



**HAL**  
open science

# Classification des sarcomes des tissus mous par des modèles radiomiques : choix des méthodes d'imagerie et comparaison avec l'analyse subjective conventionnelle

Olivier Steinberger

► **To cite this version:**

Olivier Steinberger. Classification des sarcomes des tissus mous par des modèles radiomiques : choix des méthodes d'imagerie et comparaison avec l'analyse subjective conventionnelle. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298074

**HAL Id: hal-03298074**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298074v1>**

Submitted on 23 Jul 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.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

Université de Lorraine  
2020

Faculté de médecine de Nancy

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

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

par

**Monsieur Olivier STEINBERGER**

le Vendredi 26 Juin 2020

**Classification des sarcomes des tissus mous par des modèles  
radiomiques : choix des méthodes d'imagerie et comparaison avec  
l'analyse subjective conventionnelle.**

**Membres du jury :**

Président : Monsieur le Professeur Pedro Augusto GONDIM TEIXEIRA

Juges : Monsieur le Professeur François SIRVEAUX

Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE

Madame le Docteur Béatrice MARIE



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

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

**Vice-doyenne  
Pr Laure JOLY**

#### **Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle* : Dr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI  
*Etudiant* : Mme Audrey MOUGEL

#### **Chargés de mission**

*Docimologie* : Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

#### **DOYENS HONORAIRES**

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

=====

#### **PROFESSEURS HONORAIRES**

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

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

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

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

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

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

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

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

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –  
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –  
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

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

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –  
Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –  
Professeur Guillaume VOGIN

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

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

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

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

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

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

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

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

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

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

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

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

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

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

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

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3° sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

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

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

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

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

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

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

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section** (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section :** (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section :** (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section :** (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section :** (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

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

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section :** (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section :** (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section :** (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3° sous-section :** (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)



**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1° sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

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

**Monsieur le Professeur Pedro Augusto GONDIM TEIXEIRA.**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Radiologie et d'Imagerie médicale,  
CHRU de Nancy, Service d'Imagerie Guilloz.

Je te remercie de l'honneur que tu me fais en acceptant la présidence de ma thèse.  
Tes connaissances en radiologie, ton implication dans la recherche médicale et tes qualités  
humaines sont pour moi un exemple.

Je te remercie de m'avoir permis de mener à bien ce travail, de la confiance que tu m'as  
accordée depuis les premières années de mon internat.

J'espère pouvoir te témoigner par ce travail ma sincère reconnaissance.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Monsieur le Professeur François SIRVEAUX**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de chirurgie orthopédique et traumatologique, Centre chirurgical Émile-Gallé, CHRU de Nancy.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail et j'espère qu'il saura retenir votre intérêt. Veuillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de rhumatologie, CHRU de Nancy.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail et j'espère qu'il saura retenir votre intérêt. Veuillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Docteur Béatrice MARIE**

Praticien Hospitalier d'anatomie et de cytologie pathologique, CHRU de Nancy.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements, de mon admiration et de mon profond respect.

## **A mes Maîtres d'Internat**

Monsieur le Professeur René Anxionnat

Monsieur le Professeur Alain Blum

Monsieur le Professeur Serge Bracard

Monsieur le Professeur Marc Braun

Monsieur le Professeur Michel Claudon

Monsieur le Professeur Afshin Gangi

Monsieur le Professeur Benjamin Gory

Madame le Professeur Valérie Croisé-Laurent

Monsieur le Professeur Damien Mandry

Monsieur le Docteur Pierre Naulet

Monsieur le Professeur Denis Régent

Monsieur le Professeur Pedro Augusto Gondim Teixeira

Madame le Docteur Cyrille Zeller

Et à tous leurs collaborateurs.

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

Je souhaiterais adresser de chaleureux remerciements également à l'ensemble des personnes qui m'ont accompagné et soutenus durant ces 11 années d'études et lors de la préparation de ce travail de thèse.

A l'ensemble de l'équipe du laboratoire IADI / CIC-IT et particulièrement au Professeur Jacques Feblinger, Bailiang Chen, Quentin Duverger, Roman Fenieux, Yohann Mathieu-Daude, Agnès Basile. Un remerciement également à leur collaborateur de l'université de Lincoln en Angleterre, le Dr Tryphon Lambrou.

A l'ensemble des médecins du service de radiologie de l'hôpital Robert Pax de Sarreguemines :

Dr Christian Lévêque (avec qui j'ai pu découvrir les premiers gestes en radiologie interventionnelle), Dr Stéphane Dubach (qui m'a épaulé sur toutes mes premières échographies), Dr Adrian Gramada, Dr Carmen Païs, Dr Christian Muresan, Dr Mi-Young Jeung, Dr Maher Abu Eid (l'équipe), Dr Oana Bourcianu, Dr Bogdan Niculescu.

A l'ensemble des médecins du service de radiologie de l'hôpital de santé des armées de Legouest :

Dr Camille Junca Laplace, Dr Alban Gervaise, Dr Maxime Fondin.

A l'ensemble des médecins du service d'imagerie Guilloz :

Dr Mathias Louis, Dr Anne Sophie Formery, Dr Jacques De Verbizier, Dr Pierre Padoin, Dr Omar Bakour, Dr Charles Lombard, Dr Aymeric Rauch, Dr Laureline Simon-Stanowski, Dr Romain Gillet, Dr Waled Abou Arab, Dr Edouard Germain, Dr Bruno Grignon, Dr Olivier Grospretre, Dr Chloé Bonarelli, Dr Rachid Kechidi, Dr Marion Grandhaye, Dr Salma Jendoubi, Dr Anne Chanson, Dr Sophie Lecoq-Teixeira, Valérie Zimmermann.

A l'ensemble des chefs du service de Neuroradiologie diagnostique et interventionnel :

Dr Emmanuelle Schmitt, Dr Sophie Planel, Dr Sophie Valdenaire, Dr Liang Liao, Dr Anne Laure Derelle, Dr Romain Tonnelet, Dr Marion Mercier, Dr Foteini Filipizzi, Dr Eva Kurys Denis, Dr Laure Rivail-Eloy, Dr Marie Alexia Ottenin, Dr Claire Griffaton-Taillandier, Dr Jean Evan, Dr Rémi Dupres, Dr Marion Mercier.



A l'ensemble des chefs du service de Brabois Adulte :

Dr Xavier Orry, Dr Isabelle Petit, Dr Hervé Boccaccini, Dr Christophe Bazin, Dr Andréa Sido, Dr Anne Sophie Gérard, Dr Auréline Viard, Dr Stéphanie Bravetti, Dr Mélanie Gavanier, Dr Guillaume Lecoanet, Dr Mathieu Bayle, Dr Clémence Burgain, Dr Alix Martin-Bertaux, Dr Marie Lafitte, Dr Adrien Jacquot, Dr Marina Perri.

A l'ensemble des chefs du service d'interventionnel percutané oncologique et viscéral de Strasbourg :

Dr Julien Garnon, Dr Roberto Luigi Cazzato, Dr Guillaume Koch, Dr Jean Caudrelier, Dr Pierre Auloge, Dr Julia Weiss (merci pour les cours de danse), Dr Pierre De Marini, Dr Christophe Valkenborgh, Dr Iulian Enescu, Dr Emanuele Boatta.

A l'ensemble des chefs du service de radiologie diagnostique de Strasbourg où j'ai effectué mes gardes :

Pr Catherine Roy, Pr Mickael Ohana, Dr Mi Young Jeung, Dr Vanina Faucher, Dr Aissam Labani, Dr Pierre Leyendecker, Dr Dominique Charneau, Dr Annabelle Hassan, Dr Raluca Ionescu.

Merci à tous mes co internes que j'ai découvert lors de mon premier semestre à Sarreguemines : Émilie, Maria, Céline, Nathan, Frédéric, Hélène de belles rencontres, je n'oublierai jamais tous ces bons moments à l'internat.

A mes co internes de promotion François Zhu (merci de m'avoir fait partager ce goût pour l'interventionnel), François Rusch (merci de m'avoir accompagné lors de ce premier stage de radiologie et merci de m'avoir suivi depuis notre Alsace natale), ma co référente Aurélie (merci de m'avoir épaulé durant cette année, merci de m'avoir corrigé mes nombreuses fautes d'orthographe dans ces nombreux mails, j'espère que tu n'en trouveras pas trop dans ce travail), Jean Mich, Charline (toujours là pour les soirées, un karting ou un badminton), Pauline, Tanguy (la saveur des îles à Nancy), Gautier (un co interne mais surtout un conseiller en investissement immobilier), Samir, Orlando, Sophie.

A ces internes venus en inter-CHU et qui ont été pour moi de merveilleuses découvertes : Abdellah Mouman, Pierre de Marini (devenu mon chef lors de mon inter-CHU), Jean Baptiste Blanc, Gwenaël Balazuc (un compagnon d'escalade en or).

A tous mes autres co internes de radiologie avec qui j'ai partagé de longues heures à l'hôpital dans les différents services dans lesquels nous sommes passés ensemble: Alexia Savignac (merci pour tes conseils avisés et pour ta gentillesse), Mathieu Teboul, Adrien Youssef Bedri (merci pour ta bonne humeur, tes bonnes blagues, tes vieux snaps, pour ces soirées à l'Arc, pour ces matchs de Badminton), François Avila (merci professeur), Jean Mich, Marie Laurain, Marie Valota (qui m'a accompagné, conseillé, avisé lors de mon passage à l'hôpital des armées de Legouest, puis ma soutenue à Guilloz et à Brabois), Mathias Kirsch (merci pour tous ces bons moments passés ensemble au bloc et dans les étages, merci d'avoir été mon coach sportif), Hélène Wurtz (merci pour tous ces gifs animés), Anne Laure, Mathilde, Ayla (un co interne en or, toujours disponible pour donner un coup de main), Gauthier Dodin (un co interne, mais aussi un très bon partenaire grimpeur), Melissa, Pierre Wary, Solène, Malik, Sophie Valdenaire, Vincent, Patrice, Eve (une co interne mais surtout une superbe découverte, une bonne confidente et une amie en or).

Merci à tous ces autres co internes de radiologie avec qui je n'ai pas eu la chance de partager de stage mais avec qui on a pu passer de bons moments en se croisant en garde, dans les couloirs, en DIU, en cours : Emmanuel, Nicolas, Andréa, Céline, Romain Domy, Emeline, Victoria, Lauriane, Claire, Mehdi, Margaux, Pierre-Antoine, François-Mathieu, Ismaël, Guillaume Robino, Solène Montoya, Samuel, Camille.

