1.525 (0.229 ;2.178)	0.431(-0.081 ;0.880)	0.479
kurtosis	0.944 (-0.233 ;3.204)	2.003(0.316 ;5.326)	-0.656 (-1.305 ;0.578)	0.004	
WASHOUT	5 ^{ème}	0.00 (0.00 ;0.00)	0.00 (0.00 ;0.00)	0.00 (0.00 ;0.03)	0.077
	10 ^{ème}	0.00 (0.00 ;0.00)	0.00 (0.00 ;0.00)	0.00 (0.00 ;0.06)	0.001
	25 ^{ème}	0.00 (0.00 ;0.05)	0.00(0.00 ;0.05)	0.11 (0.05 ;1.17)	< 0.0001
	50 ^{ème}	0.08 (0.00 ;0.18)	0.09 (0.02 ;0.34)	0.24 (0.13 ;0.43)	0.0005
	75 ^{ème}	0.19 (0.12 ;0.31)	0.29 (0.16 ;0.51)	0.38 (0.27 ;0.57)	0.0002
	90 ^{ème}	0.34 (0.20 ;0.45)	0.42 (0.33 ;0.78)	0.53 (0.39 ;0.75)	0.0003
	95 ^{ème}	0.39 (0.25 ;0.48)	0.59 (0.38 ;0.83)	0.65 (0.45 ;0.81)	0.0001
	Ecart-type	0.13 (0.09 ;0.16)	0.18 (0.13 ;0.25)	0.19 (0.13 ;0.23)	0.005
	skewness	1.246 (0.289 ;1.826)	1.064 (0.296 ;1.461)	0.604 (0.159 ;1.005)	0.074
kurtosis	1.573 (0.363 ;3.304)	0.732 (-0.501 ;1.713)	0.148 (-0.711 ;2.468)	0.062	
KEP	5 ^{ème}	0.00 (0.00 ;0.00)	0.00 (0.00 ;0.00)	0.13 (0.00 ;0.32)	0.0004
	10 ^{ème}	0.00 (0.00 ;0.00)	0.00 (0.00 ;0.00)	0.24 (0.00 ;0.38)	< 0.0001
	25 ^{ème}	0.01 (0.00 ;0.28)	0.09 (0.03 ;0.29)	0.45 (0.17 ;0.61)	< 0.0001
	50 ^{ème}	0.11 (0.00 ;0.50)	0.31 (0.27 ;0.48)	0.62 (0.42 ;0.87)	< 0.0001
	75 ^{ème}	0.31 (0.14 ;0.85)	0.57 (0.47 ;0.75)	0.81 (0.65 ;1.10)	< 0.0001
	90 ^{ème}	0.53 (0.25 ;0.95)	0.79 (0.65 ;0.96)	1.00 (0.89 ;1.38)	< 0.0001
	95 ^{ème}	0.62 (0.31 ;0.96)	0.92 (0.74 ;1.25)	1.11(0.97 ;1.60)	< 0.0001
	Ecart-type	0.19 (0.11 ;0.35)	0.31 (0.21 ;0.35)	0.31 (0.24 ;0.46)	0.006
	skewness	0.787 (0.004 ;1.644)	0.774 (0.551 ;1.037)	0.497 (0.105 ;0.880)	0.452
kurtosis	0.755 (-0.504 ;4.405)	-0.042 (-0.223 ;0.836)	0.655 (-0.201 ;1.190)	0.474	
KTRANS	5 ^{ème}	0.01 (0.00 ;0.04)	0.01 (0.01 ;0.05)	0.04 (0.02 ;0.07)	0.014
	10 ^{ème}	0.02 (0.00 ;0.06)	0.02 (0.02 ;0.06)	0.06 (0.03 ;0.09)	0.003
	25 ^{ème}	0.03 (0.01 ;0.08)	0.05 (0.03 ;0.09)	0.10 (0.07 ;0.13)	0.0005
	50 ^{ème}	0.04 (0.01 ;0.14)	0.11 (0.04 ;0.13)	0.15 (0.09 ;0.18)	0.0003
	75 ^{ème}	0.06 (0.03 ;0.16)	0.15 (0.06 ;0.21)	0.21 (0.12 ;0.26)	0.0003
	90 ^{ème}	0.09 (0.05 ;0.22)	0.16 (0.07 ;0.29)	0.25 (0.13 ;0.35)	0.001
	95 ^{ème}	0.10 (0.06 ;0.27)	0.16 (0.09 ;0.39)	0.25 (0.13 ;0.37)	0.003
	Ecart-type	0.03 (0.01 ;0.07)	0.05 (0.02 ;0.10)	0.07 (0.03 ;0.10)	0.011
	skewness	0.87 (0.07 ;1.29)	0.16 (-0.61 ;1.00)	0.22 (-0.25 ;0.62)	0.022
kurtosis	0.50 (-0.78 ;2.55)	0.72 (-0.41 ;3.81)	-0.67 (-0.95 ;0.30)	0.054	

* test de Kruskal-Wallis

Les lignes surlignées en gris montrent une différence significative entre les tumeurs bénignes et frontières ou frontières et invasives avec le test de Mann Withney. Un seul paramètre, surligné en gris plus foncé, permettait la distinction entre bénin et frontière et entre frontière et invasif.