Merci à tout l'internat Lobau pour toutes ces soirées et ces barbecues, merci de m'avoir attendu lorsque je rentrais tard de stage : Julien Taieb, Marie Bros, Aleyya, Manon Perran, Manon Bordone, Laura Textoris, Laura Bucy, Alexis, Antoine Molho, Arnaud, Clothilde, Estelle, Quentin, Sarah, Anne-Claude, Virgile, Estelle, Jean, Jordane.

Merci à toutes ces autres belles rencontres nancéennes : Nicolas Pantano, Julie Rebois (mon ORL préférée), Julie Drouot & Clémentine Pierret (les meilleures infirmières du 2A), Mathilde Dartois (ma psychiatre favorite), Stan (encore un grimpeur névrosé), Garance & Manon & Pauline (Manips from Nancy to Stras), Charline Ribault & Géraldine.

Merci à mes amis du TOLQ, fidèles à jamais et pour toujours : Loïc, Quentin, Tom, depuis la P1 jusqu'à l'internat de radiologie ensemble, nous représentons la radiologie en Alsace, en Ile de France et en Lorraine.

Merci à tous mes amis de Strasbourg, de Paris, de New York, de Genève, de Bruxelles de m'avoir suivi et soutenu dans ces 11 longues années d'études et d'être restés fidèles : Juliette, Kelly, Maxime Schwab (mon dentiste préféré), Pierre Cumpie, Raph, Nelly, Tiff, Léopold (le plus proche et le plus fidèle), Aurélien (Awewe), Alice Debarre, Max Hbr, Monika, Héléna, Julie, Léa, Pierre Alain, Bertrand, Maxime Sagnard, Benjamin, la stouff, Apo, Julia Cribier, Axelle, Marion, Pierre B.

Merci à tous mes co internes de radiologie Strasbourgeois que j'ai eu la chance de connaître : Greg, Pierre André, Florian, Wacki, Marie Stroessel, Shwartzi, Coucouch, Taïeb, Mélanie, Julie P (Dijon-Strasbourg).

Merci à tous les manipulateurs, manipulatrices, secrétaires, infirmières, aides-soignantes, ASH de Nancy. Merci à ceux qui m'ont fait passer de bon moment au travail : Gaëtan, Héléne Aguiar, Thomas Durand, Thomas Fournier, Joris, La grande, Benjamin, Clément, Joris Piffre, Justine, Mathilde Bettin, Pauline Pierre, Sandra Ferry, Typhelle, Stéphanie Cherpitel, Alexandre Bravo, Alice Joly, Amélie Coqueron, Amandine, Amélie Lap, Auriane Hirtt, Emilies de Neuro (x3), Maëlle, Laetitia, Laurine, Quentin, Julien Poor, Adeline, Cindy, Blandine, Charlotte.

Merci à tous les manipulateurs, manipulatrices, secrétaires, infirmières, aides-soignantes, ASH du 2027 Strasbourg. Merci à ceux qui m'ont fait passer de bon moment au travail : Amélie, Christa, Audrey, Romain, Marie Claire, Marie, Morgane, Yolande, Gwendoline, Caroline, Madeline (merci pour tous ces fous rires), Catherine Séverine, Estelle, Florence, Carine, Dorothée, Alexia, Diana, Fabienne, Jonathan, Céline, Déborah, Sandrine, Nathanaëlle, Jonathan, Valérie, Céline.

Merci à tous les manipulateurs, manipulatrices, du service de diagnostic de Strasbourg : Julie, Alexandra, Anna, Claire, Céline, Fanny, Claudia, Melissa, et tous les autres.

Merci au stage en entreprise que j'ai effectué dans le cabinet de radiologie du Dr François Bischoff et qui m'a donné le goût de cette spécialité dès la 4<sup>e</sup>, merci à Quentin Dazeur et Maxime Huber d'avoir participé avec moi à la réalisation du TEP de la 1<sup>ère</sup> sur l'imagerie médicale qui m'a permis d'aborder la physique de l'IRM bien en avance.

Merci à mon frère Arnaud pour ces bons et mauvais moments que l'on a partagé ensemble, merci de m'éclairer sur le monde de la dentisterie. Merci de m'avoir entraîné à réviser dans le bruit afin de mieux affronter le monde futur.

Merci à mes grands-mères, mamie Ginette tu es partie trop tôt pour voir où je suis, tu aurais été si fière, mamie Arlette tu me manques, je suis ici grâce à vous.

Merci à mes grands-pères, papi Guy tes bêtises et tes attentions me manquent, papi Roger je poursuis la filière médicale familiale initiée par ton fils, tu en étais si fier.

Merci au reste de ma famille, tonton Alain, Martine, Gilles, Eva, Arielle, Hannah, Maxime, Alexandra.

Merci papa, merci maman pour votre soutien tout le long de mes études, vous avez énormément contribué à ma réussite, vous avez été présents dans les bons comme dans les mauvais moments, vous m'avez soutenu à chaque instant de mes études mais également depuis ma naissance, je vous dois tout.

Merci à cet internat de radiologie qui m'a permis de te rencontrer de me rapprocher de toi et de partager pleins de bons moments, des milliers d'autres nous attendent encore.

Merci de m'avoir accompagné, soutenu et conseillé pour ce travail ma tendre et chère Hélène, je t'aime.

## SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACP : analyse par composantes principales

ANOVA : Analyse de la variance

CE T1w FS : Séquence IRM pondérée T1 avec saturation de la graisse

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

GIST : Tumeurs stromales gastro intestinales

GLCM : Matrices de cooccurrence de niveau de gris

GLDM : Matrices de dépendance de niveau de gris

GLRLM : Matrices de longueur de plage

GLSZM : Matrices de taille de zone

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

IBSI : Initiative de standardisation des biomarqueurs d'imagerie

LASSO : Estimateur des moindres carrés pénalisés

LR : Régression logistique

MPNST : Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques

NetSarc : Réseau de référence clinique des sarcomes-GIST-desmoïdes

NGTDM : Matrices de différences de niveau de gris

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RFECV : élimination récursive des caractéristiques avec validation croisée

ROC AUC : aire sous la courbe des caractéristiques de performances

RRePS : Réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères

RT-PCR : Réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse

SMOTE : Technique de sur-échantillonnage artificielle des minorités

STS : Sarcomes des Tissus Mous

SVC : Classification par les machines à vecteur de support

SVM : Machines à vecteur de support

T2w FS : Séquence IRM pondérée T2 avec saturation de la graisse

VOI : Volume d'intérêt

2D : 2 dimensions

3D : 3 dimensions

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>20</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
1.1. Préambule .....	24
1.2. Les sarcomes des tissus mous.....	25
1.2.1. Définition .....	25
1.2.2. Épidémiologie et étiologie .....	25
1.2.3. Classifications .....	26
1.2.4. Présentation clinique .....	27
1.2.5. Présentation radiologique.....	28
1.2.6. Présentation histologique et biopsies .....	29
1.2.7. Prise en charge .....	30
1.3. Radiomique et analyse de texture.....	32
1.3.1. Définition et généralités .....	32
1.3.2. Segmentation des tumeurs.....	32
1.3.3. Extraction des caractéristiques .....	33
1.3.4. Augmentation artificielle de la taille de la population .....	35
1.3.5. Réductions des caractéristiques.....	37
1.3.6. Sélection des caractéristiques et entraînements des modèles radiomiques .....	38
1.3.7. Classification subjective des tumeurs .....	43
1.4. Objectifs de l'étude.....	43
<b>2. ARTICLE.....</b>	<b>44</b>
Keywords .....	47
Key points .....	47
Abbreviations and acronyms .....	47
Introduction .....	48



Materials and methods .....	49
Patients and histologic analysis.....	49
Acquisition technique.....	49
Radiomics analysis .....	49
Feature extraction.....	50
Subjective tumor grading .....	51
Statistics .....	51
Results .....	51
Population.....	51
Influence of radiomics models and number of features .....	52
Influence of imaging modalities.....	52
Discussion .....	53
Figures .....	55
Tables .....	58
<b>3. CONCLUSION ET OUVERTURE.....</b>	<b>61</b>
<b>4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>65</b>

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Préambule

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs rares, variées et ont généralement un mauvais pronostic, leur prise en charge et le pronostic dépend du stade histologique (1).

Actuellement la classification histologique des sarcomes des tissus mous est basée sur le grade histologique déterminé sur les prélèvements biopsique par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) en grade I, II et III (2).

L'analyse histologique par biopsie reste invasive et des techniques de classification non invasives et performantes pourraient permettre d'améliorer la prise en charge de ces tumeurs (3). Un domaine émergeant actuellement dans le domaine des sciences et des technologies et plus particulièrement en médecine est l'intelligence artificielle (4).

Cette dernière a une définition large et on considère les radiomiques comme une branche de l'intelligence artificielle relative à l'extraction et à l'analyse de grandes quantités d'informations à partir d'images médicales grâce à une analyse poussée des paramètres quantitatifs propres à chaque image (5).

De plus en plus d'études mettent en évidence l'intérêt des radiomiques et de l'analyse de texture dans la classification des tumeurs en IRM et trois études récentes ont montré un lien entre le grade histologique des sarcomes des tissus mous (STS) et l'hétérogénéité tumorale déterminée par les radiomiques en IRM (3,6–8). Cependant le scanner n'a pas encore été correctement évalué dans la classification par radiomiques des STS, même si plusieurs études mettent en évidence l'intérêt des radiomiques au scanner dans la classification des cancers (9–12).

Dans la littérature Zwanenburg et al. ont proposé une standardisation des techniques de radiomiques pour l'analyse d'images issues de l'imagerie médicale, mais il n'existe pas de consensus ni de recommandation sur les protocoles d'imagerie ou sur l'intérêt de l'injection de produit de contraste (13).

Le but de ce travail est d'évaluer les performances diagnostiques des radiomiques pour la classification des STS en bas grade ou en haut grade selon les différentes modalités d'imagerie : IRM pondérée T1 avec saturation de la graisse et injection de produit de contraste (CE T1w FS), IRM pondérée T2 avec saturation de la graisse (T2w FS), scanner après injection de produit de contraste iodé. Nous avons également réalisé une classification subjective des STS en bas et haut grades afin de servir de référence. L'ensemble de ce travail

pourrait permettre de standardiser et optimiser l'analyse radiomique des STS afin de réaliser une classification non invasive dans la pratique courante.

## **1.2. Les sarcomes des tissus mous**

### 1.2.1. Définition

Les sarcomes sont des tumeurs malignes rares représentant moins de 1 % de l'ensemble des cancers (14). Ce sont des tumeurs développées au dépend du tissu de soutien de l'organisme. On différencie les sarcomes osseux, les sarcomes des viscères et les sarcomes des tissus mous (15).