2.3. VALEUR AJOUTEE DES PARAMETRES DE DCE-MR A L' A_{DNEXMR} SCORE

2.3.1. A_{DNEXMR} -SCORING 4 ou 5 sans portion solide

Lorsque la tumeur était classée A_{DNEXMR} -SCORE 4 ou 5 à cause d'une courbe de rehaussement type 2 ou 3 sur une portion tissulaire autre qu'une portion solide, c'est-à-dire végétation et/ou cloison épaisses irrégulières uniquement, la majorité des lésions étaient des lésions frontières (7/11). Une lésion était invasive (cystadénocarcinome séreux) et 3 étaient bénignes, dont 2 sur une patiente avec dystrophie macro-antrale bilatérale, endométriome et kyste fonctionnel, dont les ROIs avaient été tracées sur du parenchyme ovarien sain d'un côté, et des franges tubaires de l'autre.

Les sensibilité et spécificité d'un A_{DNEXMR} -SCORE 4 ou 5 sans portion solide pour prédire une lésion frontière sont de 70% et 94,5% respectivement, avec un $PLR_{frontière} = 12,8$

2.3.2. A_{DNEXMR} -SCORING 4 or 5 avec portion solide

Parmi les tumeurs classées A_{DNEXMR} -SCORE 4 ou 5 avec une portion solide, 8 lésions étaient non-invasives (6 bénignes et 2 frontières) et 38 étaient invasives.

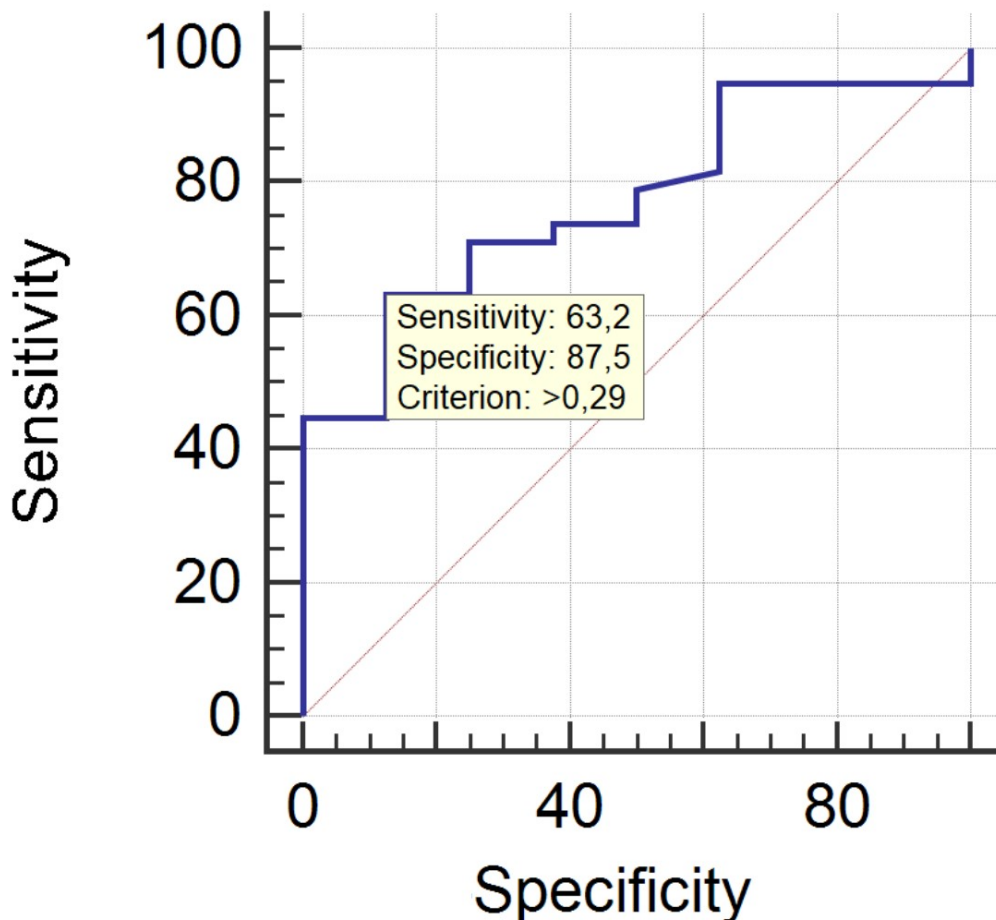
Dans ce sous-groupe, les tumeurs invasives ont présenté un WASHOUT plus élevé que les tumeurs non invasives ($p = 0,02$). Aucune autre différence significative n'a été mise en évidence sur les paramètres semi-quantitatifs ou quantitatifs de DCE-MR. L'analyse de courbes ROC a montré que la valeur moyennée de WASHOUT était le paramètre le plus discriminant pour distinguer tumeur invasive de non invasive, avec une aire sous la courbe ROC de 0,771 (figure 14). La valeur seuil optimale était 29%, avec une sensibilité de 63,2% et une spécificité de 87,5% pour prédire le caractère invasif d'une lésion. Dans ce sous-groupe, une unique lésion bénigne a présenté un WASHOUT > 29% : il s'agissait d'un cystadénome mucineux associé à une tumeur de Brenner.