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs très variées sur tous les plans : au niveau histologique, démographique, de leur agressivité et de leur localisation, ces tumeurs pouvant se développer sur n'importe quelle partie du corps et à n'importe quel âge (15). Cependant ils sont le plus fréquemment localisés aux membres inférieurs : entre un tiers et la moitié des sarcomes des tissus mous y sont localisés (16).

Les sarcomes des tissus mous sont représentés à 80 % par quelques types histologiques : les myxofibrosarcomes, les liposarcomes, les leiomyosarcomes, les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (MPNST), les synovialosarcomes, les fibrosarcomes, les sarcomes non spécifiés et de manière moins fréquente on retrouve les angiosarcomes, les rhabdomyosarcomes et les synovialosarcomes (14,15).

### 1.2.2. Épidémiologie et étiologie

A l'heure actuelle il existe peu de facteurs étiologiques reconnus, on retient notamment des prédispositions génétiques chez des patients porteurs de neurofibromatose, de syndrome de Li-Fraumeni, de syndrome de Gardner et de Werner ainsi que certaines expositions : les radiations ionisantes, la dioxine, le chlorophénol, le chlorure de vinyle et certains virus (17). L'incidence annuelle des sarcomes des tissus mous est de 3.6 pour 100 000 et par an, il existe une légère prédominance masculine avec un ratio homme / femme de 1.3 et un âge médian de 60 ans. Les sarcomes des tissus mous sont localisés au tronc dans 40% des cas et au niveau périphérique dans 60 % des cas (18).

### 1.2.3. Classifications

Il existe deux principales classifications des sarcomes des tissus mous : celle de l'organisation mondiale de la santé et celle de l'agressivité tumorale basée sur le grade histologique définie par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (15).

#### - Classification de l'OMS

Selon cette classification, il existe 12 catégories de tumeurs bénignes et malignes, elles-mêmes divisées en 113 sous types histologiques. Cette classification est basée sur le sous type histologique différencié de la tumeur et non sur le tissu d'origine de la tumeur.

Les 12 catégories principales sont les suivantes : tumeurs adipeuses, tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques, tumeurs fibrohistiocytaires, tumeurs musculaires lisses, tumeurs péricytaires (périvasculaires), tumeurs musculaires striées, tumeurs vasculaires, tumeurs chondro-osseuses, tumeurs stromales gastro intestinales (GIST), tumeur des gaines nerveuses, tumeurs à différenciation incertaine, sarcomes non classés et indifférenciés (19).

#### - Grade histologique de la FNCLCC

Cette classification a été développée par Trojani et al. en 1984 (20) et repose sur l'évaluation histologique de plusieurs critères : la différenciation tumorale, l'index mitotique et l'étendue de la nécrose tumorale. La somme de l'ensemble de ces critères permet de définir la tumeur en Grade I, II ou III (Figure 1). C'est la classification histologique la plus utilisée pour ces tumeurs et c'est celle que nous avons considéré dans notre travail (15).

La principale distinction au niveau de cette classification se fait entre le grade I correspondant au bas grade d'une part et aux grades II et III correspondants aux hauts grades. Cette distinction a une importance notamment dans la prise en charge thérapeutique avec la possibilité d'associer une radiothérapie et/ou une chimiothérapie adjuvante à la chirurgie pour les tumeurs de hauts grades. Nous avons également décidé dans notre étude de séparer notre population en deux groupes, tumeurs de bas grades et tumeurs de hauts grades afin d'avoir plus de patient dans chacun des groupes pour rendre plus pertinent les résultats par rapport à une prise en charge thérapeutique qui diffère entre ces bas grades et hauts grades (3,17).

<b>Différenciation tumorale</b>	
<b>Score 1</b>	Sarcomes ressemblant à un tissu adulte normal (ex: liposarcome bien différencié)
<b>Score 2</b>	Sarcomes pour lesquels le diagnostic histologique est certain (ex : liposarcome myxoïde)
<b>Score 3</b>	Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, à cellules claires, alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain
<b>Index mitotique (surface du champ : 0,174 mm<sup>2</sup>)</b>	
<b>Score 1</b>	0 à 9 mitoses pour 10 HPF (pour 10 champs à l'objectif X 40)
<b>Score 2</b>	10 à 19 mitoses pour 10 HPF
<b>Score 3</b>	Plus de 19 mitoses pour 10 HPF
<b>Nécrose tumorale</b>	
<b>Score 0</b>	Absence de nécrose
<b>Score 1</b>	<50 % de nécrose tumorale
<b>Score 2</b>	>50 % de nécrose tumorale
<b>RESULTATS</b>	
<b>Grade I</b>	Somme des scores = 2-3 (risque métastatique faible)
<b>Grade II</b>	Somme des scores = 4-5 (risque métastatique réel)
<b>Grade III</b>	Somme des scores = 6-8 (risque métastatique élevé)

Figure 1 : Classification histologique des sarcomes des tissus mous selon la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Tableau extrait de Causeret, Chaigneau L, Isambert N, Kalbacher E, Kurtz JE, Rios M, Verhaeghe JL et al. Sarcomes des Tissus Mous (STM) des membres. Référentiel interrégional. Oncologik. 05/2014.

#### 1.2.4. Présentation clinique

La présentation clinique est très variée et peu spécifique, elle dépend de la localisation de la tumeur et de ses éventuelles métastases, la majorité des patients se présentant devant la découverte d'une masse indolore se majorant progressivement. La masse peut parfois être découverte dans les suites d'un traumatisme avec une confusion fréquente avec un simple hématome des parties molles. La plupart des STS sont indolore même si la présence de douleurs ne remet pas en cause le diagnostic, notamment devant les tumeurs MPNST (Malignant peripheral nerve sheath tumours) qui peuvent se traduire par des douleurs radiculaires, des déficits sensitifs et moteurs (16).

Les autres signes cliniques possibles sont : une altération de l'état général, une impotence fonctionnelle du membre atteint, des compressions vasculaires ou nerveuses et des complications infectieuses en cas de nécrose avec effraction cutanée (21).

### 1.2.5. Présentation radiologique

Les objectifs de l'imagerie médicale devant ces tumeurs sont de confirmer la suspicion diagnostique devant une masse des parties molles, d'estimer sa taille, d'identifier ses rapports, de guider les biopsies et de préparer l'intervention chirurgicale. L'imagerie a également pour rôle de déterminer si une tumeur des parties molles est bénigne ou maligne. L'échographie est un examen de débrouillage qui permet de bien analyser les rapports de ces tumeurs et éventuellement de reconnaître certaines lésions bénignes comme des abcès, des kystes ou des hématomes. La radiographie standard a une place limitée mais peut mettre en évidence des ossifications, des calcifications intra tumorales ou une réaction osseuse adjacente (21). La modalité d'imagerie optimale dépend du site anatomique, pour les STS des extrémités, l'IRM est la meilleure modalité car elle permet d'obtenir un bon contraste entre la tumeur et les muscles adjacents et permet d'étudier les structures nobles alentours. Elle permet également une meilleure planification opératoire ou pré radiothérapie (16). Le scanner aura sa place dans le bilan d'extension par la réalisation d'un scanner thoracique devant des STS de grade II ou III et devant des tumeurs de plus de cinq centimètres (16). Les métastases ganglionnaires sont rares, excepté pour certains types histologiques comme les sarcomes épithéloïdes et les sarcomes à cellule claires qui peuvent nécessiter un complément d'analyse locorégional par scanner ou IRM. Dans certains sous types histologiques particuliers, un scanner abdominal ou un scanner cérébral d'extension peuvent également être indiqués à la recherche de métastases.

En IRM les séquences les plus fréquemment réalisées devant ce type de tumeurs sont : pondérées T1, pondérées T2 avec saturation de graisse, pondérées T1 après injection de Gadolinium et avec saturation de la graisse. La présentation des sarcomes des tissus mous est très variée, on pourra visualiser un signal hétérogène en séquence pondérée T1 sans injection de gadolinium et pondérée T1 après injection de gadolinium montrant une prise de contraste hétérogène, un signal hétérogène en séquence pondérée T2 avec saturation de la graisse, une invasion des structures adjacentes, une croissance rapide lors des différents contrôles.

Le scanner mettra en évidence une prise de contraste hétérogène avec comme pour l'IRM la mise en évidence de portions tissulaires et de portions nécrotiques (21).

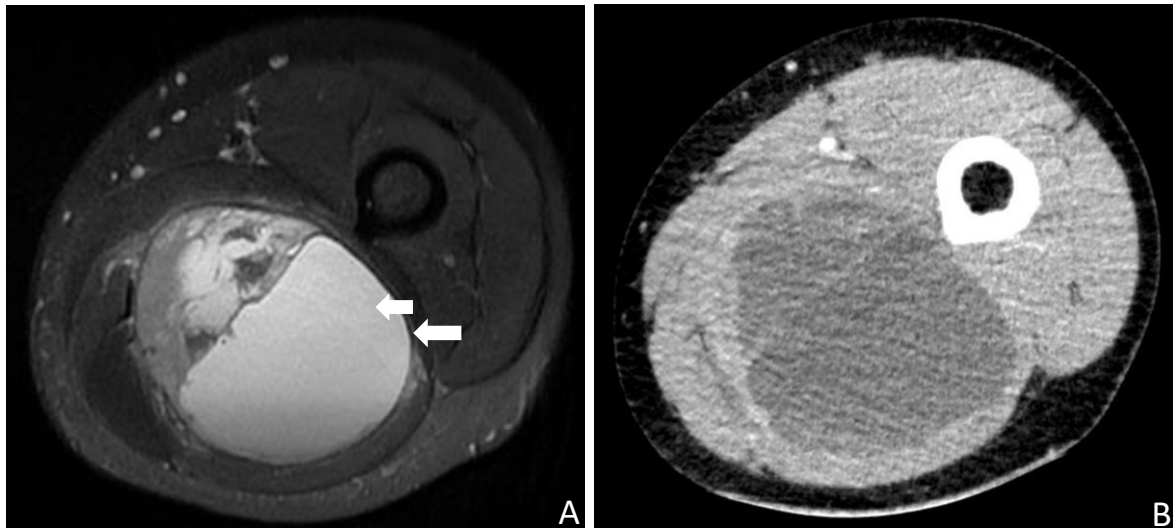


Figure 2 : Homme de 25 ans présentant une neurofibromatose de type I. IRM en séquence axiale T2 avec saturation de la graisse (A) et scanner après injection de produit de contraste en coupe axiale (B) montrant une tumeur MPNST du nerf sciatique gauche (flèche blanche) localisée dans la loge postérieure de la cuisse gauche.