L'ajout du paramètre WASHOUT moyenné à l' $A_{DNEX}MRS_{SCORE}$ des lésions scorées 4 ou 5 avec portion solide permet donc de considérer comme invasive une tumeur de ce sous-groupe avec WASHOUT > 29%.

Enfin, si la portion tissulaire n'est pas une portion solide, c'est-à-dire si la tumeur présente uniquement des végétations ou des cloisons épaisses irrégulières, une courbe de rehaussement de type 1 prédit une lésion bénigne avec un $PLR_{bénignité} = 14,4$, alors qu'une courbe de rehaussement de type 2 prédit une lésion frontière avec un $PLR_{frontière} = 12,8$.

Si la portion solide se rehausse avec une courbe de type 1, la tumeur est $A_{DNEX}MR-S_{SCORE}$ 3 avec un $PLR_{bénignité} = +\infty$. Si la portion tissulaire correspond à une portion solide avec courbe de rehaussement de type 2 ou 3, la tumeur est $A_{DNEX}MR-S_{SCORE}$ 4 ou 5 et un WASHOUT moyenné > 29% prédit le caractère invasif avec un $PLR_{invasif} = 27,1$.

Figure 14 : courbe ROC pour WASHOUT moyenné



3. DISCUSSION

Notre étude montre que l' $A_{\text{DNEX MR-Score}}$ réalisé à l'aide d'une séquence de perfusion dynamique volumique 3D DCE-MR avec faible résolution temporelle, avec des ROI myomètre et portion tissulaire non nécessairement sur la même coupe, a une précision diagnostique satisfaisante, permettant d'identifier correctement toutes les lésions annexielles invasives, avec seulement une tumeur frontière non détectée, dans une population de masses annexielles complexes avec portion tissulaire. Nos résultats montrent également que le tracé d'une ROI hotspot est plus précis qu'un tracé d'une ROI plage pour déterminer le caractère invasif d'une lésion à partir de courbe de rehaussement. Dans le sous-groupe des masses $A_{\text{DNEX MR-Score}}$ 4 ou 5, l'absence de portion solide permet de prédire le caractère frontière avec un $\text{PLR}_{\text{frontière}} = 12,8$ et, dans le sous-groupe avec portion solide, un WASHOUT moyenné $> 29\%$ permet de prédire le caractère invasif avec un $\text{PLR}_{\text{invasif}} = 27,1$.

Les tumeurs frontières peuvent présenter une apparence semblable à celle des tumeurs bénignes ou invasives sur des critères morphologiques échographiques ou IRM. Toutefois, comme les recommandations en termes de prise en charge chirurgicale pour ce type de tumeur peuvent préconiser un traitement conservateur pour préserver la fertilité (Daraï et al. 2013; Uzan et al. 2013; Bendifallah et al. 2014), il est important de trouver des critères robustes pour distinguer non seulement les tumeurs bénignes des tumeurs invasives, mais aussi les tumeurs bénignes et invasives des tumeurs frontières. Il y a dix ans, Thomassin et al ont montré l'apport de la perfusion dynamique IRM en 2 dimensions avec haute résolution temporelle dans ce type de prise en charge (Thomassin-Naggara, Daraï, et al. 2008). Mais jusqu'à maintenant, peu nombreux sont les radiologues qui utilisent cette technique en pratique quotidienne car la réalisation des séquences DCE-MR en 2 dimensions nécessite la présence du radiologue au moment de l'acquisition pour définir le plan de coupe passant à travers la portion tissulaire à analyser (qui doit être définie avant d'avoir les séquences tardives après injection) et à travers le myomètre externe. Aussi, pour une généralisation de cette technique, il était nécessaire de développer une séquence de DCE-MR volumique, acquise à plus faible résolution temporelle, afin d'avoir à disposition une séquence volumique isotropique permettant les reconstructions multiplanaires.

Notre nouvelle séquence 3D DCE-MR permet de prédire la bénignité avec un $PLR_{\text{bénignité}} = 31,7$ et aucune tumeur invasive n'a présenté de courbe de rehaussement de type 1, quel que soit la technique de ROI utilisée. Cette séquence permet également de prédire le caractère invasif d'une lésion avec un $PLR_{\text{invasif}} = 12,4$ pour des courbes de rehaussement de type 3, avec 2 faux-positifs, un cystadénofibrome et un cystadénome mucineux associé à une tumeur de Brenner.

Par ailleurs, notre étude montre que le tracé d'une ROI sous forme de hotspot, placée grâce à une carte paramétrique de WASHIN, permet de reclasser correctement 10 tumeurs invasives (12%) classées de manière incorrecte avec une ROI sous forme de plage, qui retrouvait une courbe de rehaussement type 2 au lieu de 3. Une courbe de rehaussement de type 3 traduit l'immaturation des micro vaisseaux (Thomassin-Naggara, Bazot, et al. 2008), en rapport avec un déficit de péricytes et une faible expression du VEGFR2. Les tumeurs invasives sont plus hétérogènes que les non invasives, en particulier si l'on prend en compte l'écart-type ou le kurtosis du WASHIN. Dans cette étude, les ROIs de type hotspot sont placés grâce à des cartes paramétriques de WASHIN qui permettent de sélectionner la portion tissulaire avec extravasation précoce de produit de contraste, reflétant l'immaturation des micro-vaisseaux. Dans de précédentes études sur la perfusion dynamique dans les masses annexielles, l'acquisition était réalisée en 2 dimensions à haute résolution temporelle, nécessitant de choisir a priori sur une séquence non injectée une partie de la masse annexielle sur laquelle on allait faire l'analyse, car l'épaisseur du volume acquis n'était que de 15 mm. La réalisation d'une séquence 3D DCE-MR isotropique, couvrant un volume de 15 cm d'épaisseur, permet la sélection après injection de la partie la plus informative de la portion tissulaire pour effectuer le post-traitement, améliorant ainsi la caractérisation de la masse annexielle.

Nos résultats confirment la valeur ajoutée, même à basse résolution temporelle, des paramètres de DCE-MR en rapport avec la première partie de la courbe de rehaussement (dont le taux de WASHIN) dans la distinction entre lésion bénigne et lésion maligne, comme cela avait été démontré avec des séquences réalisées à haute résolution temporelle (Bernardin et al. 2012). Cependant, même avec une acquisition à haute résolution temporelle, ces paramètres ne permettent pas de différencier les tumeurs frontalières des tumeurs invasives (Bernardin et al. 2012; Kazerooni et al. 2017), ce que confirment nos résultats.

Dans cette étude, nous avons combiné des paramètres semi-quantitatifs de DCE-MR avec l' $A_{\text{DNEX MR SCORE}}$ afin d'évaluer leur impact sur l'analyse des masses annexielles dans la pratique clinique quotidienne. Comme l' $A_{\text{DNEX MR SCORE}}$ est en partie basé sur l'analyse de la courbe de rehaussement, l'ensemble des paramètres relatifs à la pente ascendante initiale n'ont

pas de valeur ajoutée par rapport au score. Cependant, sur une sous-population de masses avec portion solide présentant des courbes de rehaussement de type 2 ou 3, notre étude montre que l'analyse de la seconde partie de la courbe, et en particulier du WASHOUT, est utile pour optimiser le score et améliorer la distinction entre lésions invasives et non-invasives. Ceci est concordant avec la performance de KEP, qui traduit également le comportement du rehaussement en 2^{ème} partie de courbe, dans la distinction entre tumeurs bénignes et frontières et entre tumeurs frontières et invasives, en particulier pour la valeur du 75^{ème} percentile. Ces résultats sont concordants avec une publication de Carter et al (Carter et al. 2013) retrouvant un KEP plus élevé chez les tumeurs malignes que chez les tumeurs bénignes. Cette étude était la seule, avant la nôtre, à utiliser un modèle de Tofts étendu, car leurs acquisitions de DCE-MR étaient également réalisées à basse résolution temporelle. Nos résultats ne sont pas concordants avec d'autres études plus anciennes réalisées avec des données de DCE-MR acquises à haute résolution temporelle et utilisant un modèle de Brix ou un équivalent (Thomassin-Naggara et al. 2012, 2017). Ceci souligne le manque de reproductibilité de l'analyse quantitative de la DCE-MR, limitant en pratique son utilisation.

Enfin, nos résultats mettent en évidence une performance de l' $A_{\text{DNEX MR SCORE}}$ comparable aux études précédentes (Thomassin-Naggara et al. 2013; Ruiz et al. 2016). Dans la publication princeps, la précision diagnostique de l' $A_{\text{DNEX MR SCORE}}$ était de 94,5% sur une population globale et de 88,8% (80/90) sur le sous-groupe des masses avec portion tissulaire, avec un unique faux-négatif, comme c'est le cas dans notre étude.

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, la population est assez restreinte, en particulier en ce qui concerne le nombre de tumeurs frontières, ce qui peut induire une sous-estimation de certains tests statistiques. Toutefois, les tumeurs ovariennes frontières ne représentent que 5 à 10% des tumeurs malignes ovariennes (Morice et al. 2012). Ensuite, la taille des portions tissulaires est assez petite, en particulier dans le groupe des tumeurs frontières. On sait que le tracé d'une ROI Hotspot peut sous-estimer des paramètres de DCE-MR et la courbe de rehaussement en raison de volumes partiels. Dans cette étude, nous avons pour la première fois analysé les valeurs des percentiles des différents paramètres issus d'un tracé de ROI en plage, équivalent d'un hotspot artificiel s'affranchissant de l'effet de volume partiel. Ceci explique probablement le fait que le seul paramètre de DCE-MR permettant de différencier significativement les tumeurs frontières des tumeurs bénignes et invasives était le

75^{ème} percentile de KEP. Enfin, dans la sous-population des masses annexielles avec un A_{DNEX} MR SCORE 4 ou 5, il n'y avait que 8 tumeurs non-invasives. La valeur seuil de 29% de WASHOUT nécessite une validation sur une population plus large.

4. CONCLUSION

L'ADNEX MR-SCORE réalisé à l'aide d'une séquence de perfusion dynamique volumique 3D DCE-MR avec faible résolution temporelle, avec des ROI myomètre et portion tissulaire non nécessairement sur le même plan de coupe, a permis d'identifier correctement toutes les lésions annexielles invasives, avec seulement une tumeur frontière non détectée, dans une population de masses annexielles complexes avec portion tissulaire.