#### 1.2.6. Présentation histologique et biopsies

La biopsie est un élément essentiel de la prise en charge, en effet de manière générale, chez un adulte toute masse des parties molles se majorant, faisant plus de cinq centimètre ou persistant plus de quatre à six semaines doit avoir une biopsie (16). En principe, la biopsie devra être faite au niveau du site le moins invasif possible. Les biopsies percutanées à l'aiguille sous contrôle radiologique donnent des résultats satisfaisants et sont moins coûteuses et moins invasives que les biopsies chirurgicales (22). Cependant les biopsies chirurgicales gardent une place lorsque devant la grande hétérogénéité intra tumorale de certains STS, il est difficile d'obtenir un diagnostic précis par les biopsies percutanées ou lorsqu'une grande quantité de tissu est nécessaire pour des analyses moléculaires poussées. Lorsque la biopsie percutanée est prévue, son trajet devra être défini avec le chirurgien et le trajet pourra être tatoué pour que le chirurgien puisse réaliser une ablation afin de diminuer le risque de récurrence sur dissémination le long du trajet (17).

Les prélèvements devront être conservés dans le formol et à l'état frais afin de réaliser une cryoconservation d'une partie du prélèvement, obligatoire pour toute suspicion de sarcome (23).

Dans de rares cas et devant des tumeurs superficielles de petite taille, une biopsie-exérèse monobloc pourra être pratiquée en prenant soin d'éviter l'effraction tumorale afin de réaliser une reprise chirurgicale en cas de malignité avérée (24).

L'analyse histologique de ces tumeurs est difficile : en effet ce sont des tumeurs rares et présentant une grande variété morphologique, elle permet de renseigner sur le type, le sous-type histologique, le degré d'agressivité et le pronostic de la lésion (1).

La première étape est l'analyse morphologique réalisée sur lame avec étude cytologique et de l'architecture. Il est ensuite réalisé une analyse par des marqueurs immunohistochimiques qui permettent d'éliminer des diagnostics différentiels et de mettre éventuellement en évidence un type ou sous type histologique. Certains types histologiques comportent des anomalies de type mutation, translocation ou amplification de gènes et qui peuvent être utilisées pour le diagnostic. Ainsi les techniques de type hybridation in situ en fluorescence (FISH), réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR) permettent de mettre en évidence ces différentes anomalies des gènes et de définir le type ou sous type histologique (25). Ces différentes techniques peuvent être réalisées sur tissu frais, congelé ou sur tissu fixé et inclus en paraffine. Enfin une technique récente : le séquençage haut débit de l'ARN tumoral a permis de mettre en évidence de nouvelles modifications de la génomique tumorale et ainsi de mieux caractériser les différents types et sous types de sarcomes (29,30).

La détection histologique de mutation génétique a également un intérêt pronostic et de prise en charge car certaines de ces modifications permettent de mettre en place des chimiothérapies plus spécifiques ou des thérapies ciblées (31).

Les biopsies présentent plusieurs limites, premièrement elles sont invasives avec un risque de dissémination tumorale, de douleurs, de complications hémorragiques ou infectieuses, deuxièmement les biopsies ne représentent qu'une partie de la tumeur souvent très hétérogène et peuvent sous-estimer le stade histologique, enfin l'étude anatomopathologique des biopsies peut se révéler difficile dans certaines situations (25,26).

#### 1.2.7. Prise en charge

L'ensemble de ces tumeurs est analysé au sein d'un réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS) et qui garantit une qualité de lecture des lames histologiques avec doubles lectures pour ces tumeurs. Ces réseaux



anatomopathologiques sont également connectés à des centres experts cliniques au sein du réseau de référence clinique des sarcomes-GIST-desmoïdes (NetSarc) (15).

Par ailleurs la société européenne de l'oncologie médicale (ESMO) a élaboré des recommandations mises à jour en 2018 afin d'optimiser et de standardiser la prise en charge des sarcomes : premièrement la réalisation d'un scanner devant une localisation tumorale profonde thoraco-abdominale ou une IRM devant une localisation pariétale thoraco-abdominale, une localisation périphérique ou crano-cervicale. Deuxièmement, la nécessité d'une biopsie percutanée sous contrôle radiologique dans des centres spécifiques dont le trajet a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de bien connaître sa localisation. Le trajet et la cicatrice cutanée devront être retirés lors de la chirurgie. Les biopsies peuvent être éventuellement substituées par une exérèse chirurgicale monobloc sans effraction vasculaire si la tumeur est superficielle et de moins de 3 cm. Troisièmement, la nécessité de réaliser une approche multidisciplinaire au sein des réseaux RRepS et NetSarc pour tout patient présentant une masse inexplicée des tissus mous profonde ou de plus de cinq centimètres si elle est superficielle (17).

Nous n'aborderons que le management des tumeurs localisées ou à développement locorégional, la pathologie métastatique ne sera pas abordée car elle ne s'applique pas à notre sujet d'étude (16).

Le traitement standard est la chirurgie pour les STS localisés, celle-ci devra être faite par un chirurgien spécialisé et les marges devront être larges sans résidu tumoral (marges R0), cet objectif est atteint quand la résection de la tumeur comprend au moins 1 mm de marge macroscopique (17).

Pour les tumeurs grade II et III de la FNCLCC, les tumeurs profondes ou de plus de 5 cm une radiothérapie adjuvante plus ou moins associée à une chimiothérapie adjuvante pourra être réalisée. On peut également envisager une radiothérapie ou une chimiothérapie néo adjuvante après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (17).

Pour les tumeurs de grade I de la FNCLCC une chirurgie est le plus souvent réalisée dans un premier temps et en fonction des marges de résection, une radiothérapie adjuvante pourra venir compléter le traitement. Enfin pour les tumeurs initialement non résécables, la prise en charge débutera par une radiothérapie ou une radio chimiothérapie néo adjuvante puis en fonction de l'estimation des marges de résection, la chirurgie associée à la radiothérapie adjuvante pourra être ou non proposée. La reprise chirurgicale (en cas de marges incomplètes R1 ou R2) devra se faire dans des centres experts (17).

### **1.3. Radiomique et analyse de texture**

#### 1.3.1. Définition et généralités

Le terme de radiomique a été introduit en 2010 par Gillies et al. (32) et a été adopté par Lambin et al. en 2012 (33). Les radiomiques permettent de guider les traitements oncologiques en réalisant une classification par stade, histologie et profil moléculaire ou en réalisant une prédiction de la réponse aux traitements (34–36). La radiomique est une science consistant à extraire, analyser et interpréter à haut débit des paramètres quantitatifs issus des images médicales (6). L'analyse de texture est une sous partie des radiomiques qui fournit une technique objective et quantitative de l'hétérogénéité tumorale en analysant la distribution et la relation des pixels et des voxels au sein d'une image (6).

Les sarcomes des tissus mous sont hétérogènes au niveau macroscopique et cellulaire ainsi qu'au niveau génétique et phénotypique avec une hétérogénéité spatiale dans la densité cellulaire, l'angiogenèse et la nécrose (1). L'hétérogénéité tumorale analysée par les radiomiques reflète l'architecture structurale, cellulaire et moléculaire (37). L'hétérogénéité tumorale est difficile à apprécier et surtout à quantifier en imagerie traditionnelle du fait des limites de l'œil humain, même les biopsies peuvent être trompeuses du fait de cette hétérogénéité tumorale (6).

La classification par radiomique présente de nombreux avantages par rapport à la classification histologique des biopsies : elle est non invasive, elle peut être facilement répétée dans le temps afin de rechercher une évolution tumorale et elle permet de prédire la réponse au traitement ou d'évaluer la réponse après traitement (37).

L'analyse de texture a déjà montré des résultats probants dans le pronostic et la réponse au traitement pour les cancers colorectaux, les cancers ORL, les cancers de l'œsophage, du poumon et les carcinomes rénaux à cellules claires (4–8).

Un nombre important de défis tel que la standardisation de la segmentation, du post traitement, ainsi que du lien entre l'analyse de texture et la malignité doivent être relevés avant de pouvoir appliquer ces méthodes dans les pratiques quotidiennes (6).

#### 1.3.2. Segmentation des tumeurs

Afin de préparer les données recueillies lors des examens de scanner et d'IRM nous avons dû segmenter les tumeurs pour chaque patient et pour chaque séquence en scanner et en IRM. La segmentation a été réalisée par consensus entre une manipulatrice en radiologie et un

radiologue avec trois ans d'expérience en radiologie, cette segmentation a été réalisée de telle sorte que le tissu non tumoral n'était pas inclus dans le volume d'intérêt (volume-of-interest = VOI).

Pour l'IRM nous avons utilisé un logiciel nommé ORS visual (v.1985, Object Research Systems (ORS) Inc. Montreal, Quebec, Canada) pour la segmentation manuelle des tumeurs en séquence pondérée T1 avec saturation de la graisse et injection de produit de contraste gadoliné et en séquence pondérée T2w FS. Pour le scanner nous avons utilisé la séquence de perfusion la plus tardive, la segmentation a été réalisée de manière semi-automatique à l'aide d'un logiciel nommé MITK (2016.11.10 v. Win64, Medical Imaging Interaction Toolkit, Heidelberg, Germany).

Une fois ces tumeurs segmentées toutes les données ont été converties en utilisant pyradiomics et le paquet sklearn en langage Python 3.7 selon les recommandations éditées par l'initiative de standardisation des biomarqueurs d'imagerie (Image biomarker standardization initiative = IBSI)(13). Nous avons réalisé une interpolation B-spline afin de générer des VOI isotropiques. Puis nous avons normalisé les valeurs d'étalement des niveaux de gris des voxels afin d'obtenir un spectre comparable de même intensité de niveaux de gris. Les voxels dont les valeurs d'intensité étaient en dehors du spectre ont été ignorés (figure 3).

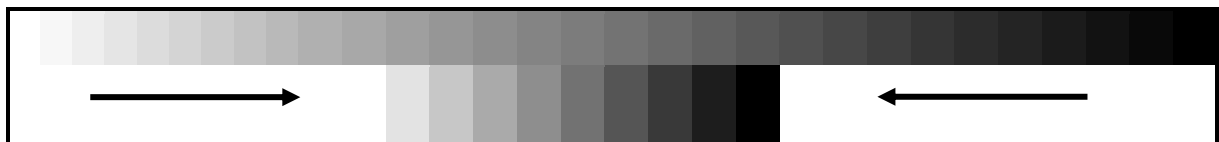


Figure 3 : Schématisation de l'application d'un filtre permettant de diminuer la largeur de l'échelle des niveaux de gris. Pour exemple sur la première ligne on visualise une échelle de niveau de gris comprenant 30 valeurs différentes, celle-ci est réduite au niveau de la 2<sup>e</sup> ligne à seulement 10 valeurs.

### 1.3.3. Extraction des caractéristiques

Deux méthodes de sélection de caractéristiques (features en anglais) ainsi que trois modèles de classification différents ont été utilisés pour réaliser une validation croisée ceci afin d'optimiser le modèle et selon les recommandations de l'IBSI.

L'ensemble de données a été divisé en deux groupes : 75% pour l'apprentissage et 25% pour le test.

Les caractéristiques ont été extraites à partir d'une boîte à outils de caractéristiques : PyRadiomics 3.7, qui permet à partir d'images 2D ou 3D d'extraire les différents attributs caractérisant la tumeur.

Ces caractéristiques ont été extraits pour les bases de données et combinaisons suivantes : 1) scanner injecté, 2) IRM en séquence pondérée T2 avec saturation de la graisse, 3) IRM en séquence pondérée CE T1w FS, 4) combinaison de 2 et 3 (IRM), 5) combinaison de 1, 2 et 3 (scanner et IRM).

Les caractéristiques extraites (120 caractéristiques par base de données) sont réparties en différents groupes : 19 caractéristiques de premier ordre, 16 caractéristiques morphologiques en deux dimensions, 10 caractéristiques morphologiques en trois dimensions, 24 matrices de cooccurrence de niveau de gris, 16 matrices de longueur de plage, 16 matrices de taille de zone, 5 matrices de différences de niveau de gris, 14 les matrices de dépendance de niveau de gris (13).

Les statistiques de premier ordre évaluent la fréquence de distribution des pixels selon leur intensité dans une région donnée. Ainsi on pourra calculer l'intensité moyenne, le seuil (threshold) correspondant au pourcentage de pixel dans un intervalle d'intensité donné, l'entropie correspondant au degré de désordre, l'asymétrie (skewness) correspondant à l'asymétrie de répartition d'intensité des pixels sur un histogramme et enfin le coefficient d'aplatissement (kurtosis) qui traduit l'écrasement de l'histogramme de répartition d'intensité de pixels. Les histogrammes traduisant ces statistiques de premier ordre ne dépendent pas de la localisation spatiale des pixels ni de la relation de chacun des pixels entre eux (6).

Les caractéristiques morphologiques analysent la morphologie en deux dimensions (Shape-based (2D)) et ou en trois dimensions de la tumeur (Shape-based (3D)), ils permettent notamment d'analyser la surface, le volume, la sphéricité, le périmètre, le plus grand et plus petit diamètre (6).

Les caractéristiques de texture d'image sont représentées par des matrices qui évaluent la répartition des pixels dans des directions spécifiques. Il existe différents types de matrices : les matrices de cooccurrence de niveau de gris (Gray Level Cooccurrence Matrix = GLCM ) qui quantifient les différences entre un niveau de gris et la valeur moyenne des niveaux de gris voisins dans la limite d'une distance donnée, les matrices de longueur de plage (Gray Level Run Length Matrix = GLRLM) qui quantifient l'intensité de chaque voxel en associant un niveau de gris à une longueur de plage qui représente le nombre de voxel de même intensité dans une direction donnée, les matrices de taille de zone (Gray Level Size Zone Matrix = GLSZM) qui représentent le nombre de zones homogènes de même taille pour un

niveau de gris donné, les matrices de différences de niveau de gris (Neighboring Gray Tone Difference Matrix = NGTDM) et enfin les matrices de dépendance de niveau de gris (Gray Level Dependence Matrix = GLDM) (figure 4) (6,38).

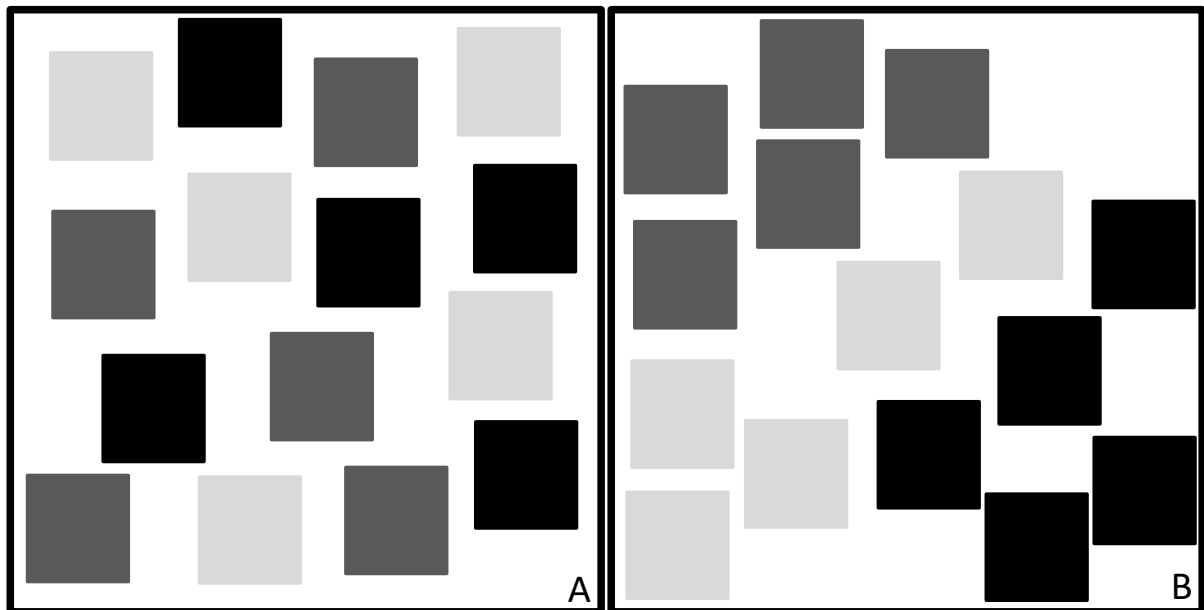


Figure 4 Cette figure permet de comprendre la différence entre les statistiques de premier ordre et les caractéristiques de texture d'image. Chaque petit carré blanc, gris ou noir représente un pixel. Entre la figure A et la figure B, il existe le même nombre de pixel pour les différents niveaux de gris représenté, cependant la disposition dans l'espace de ces pixels est différente. Les statistiques de premier ordre nous donnent une idée de la fréquence de distribution des pixels selon leur intensité dans une région donnée mais sans lien avec leur position dans l'espace ni lien avec les pixels de voisinage, aussi les différentes caractéristiques de statistiques de premier ordre seront identiques pour la figure A et la figure B. Les caractéristiques de texture d'image donnent en revanche des résultats différents pour les deux figures car elles permettent d'analyser la répartition dans l'espace des pixels ainsi que la relation de chaque pixel avec ses voisins (6).

#### 1.3.4. Augmentation artificielle de la taille de la population

Dans notre étude nous avons fait face à un problème d'hétérogénéité des deux groupes de population, en effet le groupe comprenant les tumeurs de bas grade est largement sous représenté par rapport au groupe comprenant les tumeurs de haut grade. La précision finale des résultats est notamment influencée par le déséquilibre des groupes, le but est alors de ré-échantillonner la base de données initiale en sur-échantillonnant les groupes minoritaires. Pour ce faire nous avons utilisé une technique de sur-échantillonnage artificielle des minorités

(synthetic minority oversampling technique = SMOTE). Cette technique permet par un procédé mathématique, d'introduire des échantillons artificiels au sein du groupe minoritaire. Ainsi un ou plusieurs nouveaux échantillons pourront être créés aléatoirement sur une ligne séparant deux échantillons connus. Comme le montre la figure 6, en A nous observons une répartition hétérogène de deux populations avec une nette sous-représentation des croix orange par rapports aux ronds verts. En B est représentée l'augmentation artificielle de la population par technique de sur échantillonnage de la population croix orange en créant artificiellement des croix orange aléatoirement sur une ligne séparant deux croix orange pré existantes (figure 5). La formule mathématique permettant de réaliser ceci est complexe et nous ne développerons pas plus (39).

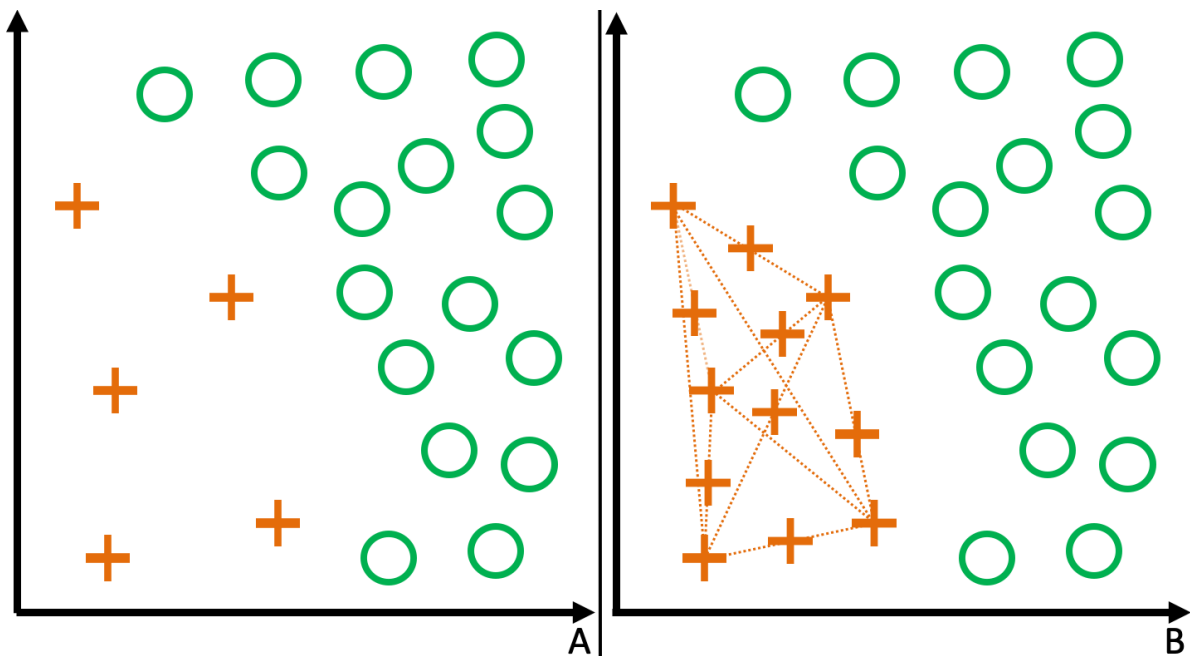


Figure 5 : Représentation schématique de la technique SMOTE. Sur la figure A on visualise deux nuages de points correspondants à des tumeurs de haut grades (ronds verts) et des tumeurs de bas grades (croix orange), on remarque l'inégalité numérique de répartition de ces deux groupes. Afin de rendre ces groupes plus homogènes en nombre on crée artificiellement des nouvelles croix orange transparentes sur la figure B. Celles-ci sont créées aléatoirement sur une ligne reliant deux points connus (deux croix orange existantes).