Nos résultats montrent que le tracé d'une ROI hotspot est plus précis qu'un tracé d'une ROI plage pour déterminer le caractère invasif d'une lésion à partir d'une courbe de rehaussement. Dans le sous-groupe des masses ADNEX MR-SCORE 4 ou 5, l'absence de portion solide permet de prédire le caractère frontière avec un $PLR_{\text{frontière}} = 12,8$ et, dans le sous-groupe avec portion solide, un WASHOUT moyenné $> 29\%$ permet de prédire le caractère invasif avec un $PLR_{\text{invasif}} = 27,1$.

La séquence isotropique 3D DCE-MR permet ainsi une généralisation de l'analyse des courbes de rehaussement, améliorant la caractérisation des masses annexielles.

Des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer la valeur ajoutée du critère de WASHOUT afin d'affiner le score.

BIBLIOGRAPHIE

- Bazot, Marc. 2016. *Gynécologie. I. I.* Cachan (Val-de-Marne): Lavoisier-Médecine sciences.
- Bendifallah, Sofiane, Marcos Ballester, Catherine Uzan, Raffaele Fauvet, Philippe Morice, and Emile Daraï. 2014. "Nomogram to Predict Recurrence in Patients with Early- and Advanced-Stage Mucinous and Serous Borderline Ovarian Tumors." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 211 (6): 637.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2014.06.028.
- Bernardin, Livia, Philip Dilks, Sidath Liyanage, Marc E. Miquel, Anju Sahdev, and Andrea Rockall. 2012. "Effectiveness of Semi-Quantitative Multiphase Dynamic Contrast-Enhanced MRI as a Predictor of Malignancy in Complex Adnexal Masses: Radiological and Pathological Correlation." *European Radiology* 22 (4): 880–90. doi:10.1007/s00330-011-2331-z.
- Bristow, Robert E., Jenny Chang, Argyrios Ziogas, Belinda Campos, Leo R. Chavez, and Hoda Anton-Culver. 2015. "Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on Ovarian Cancer Treatment and Survival." *Journal of the American College of Surgeons* 220 (5): 940–50. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.056.
- Carter, Jori S., Joseph S. Koopmeiners, Jessica E. Kuehn-Hajder, Gregory J. Metzger, Navneeth Lakkadi, Levi S. Downs, and Patrick J. Bolan. 2013. "Quantitative Multiparametric MRI of Ovarian Cancer." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 38 (6): 1501–9. doi:10.1002/jmri.24119.
- Comerci, J. T., F. Licciardi, P. A. Bergh, C. Gregori, and J. L. Breen. 1994. "Mature Cystic Teratoma: A Clinicopathologic Evaluation of 517 Cases and Review of the Literature." *Obstetrics and Gynecology* 84 (1): 22–28.
- Daemen, A., L. Valentin, R. Fruscio, C. Van Holsbeke, G. B. Melis, S. Guerriero, A. Czekierdowski, et al. 2011. "Improving the Preoperative Classification of Adnexal Masses as Benign or Malignant by Second-Stage Tests." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 37 (1): 100–106. doi:10.1002/uog.8813.
- Daraï, Emile, Raffaèle Fauvet, Catherine Uzan, Sébastien Gouy, Pierre Duvillard, and Philippe Morice. 2013. "Fertility and Borderline Ovarian Tumor: A Systematic Review of Conservative Management, Risk of Recurrence and Alternative Options." *Human Reproduction Update* 19 (2): 151–66. doi:10.1093/humupd/dms047.
- Dodge, Jason E., Allan L. Covens, Christina Lacchetti, Laurie M. Elit, Tien Le, Michaela Devries-Aboud, Michaela Fung-Kee-Fung, and Gynecology Cancer Disease Site Group. 2012. "Preoperative Identification of a Suspicious Adnexal Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Gynecologic Oncology* 126 (1): 157–66. doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.048.
- Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. 2006. "Minimum Training Recommendations for the Practice of Medical Ultrasound." *Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 27 (1): 79–105. doi:10.1055/s-2006-933605.
- Fujii, Shinya, Eiji Matsusue, Yoshiko Kanasaki, Yasunobu Kanamori, Junko Nakanishi, Shuji Sugihara, Junzo Kigawa, Naoki Terakawa, and Toshihide Ogawa. 2008. "Detection of Peritoneal Dissemination in Gynecological Malignancy: Evaluation by Diffusion-Weighted MR Imaging." *European Radiology* 18 (1): 18–23. doi:10.1007/s00330-007-0732-9.
- Hricak, H., M. Chen, F. V. Coakley, K. Kinkel, K. K. Yu, G. Sica, P. Bacchetti, and C. B. Powell. 2000. "Complex Adnexal Masses: Detection and Characterization with MR Imaging--Multivariate Analysis." *Radiology* 214 (1): 39–46. doi:10.1148/radiology.214.1.r00ja3939.
- Jung, Seung Eun, Jae Mun Lee, Sung Eun Rha, Jae Young Byun, Jung Im Jung, and Seong Tai Hahn. 2002. "CT and MR Imaging of Ovarian Tumors with Emphasis on Differential Diagnosis." *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North*