### 1.3.5. Réductions des caractéristiques

Dans notre sujet d'étude nous avons étudié de multiples variables quantitatives, or celles-ci sont trop nombreuses et il est impossible à première vue de déterminer parmi l'ensemble de ces variables celles qui sont informatives de celles qui ne le sont pas ou qui le sont peu. Aussi nous avons dû faire appel à une méthode de statistique descriptive multidimensionnelle afin de simplifier et de rendre plus pertinentes nos caractéristiques tout en gardant suffisamment d'informations (5). Cette étude fait face à deux problèmes : premièrement nous disposons de 39 patients et nous étudions 120 caractéristiques. Normalement, pour des algorithmes d'apprentissage, le nombre de caractéristiques doit être dix fois supérieur au nombre de patients. Deuxièmement les deux groupes (bas grade et haut grade) ne sont pas de taille comparable : 8 bas grades et 31 hauts grades, nous avons ainsi une classe minoritaire et encore une fois pour les algorithmes d'apprentissage, la classe minoritaire doit être au minimum deux fois plus petite que la classe majoritaire. Le risque face à ces deux problèmes de se retrouver face à un surapprentissage. Le surapprentissage est un phénomène se traduisant par le fait que la solution est trop adaptée aux données d'apprentissage et ne se généralise pas à de nouvelles données qui lui sont inconnues. Ainsi le modèle sera très bon pour déterminer le grade des tumeurs qui ont été apprises mais sera mauvais lorsque l'on fournira une nouvelle tumeur que l'algorithme n'aura pas encore vue.

Il existe deux méthodes pour faire face à ces problèmes : la sélection de caractéristiques qui consiste à sélectionner et à exclure des caractéristiques sans les modifier et la réduction de dimension qui consiste à effectuer des combinaisons entre les caractéristiques pour réduire la dimension (40,41).

Nous avons d'abord testé l'analyse par composantes principales (ACP ou PCA en anglais) qui est une technique de réduction de dimensions permettant de transformer et de simplifier un espace à  $n$  dimensions en un espace de dimensions réduites tout en gardant le plus d'informations pertinentes possibles. Le but est de passer d'un espace de  $n$  dimensions à un espace de  $m$  dimensions où  $m$  est bien inférieur à  $n$  et ainsi de négliger les dimensions pour lesquelles la variation est faible. Ce principe permet d'éviter la surdimensionnalité et le surapprentissage (42).

Nous ne rentrerons pas dans les détails mathématiques qui permettent de réaliser l'ACP car ceux-ci utilisent des notions complexes d'algèbre linéaire, de matrices et d'espaces vectoriels dont le développement sort du cadre de ce travail.

Cependant cette technique ne permet pas de garder une trace des caractéristiques sélectionnées pour chaque modèle, aussi nous avons ensuite abandonné cette technique pour réaliser une sélection de caractéristiques, cette dernière étant détaillée dans le chapitre suivant : « f) Sélection des caractéristiques et l’entraînement des modèles radiomiques ».

### 1.3.6. Sélection des caractéristiques et entraînements des modèles radiomiques

Une fois l’ensemble des caractéristiques extraites, le but est d’entraîner un modèle radiomique afin qu’il puisse classifier les données de manières binaires : bas grade (valeur 0) et de haut grade (valeur 1) (43).

Afin d’entraîner et de valider le modèle nous avons utilisé une approche par k-fold cross validation qui consiste à diviser l’échantillon initial en k échantillons, un des échantillons sera utilisé pour la validation de ce modèle et les k-1 autres échantillons seront utilisé pour l’entraînement (apprentissage) de ce modèle. Cette opération sera répétée k fois afin de changer aléatoirement d’échantillons d’entraînement et d’échantillons de validation pour que tous les échantillons aient servi de validation et d’entraînement (figure 6) (6). Nous avons utilisé cette technique afin de sélectionner les caractéristiques mais également afin d’entraîner ces mêmes caractéristiques à la reconnaissance des images tumorales (3).

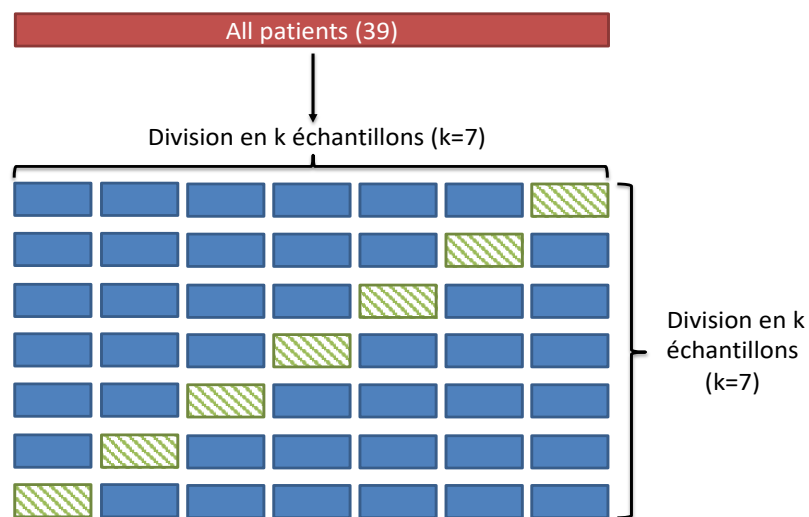


Figure 6 : Représentation schématique de la division de la population initiale en plusieurs échantillons, ici 7 dans cet exemple. Les rectangles bleus représentent les échantillons d’entraînement et les rectangles verts rayés représentent les échantillons de validation. Parmi ces 7 échantillons, l’un est défini comme échantillon de validation et les autres comme échantillon d’entraînement. Ensuite ce procédé est répété autant de fois qu’il y a d’échantillons, ici 7, de tel sorte que chaque échantillon a été un échantillon de validation.



Nous avons appliqué un filtre afin de réduire les caractéristiques corrélées fortement entre elles (seuil à 80%), ce filtrage a permis de réduire les caractéristiques corrélées et de garder 39 caractéristiques pour le scanner injecté, 23 caractéristiques pour CE T1 FS et 24 caractéristiques pour T2w FS.

Nous avons utilisé trois ensembles de sélections et de classifications des caractéristiques (=classifieurs linéaires : la classification par les machines à vecteur de support (Support Vector Classification = SVC ou Support Vector Machines = SVM) associées à l'élimination récursive des caractéristiques avec validation croisée (recursive feature elimination with cross validation = RFECV), la classification par les machines à vecteurs de support associées à l'analyse de la variance (analysis of variance = ANOVA) et la classification par la régression logistique (logistic regression= LR) associée à l'estimateur des moindres carrés pénalisés (least absolute shrinkage and selection operator = LASSO). Les classifieurs linéaires réalisent une séparation linéaire des données.

- Les machines à vecteur de support

Les SVM sont un ensemble de techniques d'apprentissage supervisé destinées à résoudre des problèmes de classification. Les SVM permettent de classer des données en deux catégories distinctes après avoir défini une frontière. Cette frontière est issue de calculs à partir de données d'entraînement que l'on doit fournir aux SVM. Une fois cette frontière définie, les algorithmes SVM sont capables de définir si une nouvelle donnée de la population est située d'une part ou de l'autre de la frontière. Prenons pour exemple un nuage de points (figure 7) avec deux populations de points des ronds bleus et des triangles rouges, le but des SVM est de déterminer la droite permettant de séparer au mieux ces différents points en deux populations. Ainsi après apprentissage de la localisation optimale de cette droite, tout nouveau point dont la nature (rond bleu ou losange rouge) n'est pas encore connu en fonction de sa localisation par rapport à cette droite pourra être classé dans l'une ou l'autre des populations : rond bleu ou triangle rouge (43).

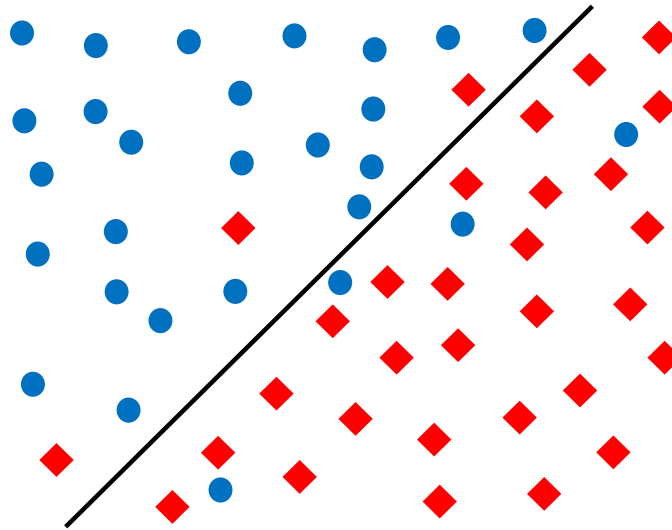


Figure 7 : Représentation schématique de deux populations : les ronds bleus et les losanges rouges. La droite noire correspond à la séparation estimée par les SVM la plus optimale afin de dichotomiser les deux populations.

Ainsi l'analogie avec nos tumeurs est la suivante : nous entraînons les algorithmes de SVM en fournissant une partie de la population bas grade et haut grade ainsi que les caractéristiques de chacune de ces tumeurs. Les caractéristiques vont permettre de déterminer la localisation spatiale de chaque tumeur, puis l'algorithme, connaissant le résultat de chaque tumeur (bas grade ou haut grade) va déterminer la droite permettant au mieux de séparer l'ensemble de ces points en deux populations. En considérant deux paramètres (figure 8) : l'hétérogénéité tumorale et la taille, nous allons entraîner l'algorithme de SVM avec 20 tumeurs tout en connaissant leur grade final, ainsi nous allons déterminer une courbe séparant les hauts grades (ronds verts) et des bas grades (croix orange). Après cet entraînement nous pouvons pour toute nouvelle tumeur (carré bleu) en fonction de son hétérogénéité tumorale et de sa taille, déterminer sa position dans le plan et ainsi savoir si elle a plus de chance d'être un bas grade ou un haut grade selon sa position par rapport à la droite (43).