- America, Inc* 22 (6): 1305–25. doi:10.1148/rg.226025033.
- Kaijser, J., T. Van Gorp, M.-E. Smet, C. Van Holsbeke, A. Sayasneh, E. Epstein, T. Bourne, I. Vergote, B. Van Calster, and D. Timmerman. 2014. “Are Serum HE4 or ROMA Scores Useful to Experienced Examiners for Improving Characterization of Adnexal Masses after Transvaginal Ultrasonography?” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 43 (1): 89–97. doi:10.1002/uog.12551.
- Kaijser, Jeroen, Ahmad Sayasneh, Kirsten Van Hoorde, Sadaf Ghaem-Maghani, Tom Bourne, Dirk Timmerman, and Ben Van Calster. 2014. “Presurgical Diagnosis of Adnexal Tumours Using Mathematical Models and Scoring Systems: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Human Reproduction Update* 20 (3): 449–62. doi:10.1093/humupd/dmt059.
- Kaijser, Jeroen, Vincent Vandecaveye, Christophe M. Deroose, Andrea Rockall, Isabelle Thomassin-Naggara, Tom Bourne, and Dirk Timmerman. 2014. “Imaging Techniques for the Pre-Surgical Diagnosis of Adnexal Tumours.” *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 28 (5): 683–95. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.03.013.
- Kazerooni, Anahita Fathi, Mahrooz Malek, Hamidreza Haghhighatkah, Sara Parviz, Mahnaz Nabil, Leila Torbati, Sanam Assili, Hamidreza Saligheh Rad, and Masoumeh Gity. 2017. “Semiquantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Accurate Classification of Complex Adnexal Masses.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 45 (2): 418–27. doi:10.1002/jmri.25359.
- Kinkel, Karen, Ying Lu, Amir Mehdizade, Marie-Françoise Pelte, and Hedvig Hricak. 2005. “Indeterminate Ovarian Mass at US: Incremental Value of Second Imaging Test for Characterization--Meta-Analysis and Bayesian Analysis.” *Radiology* 236 (1): 85–94. doi:10.1148/radiol.2361041618.
- Landis, J. R., and G. G. Koch. 1977. “The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data.” *Biometrics* 33 (1): 159–74.
- Morice, Philippe, Catherine Uzan, Raffaele Fauvet, Sebastien Gouy, Pierre Duvillard, and Emile Darai. 2012. “Borderline Ovarian Tumour: Pathological Diagnostic Dilemma and Risk Factors for Invasive or Lethal Recurrence.” *The Lancet. Oncology* 13 (3): e103-115. doi:10.1016/S1470-2045(11)70288-1.
- Outwater, E. K., E. S. Siegelman, B. Kim, P. Chiowanich, R. Blasbalg, and A. Kilger. 1998. “Ovarian Brenner Tumors: MR Imaging Characteristics.” *Magnetic Resonance Imaging* 16 (10): 1147–53.
- Outwater, E. K., E. S. Siegelman, A. Talerman, and C. Dunton. 1997. “Ovarian Fibromas and Cystadenofibromas: MRI Features of the Fibrous Component.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 7 (3): 465–71.
- Outwater, E., M. L. Schiebler, R. S. Owen, and M. D. Schnall. 1993. “Characterization of Hemorrhagic Adnexal Lesions with MR Imaging: Blinded Reader Study.” *Radiology* 186 (2): 489–94. doi:10.1148/radiology.186.2.8421756.
- Peterson, W. F., E. C. Prevost, F. T. Edmunds, J. M. Hundley, and F. K. Morris. 1955. “Benign Cystic Teratomas of the Ovary; a Clinico-Statistical Study of 1,007 Cases with a Review of the Literature.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 70 (2): 368–82.
- Prat, Jaime. 2004. *Pathology of the Ovary*. Philadelphia Edinburgh: Saunders.
- Rieber, A., K. Nüssle, I. Stöhr, D. Grab, S. Fenchel, R. Kreienberg, S. N. Reske, and H. J. Brambs. 2001. “Preoperative Diagnosis of Ovarian Tumors with MR Imaging: Comparison with Transvaginal Sonography, Positron Emission Tomography, and Histologic Findings.” *AJR. American Journal of Roentgenology* 177 (1): 123–29. doi:10.2214/ajr.177.1.1770123.
- Ruiz, Mireille, Pénélope Labauge, Anne Louboutin, Olivier Limot, Arnaud Fauconnier, and Cyrille Huchon. 2016. “External Validation of the MR Imaging Scoring System for the Management of Adnexal Masses.” *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*