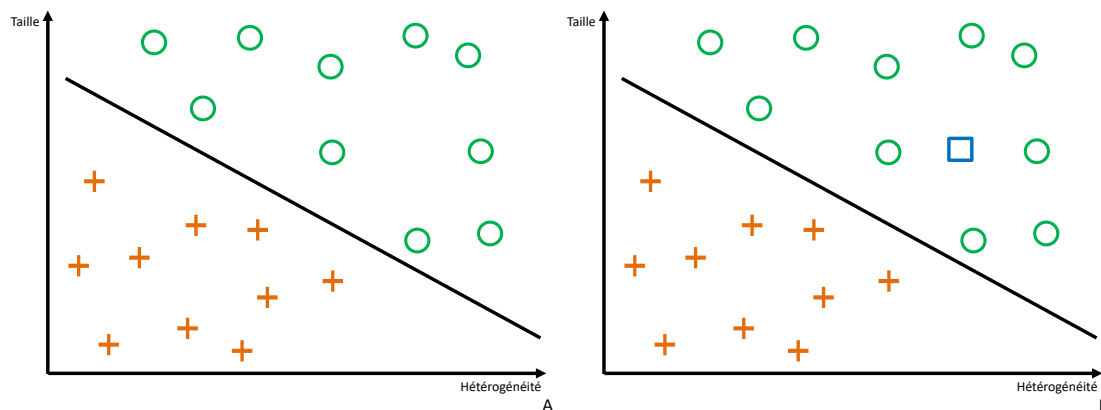


Figure 8 : Représentation schématique du fonctionnement des SVM. L'image A montre la projection de la droite établie par les SVM après avoir placé dans l'espace les ronds verts correspondant aux tumeurs de haut grade et les croix orange correspondant aux tumeurs de bas grade selon l'hétérogénéité et la taille de la tumeur. Sur l'image B il est représenté une nouvelle tumeur par un carré bleu et dont le statut haut ou bas grade est non connu mais par avec son hétérogénéité et sa taille connu, il est possible de déterminer sa position spatiale dans le graphique et donc son grade.

Nous avons ainsi utilisé les SVM combinées à la RFECV et les SVM combinées à l'ANOVA. Pour la première combinaison, la RFECV correspond à une technique permettant d'attribuer des poids (dans le sens coefficient) aux différentes caractéristiques puis à éliminer successivement les différentes caractéristiques. Initialement on a un ensemble formé de toutes les caractéristiques puis les caractéristiques les moins importantes sont éliminées successivement. Dans cette technique on utilise également une validation croisée qui permet de trouver et de s'arrêter au nombre optimal de caractéristiques (44).

Pour la deuxième combinaison l'ANOVA est une méthode statistique qui est utilisée afin de déterminer la proportion de la variance qui peut être expliquée par les données, et ce pour chaque caractéristique. Cette technique combinée au SVM et avec une validation croisée permet également de retenir les caractéristiques les plus significatives (45).

#### - La régression logistique

La régression logistique correspond à une méthode statistique qui permet tout comme les SVM de réaliser une classification binaire des données. Cette méthode aura également en entrée les différentes caractéristiques de tumeurs et donnera en sortie selon une courbe sigmoïde, une probabilité comprise entre 0 et 1. Elle permet tout comme les SVM de réaliser des classifications multi classes, c'est-à-dire avec un grand nombre de caractéristiques d'entrée (46).

La régression logistique a été associée à un modèle de régression pénalisée nommé LASSO qui permet comme les autres techniques de sélection de caractéristiques, de diminuer le nombre de caractéristiques afin de sélectionner les plus pertinents (47).

La régression logistique tout comme les SVM permettent de classer deux populations en établissant une frontière (une droite) entre deux groupes de points, ce qui diffère c'est la méthode mathématique qui permet d'obtenir les résultats. Il existe quelques différences entre la LR et les SVM : la droite établie par SVM est plus égalitaire entre les deux catégories, elle essaye d'être le plus éloigné (technique des marges maximales (figure 9.A)) de l'ensemble des points des deux populations (droite pleine rouge (figure 9.B)) tandis que la droite établie par la LR essaye juste de regrouper les deux populations derrière une droite de manière moins précise (droite pointillé bleu (figure 9.B)). La droite établie par la LR est également plus sensible aux valeurs aberrantes (valeurs s'éloignant de la moyenne des autres valeurs) ce qui peut poser plus de problèmes de classifications que les SVM qui pourront ignorer ces valeurs afin de maintenir une droite classant mieux en moyenne l'ensemble des valeurs (43,48,49). Finalement, la régression logistique est plus sensible aux valeurs aberrantes ce qui peut la conduire à dégrader la précision statistique. On retiendra que les SVM peuvent être considérés comme légèrement plus performants que la régression logistique mais cela reste dépendant du nombre de caractéristiques et du nombre de tumeurs (49).

Dans notre travail nous avons fait le choix de calculer les résultats de la classification des sarcomes des tissus mou par l'un ou l'autre des deux algorithmes classifieurs SVM et LR.

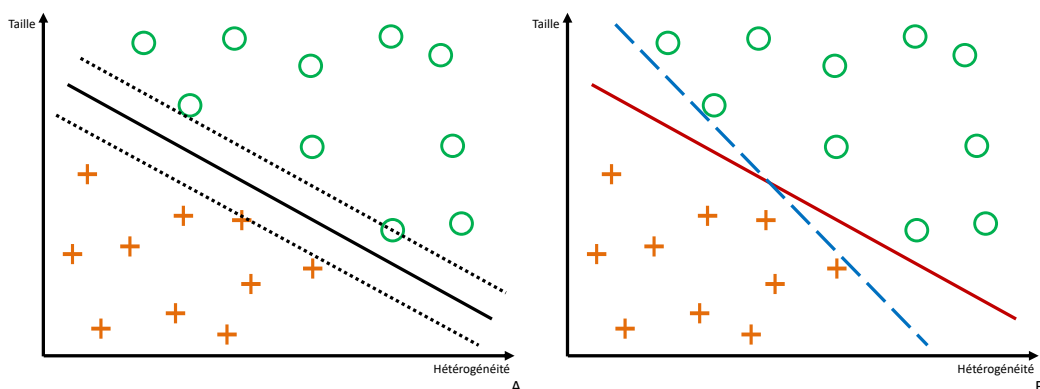


Figure 9 : Représentation schématique d'une population de tumeurs de haut grade (ronds vers) et de tumeurs de bas grade (croix orange). En A on visualise la technique des SVM qui permet de séparer au mieux les deux catégories, technique des marges maximales (représentés par les pointillés) qui permet de définir une droite la plus éloignée des deux marges en pointillés. En B la droite des SVM est représentée par un trait rouge plein, celle de la LR est représentée par un trait pointillé bleu.

### 1.3.7. Classification subjective des tumeurs

Le classement subjectif des tumeurs a été effectué de manière consensuelle par un radiologue ayant 11 ans d'expérience clinique en imagerie musculo-squelettique et par un radiologue ayant 3 ans d'expérience, sur la base des résultats de l'IRM. Les lecteurs étaient aveugles aux résultats histologiques. Les STS ont été classées en bas et en haut grade selon cinq critères décrits dans la littérature : la profondeur (les hauts grades étant plus profonds), la taille supérieure à 5 cm, l'irrégularité des marges tumorales, l'hétérogénéité du signal intra tumoral sur les images pondérées T2w FS et l'œdème péri tumoral. Un seuil de trois critères positifs a été retenu afin de définir les tumeurs en haut grades (50–52).

## 1.4. Objectifs de l'étude

Cette étude a pour but de classer les sarcomes des tissus mous en bas grade et en haut grade par radiomiques et notamment par l'analyse de texture.

Ainsi l'objectif principal de cette étude est de déterminer parmi les différentes modalités d'imagerie en coupe laquelle à la meilleure performance de classification, il s'agit ainsi de savoir si le scanner injecté est plus ou moins performant que l'IRM et au sein de l'IRM laquelle des séquences entre la séquence pondérée T2w FS et la séquence CE T1w FS, est la plus performante. Pour pousser cette comparaison nous nous sommes également demandé si la combinaison des différentes modalités d'IRM (CE T1w FS et T2w FS) et la combinaison de l'ensemble des modalités de scanner et d'IRM permettait d'augmenter les performances de classification. L'objectif principal est également de déterminer quel est le nombre optimal de caractéristiques à sélectionner et parmi les modèles de classification radiomique quels sont les plus performants. L'objectif secondaire est de déterminer si la classification par radiomique des STS est supérieure à la classification conventionnelle subjective des tumeurs.

## 2. ARTICLE

### **Grading of Soft Tissues Sarcomas Using Radiomics Models: Choice of Imaging Methods and Comparison with Conventional Subjective Analysis**

Authors :

Olivier Steinberger<sup>1</sup> M.D.

Bailiang Chen<sup>2</sup>

Roman Fenioux<sup>2</sup>

Quentin Duverger<sup>2</sup>

Yohann Mathieu-Daude<sup>2</sup>

Gauthier Dodin<sup>1</sup> M.D.

Alain Blum<sup>1</sup> M.D, Ph.D.

Pedro Augusto Gondim Teixeira<sup>1</sup> M.D., Ph.D.

- 1- Guilloz imaging department, Central Hospital, University Hospital Center of Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy cedex, France.
- 2- Université de Lorraine, laboratoire IADI, Nancy, France.

Corresponding author:

Olivier Steinberger M.D.

Guilloz imaging department, Central Hospital, University Hospital Center of Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy cedex, France.

e-mail: olivier.steinberger@gmail.com

Phone: 0033 3 83 85 21 61

Fax: 0033 3 83 85 97 25

Nancy, May 9<sup>th</sup> 2020

Dear Editor-in-chief Professor Yves MENU and the European Radiology Editorial Board,

I hereby present the manuscript entitled:

**“Grading of Soft Tissues Sarcomas Using Radiomics Models: Choice of Imaging Methods and Comparison with Conventional Subjective Analysis”**

In this technical development manuscript, with a word count of 2042 words, we sought to evaluate the influence of the modalities of imaging, the radiomics models, and the number of features in soft tissue sarcomas radiomics classification. A conventional subjective analysis was also performed and compared to the radiomics classification. Soft tissue sarcomas (STS) are a rare and heterogeneous group of lesions, and the prognosis is dependent on tumor grade based on histologic analysis. In recent years, radiomics has shown a good correlation with histological tumor grade, but there is no consensus on which image modality, radiomics model, and number of features required for the optimal evaluation of STS grade.