- 205 (October): 115–19. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.493.
- Siegelman, E. S., and E. K. Outwater. 1999. “Tissue Characterization in the Female Pelvis by Means of MR Imaging.” *Radiology* 212 (1): 5–18. doi:10.1148/radiology.212.1.r99j1455.
- Sohaib, S. A. Aslam, Ahju Sahdev, Philippe Van Trappen, Ian J. Jacobs, and Rodney H. Reznick. 2003. “Characterization of Adnexal Mass Lesions on MR Imaging.” *AJR. American Journal of Roentgenology* 180 (5): 1297–1304. doi:10.2214/ajr.180.5.1801297.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Emilie Aubert, Andrea Rockall, Aurélie Jalaguier-Coudray, Roman Rouzier, Emile Daraï, and Marc Bazot. 2013. “Adnexal Masses: Development and Preliminary Validation of an MR Imaging Scoring System.” *Radiology* 267 (2): 432–43. doi:10.1148/radiol.13121161.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Daniel Balvay, Emilie Aubert, Emile Daraï, Roman Rouzier, Charles A. Cuenod, and Marc Bazot. 2012. “Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging Analysis of Complex Adnexal Masses: A Preliminary Study.” *European Radiology* 22 (4): 738–45. doi:10.1007/s00330-011-2329-6.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Marc Bazot, Emile Daraï, Patrice Callard, Jeanne Thomassin, and Charles A. Cuenod. 2008. “Epithelial Ovarian Tumors: Value of Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging and Correlation with Tumor Angiogenesis.” *Radiology* 248 (1): 148–59. doi:10.1148/radiol.2481071120.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Charles A. Cuenod, Emile Daraï, Claude Marsault, and Marc Bazot. 2008. “Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging of Ovarian Neoplasms: Current Status and Future Perspectives.” *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 16 (4): 661–672, ix. doi:10.1016/j.mric.2008.07.012.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Emile Daraï, Charles A. Cuenod, Laure Fournier, Irwin Toussaint, Claude Marsault, and Marc Bazot. 2009. “Contribution of Diffusion-Weighted MR Imaging for Predicting Benignity of Complex Adnexal Masses.” *European Radiology* 19 (6): 1544–52. doi:10.1007/s00330-009-1299-4.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Emile Daraï, Charles A. Cuenod, Roman Rouzier, Patrice Callard, and Marc Bazot. 2008. “Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Useful Tool for Characterizing Ovarian Epithelial Tumors.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 28 (1): 111–20. doi:10.1002/jmri.21377.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Narimane Soualhi, Daniel Balvay, Emile Daraï, and Charles-André Cuenod. 2017. “Quantifying Tumor Vascular Heterogeneity with DCE-MRI in Complex Adnexal Masses: A Preliminary Study.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, April. doi:10.1002/jmri.25707.
- Thomassin-Naggara, Isabelle, Irwin Toussaint, Nicolas Perrot, Roman Rouzier, Charles A. Cuenod, Marc Bazot, and Emile Daraï. 2011. “Characterization of Complex Adnexal Masses: Value of Adding Perfusion- and Diffusion-Weighted MR Imaging to Conventional MR Imaging.” *Radiology* 258 (3): 793–803. doi:10.1148/radiol.10100751.
- Timmerman, D., P. Schwärzler, W. P. Collins, F. Claerhout, M. Coenen, F. Amant, I. Vergote, and T. H. Bourne. 1999. “Subjective Assessment of Adnexal Masses with the Use of Ultrasonography: An Analysis of Interobserver Variability and Experience.” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 13 (1): 11–16. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.13010011.x.
- Timmerman, D., L. Valentin, T. H. Bourne, W. P. Collins, H. Verrelst, I. Vergote, and International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. 2000. “Terms, Definitions and Measurements to Describe the Sonographic Features of Adnexal Tumors: A Consensus Opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group.” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 16 (5): 500–505. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
- Tofts, P. S., G. Brix, D. L. Buckley, J. L. Evelhoch, E. Henderson, M. V. Knopp, H. B. Larsson, et

- al. 1999. "Estimating Kinetic Parameters from Dynamic Contrast-Enhanced T(1)-Weighted MRI of a Diffusible Tracer: Standardized Quantities and Symbols." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 10 (3): 223–32.
- Togashi, K., K. Nishimura, I. Kimura, Y. Tsuda, K. Yamashita, T. Shibata, Y. Nakano, J. Konishi, I. Konishi, and T. Mori. 1991. "Endometrial Cysts: Diagnosis with MR Imaging." *Radiology* 180 (1): 73–78. doi:10.1148/radiology.180.1.2052726.
- Uzan, Catherine, Eve Muller, Aminata Kane, Sebastien Gouy, Sofiane Bendifallah, Raffaele Fauvet, Emile Darai, and Philippe Morice. 2013. "Fertility Sparing Treatment of Recurrent Stage I Serous Borderline Ovarian Tumours." *Human Reproduction (Oxford, England)* 28 (12): 3222–26. doi:10.1093/humrep/det371.
- Valentin, L., L. Ameye, D. Jurkovic, U. Metzger, F. Lécuru, S. Van Huffel, and D. Timmerman. 2006. "Which Extrauterine Pelvic Masses Are Difficult to Correctly Classify as Benign or Malignant on the Basis of Ultrasound Findings and Is There a Way of Making a Correct Diagnosis?" *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27 (4): 438–44. doi:10.1002/uog.2707.
- Valentin, L., L. Ameye, L. Savelli, R. Fruscio, F. P. G. Leone, A. Czekierdowski, A. A. Lissoni, et al. 2011. "Adnexal Masses Difficult to Classify as Benign or Malignant Using Subjective Assessment of Gray-Scale and Doppler Ultrasound Findings: Logistic Regression Models Do Not Help." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 38 (4): 456–65. doi:10.1002/uog.9030.
- Yazbek, Joseph, Shanti K. Raju, Jara Ben-Nagi, Tom K. Holland, Kathryn Hillaby, and Davor Jurkovic. 2008. "Effect of Quality of Gynaecological Ultrasonography on Management of Patients with Suspected Ovarian Cancer: A Randomised Controlled Trial." *The Lancet. Oncology* 9 (2): 124–31. doi:10.1016/S1470-2045(08)70005-6.
- Young, R. H. 1993. "Sertoli-Leydig Cell Tumors of the Ovary: Review with Emphasis on Historical Aspects and Unusual Variants." *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 12 (2): 141–47.

Séquence IRM de perfusion dynamique volumique isotropique : une technique utile pour la caractérisation des masses annexielles

Objectif : Evaluer la précision diagnostique d'une nouvelle séquence IRM de perfusion dynamique volumique (3D DCE-MR), réalisée avec une résolution temporelle plus faible, combinée à l' $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ dans la caractérisation préopératoire des masses annexielles.

Matériel et méthodes : Soixante-sept patientes (âge 25-88 ans) avec 83 masses annexielles avec portion tissulaire (34 bénignes, 10 frontières, 39 invasives) ont bénéficié d'une IRM avec séquence 3D DCE-MR avec modélisation pharmacocinétique. Deux radiologues, un sénior et un junior, ont lu les images, et appliqué le $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ précédemment publié. Des paramètres de DCE-MR (AUC, WASHIN, WASHOUT, PEAK, SER, KEP, KTRANS, VE, VP) ont été calculés sur la portion tissulaire en moyenne, percentiles, écart-type, skewness et kurtosis, et comparés au diagnostic final établi par anatomopathologie post chirurgicale ou suivi de 2 ans minimum. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des tests de Fisher, du Chi2, de Kruskal-Wallis, de Mann-Withney et de courbes ROC.

Résultats : La courbe de rehaussement de type 1 prédit une lésion bénigne avec un PLR = 31,7, avec 2 types de tracé de ROI. La courbe de rehaussement de type 3 prédit le caractère invasif avec un OR = 26,0 en utilisant une ROI hotspot ($p < 0,0001$, 95%IC 5,46 – 250,84) et un OR = 9,1 en utilisant une ROI plage ($p = 0,002$). La précision diagnostique globale de l' $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ était de 87,5% (73/83), avec un faux-négatif et 9 faux-positifs. Les lésions frontières ont présenté un 75^{ème} percentile de KEP plus élevé que les lésions bénignes, et plus faible que les lésions invasives ($p < 0,05$). Un $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ 4 ou 5 sur une lésion sans portion solide prédit une lésion invasive avec un PLR = 12,8 et, dans un sous-groupe de lésions $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ 4 ou 5 avec portion solide, un WASHOUT moyenné $> 29\%$ prédit le caractère invasif avec un PLR = 27,1.

Conclusion : Une séquence 3D DCE-MR avec résolution temporelle plus faible est une technique pertinente largement généralisable pour la caractérisation des masses annexielles.

Mots clés: Masses annexielles, caractérisation, IRM, perfusion dynamique, tumeurs ovariennes, courbes de rehaussement, ADNEX MR SCORE

3D isotropic DCE MR imaging: A new useful technique for improving the characterization of adnexal masses

Purpose: To test the accuracy of a new 3D DCE MR sequence, with a lower temporal resolution in addition to $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ for preoperative adnexal masses characterization.

Material and methods: Sixty-seven women (age range 25-88) with 83 adnexal masses with solid tissue (34 benign, 10 borderline, 39 invasive malignant) underwent MR scan with 3D DCE MR sequence with pharmacokinetic modeling. A senior and a junior radiologist reviewed images, scored MR results according to previously published $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$. Then, DCE-MR imaging parameters (AUC, WASHIN, WASHOUT, PEAK, SER, KEP, KTRANS, VE, VP) were evaluated on solid tissue in average, percentiles, standard deviation, skewness and kurtosis, according to surgical histopathology or two-years follow-up findings. Statistical analysis was performed by using Fischer exact, chi-squared, Kruskal-Wallis, and Mann Whitney tests and ROC analysis.

Results: Time intensity curve type 1 predicts benignity with a PLR=31.7 with both ROIs technique. Time intensity curve type 3 better predicts invasiveness than other time intensity curve with an OR = 26.0 using Hotspot ROIs technique ($p < 0.0001$, 95%IC 5.46 – 250.84) and OR= 9.1 using AreaROIs technique ($p = 0.002$). Overall accuracy of ADNEXMR score was 87.5% (73/83) with one false negative and 9 false positives. Borderline tumors display higher 75th percentiles in KEP than benign and lower than invasive malignant tumors ($p < 0.05$). An $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ 4 or 5 in a tumor without solid portion predicts borderline with a $PLR_{borderline} = 12.8$ and in a subgroup of tumors $A_{DNEX} MR-S_{CORE}$ 4 or 5 with a solid portion, a WASHOUT average $> 29\%$ predicts invasiveness with a $PLR_{invasiveness} = 27.1$.

Conclusion: A low temporal resolution 3D DCE MR sequence is an accurate wide generalizable technique to improve adnexal masses characterization

Keywords : Adnexal masses, characterization, MRI, DCE-MR, ovarian tumors, time intensity curves, ADNEX MR SCORE

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06