The presented results indicate that the recursive feature elimination with cross validation associated with support vector classification (RFECV+SVC) model and T2w FS images yielded the best overall performance with an 89% accuracy for the differentiation between low- and high-grade STS. Based on these results, the use of a single image modality (T2w FS images) using the RFECV+SVC model can be proposed for non-invasive STS grading based on radiomics. Subjective analysis yielded a lower accuracy for STS grading (67%), indicating a potential benefit of radiomics for non-invasive tumor grading, which might have implications in patient management. This information might have a positive impact on protocol optimization and post-processing for radiomics analysis of STS.

This is an original work, and it has not been published nor is under evaluation for publishing elsewhere.

This publication was approved by all authors and in our institution.

Two authors of this manuscript (P.T. and A.B.) participated in a non-remunerated research agreement with Canon Medical systems, manufacturer of the CT scanner used in this work.

The other authors of this manuscript declare no relationships with any companies whose products or services may be related to the subject matter of the article.

You will find below a list of our team's recent publications:

1. *Gillet, R ; Teixeira, et al.* Comparison of radiographs, tomosynthesis and CT with metal artifact reduction for the detection of hip prosthetic loosening. **Eur Radiol 2019**
2. *Laurent, G ; Villani, et al.* Full model-based iterative reconstruction (MBIR) in abdominal CT increases objective image quality but decreases subjective acceptance. **Eur Radiol 2019**
3. *Gondim Teixeira, PA ; Biouichi, H et al.* Evidence-based MR imaging follow-up strategy for desmoid-type fibromatosis. **Eur Radiol 2019**
4. *Urbaneja, A ; De Verbizier, J et al.* Automatic rib cage unfolding with CT cylindrical projection reformat in polytraumatized patients for rib fracture detection and characterization: Feasibility and clinical application. **Eur J Radiol 2019**
5. *Gondim Teixeira, PA; Formery, AS et al.* Comparison between subtalar joint quantitative kinematic 4-D CT parameters in healthy volunteers and patients with joint stiffness or chronic ankle instability: A preliminary study. **Eur J Radiol 2019**
6. *Trinh, JM ; De Verbizier, J et al.* Imaging appearance and prevalence of the anteromedial meniscomfemoral ligament: A potential pitfall to anterior cruciate ligament analysis on MRI. **Eur J Radiol 2019**
7. *Kolopp, M ; Douis, N et al.* Automatic rib unfolding in postmortem computed tomography: diagnostic evaluation of the OpenRib software compared with the autopsy in the detection of rib fractures. **Int J Legal Med 2019**
8. *Gondim Teixeira, PA ; Chanson, A et al.* Correlation between tumor growth and hormonal therapy with MR signal characteristics of desmoid-type fibromatosis: A preliminary study. **Diagn Interv Imaging 2019**
9. *Gondim Teixeira, PAG; Jaquet, P et al.* CT arthrography of the intra-articular long head of biceps tendon: Diagnostic performance outside the labral-bicipital complex. **Diagn Interv Imaging 2019**
10. *Douis, N ; Formery, AS et al.* Metal artifact reduction for intracranial projectiles on postmortem computed tomography. **Diagn Interv Imaging 2019**

Thank you for your time and consideration,

Olivier Steinberger MD

Guilloz imaging department, Central Hospital, University Hospital Center of Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy cedex, France.

E-mail: [olivier.steinberger@gmail.com](mailto:olivier.steinberger@gmail.com)

Phone: 0033 3 83 85 21 61

Fax: 0033 3 83 85 97 25



## **Keywords**

Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Radiomics; soft tissue sarcomas; texture analysis.

## **Key points**

- Radiomics yielded a better performance for soft-tissue sarcoma grading than conventional subjective analysis.
- MR with T2-weighted fat-saturated images was the best imaging modality for tumor grading with radiomics. Merging different imaging modalities did not improve the overall diagnostic performance.
- Recursive feature elimination and cross-validation with support vector classification was the best radiomics model evaluated.

## **Abbreviations and acronyms**

LASSO: least absolute shrinkage and selection operator

LR: logistic regression

STS: soft tissue sarcoma

RFECV: Recursive feature elimination with cross validation

SVC: support vector classification

ROC AUC: receiver operator characteristics area under the curve

FNCLCC: French soft tumor grading system

VOI: volume-of-interest

IBSI: image biomarker standardization initiative

SMOTE: synthetic minority over-sampling technique

CE CT: contrast-enhanced CT

CE T1w FS: Contrast-enhanced T1-weighted fat-saturated

T2w FS: T2-weighted fat-saturated

## Introduction

Soft tissue sarcomas (STS) are a rare and heterogeneous group of lesions representing less than 1% of all tumors. The prognosis of patients with STS is dependent on tumor grade (1), which also strongly influences therapeutic decision making (2). High-grade STS tend to present higher necrosis ratios and greater histological heterogeneity, which could be potentially assessed by texture analysis (TA), which assesses the contrast heterogeneity of the pixels and voxels of an image (53,54). In recent years, radiomics, which combines texture analysis, geometry information, wavelet reconstruction, and histogram information, has shown a good correlation with histological tumor grade (8,54–56). The reported performance of MRI-based radiomics for the differentiation between low- and high-grade STS varies in the literature (area under the receiver operator characteristics curve [AUC ROC] varying from 0.78 to 0.92) (3,8). Additionally, CT based radiomics has shown promise for the evaluation of tumors of various organs and systems (liver, bowel wall, lung, and kidney); however there is little information available on the application of this method for STS grading (6,9–12,57).

Although standardization of radiomics methods has been proposed, there is no consensus on the optimal imaging modality (e.g., CT versus MRI, contrast enhancement versus spontaneous contrast, sequence weighting, etc.) to be used (13). Moreover, the application of radiomics is technically complex and is also dependent on various factors such radiomics algorithm, number, and quality of the texture features analyzed, all of which may have an impact on diagnostic performance. We hypothesize these factors influence the diagnostic performance of radiomics for the grading of STS (3,8,33).

In this study, we sought to evaluate the diagnostic performance of radiomics for the differentiation between low- and high-grade STS with various imaging modalities (T2-weighted fat-saturated, T1-weighted fat-saturated sequences, and contrast-enhanced CT) and technical factors (radiomics models and number of features). This information might help standardize and optimize the performance radiomics analysis for the non-invasive grading of STS.

## Materials and methods

### Patients and histologic analysis

This single-center prospective study included 52 consecutive patients with a histologically confirmed STS who underwent contrast-enhanced MRI and contrast-enhanced CT from January 2010 to March 2017. This study was approved by the local ethics committee (Clinicaltrials number NCT02895633). All patients were major and signed an informed consent. Seven patients without histological confirmation and five with important metallic artifacts were excluded. Five other patients were excluded because contrast-enhanced CT was not available. Thus, the final study population comprised 39 patients (Fig. 1). Histologic analysis was performed by specialized pathologists under the auspice of the National Sarcomas Network (NetSarc). Tumor grade assessment was performed in needle core biopsy material according to the French soft tumor grading system (FNCLCC). FNCLCC grade I STS were considered low-grade, and FNCLCC grades II and III STS were considered high-grade.

### Acquisition technique

Images were acquired either with a 1.5T MR scanner (SignaHDxt 1.5T, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) (34 patients), or a 3T MR scanner (Discovery MR750W 3.0 T, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) (five patients). T2-weighted and T1-weighted contrast-enhanced (0.1 ml/Kg of Gadobenate Dimeglumine, Multihance® Bracco Imaging®, Milan, Italy) fat-saturated sequences were performed in all patients. CT acquisitions were performed in the same day with a wide-area detector scanner (Aquilion One, Canon Medical Systems, Otawara, Japan) and 1.5-2ml/kg (up to a maximum of 150ml) of an iodinated contrast medium was injected at 4-5 ml/sec in a peripheral vein (Iomeprol-400, Iomeron® Bracco Imaging®, Milan, Italy). The acquisition parameters used are detailed in table 1.

### Radiomics analysis

A radiology technician and a radiologist with three years of clinical experience in musculoskeletal radiology segmented in consensus all STS evaluated. CT images were segmented with MITK software (2016.11.10 v. Win64, Medical Imaging Interaction Toolkit, Heidelberg, Germany), and MR images were segmented with the ORS visual software

(v.1985, Object Research Systems (ORS) Inc. Montreal, Quebec, Canada) (Fig. 2). Care was taken to ensure that peri-tumoral tissue was not included in the volume-of-interest (VOI).

Image analysis was performed using pyradiomics and sklearn package in Python 3.7 following the image biomarker standardization initiative (IBSI)(13). Bspline interpolation was used to generate isotropic voxel size in all image data sets evaluated (minimum between the pixel spacing and slice thickness). Image datasets were also normalized to the scale of 0-100 and quantized with 20 bins to share a similar voxel intensity range. Voxels with intensity values outside the expected range were also removed. After radiomics feature extraction, two feature selection methods and three different classification models were applied under a nested cross-validation framework to optimize the model. Seventy-five percent of the tumors evaluated composed the training set, and the remaining 25% the test set.

#### Feature extraction

Features were extracted using pyradiomics (IBSI proved) in the following image sets and combinations (fig. 3):

1. Contrast-enhanced CT (CE CT)
2. T2-weighted fat-saturated (T2w FS)
3. Contrast-enhanced T1-weighted fat-saturated (CE T1w FS)
4. T2w FS and CE T1w FS
5. All combined

Three different radiomics models were evaluated:

- LASSO with logistic regression (LASSO + LR)
- Recursive feature elimination with cross validation and support vector classification (RFECV + SVC)
- ANOVA with support vector classification (ANOVA + SVC)

The selected number of features varied between five to 20 for all datasets and combinations evaluated.

A nested cross-validation framework (50 iterations for the inner loop and 20 iterations for the outer loop) was implemented with the synthetic minority over-sampling technique (SMOTE) to compensate for the problem of a small population with imbalanced groups.

## Subjective tumor grading

Subjective tumor grading was performed by a radiologist with 11 years of clinical experience in musculoskeletal imaging, based on MRI findings. The reader was blinded to histological findings. STS were classified as low or high grade considering various criteria reported in the literature: depth, size, tumor margin, intratumoral heterogeneous signal intensity on T2-weighted images, and presence of non-enhancing tumor areas suggestive of necrosis (50–52).

## Statistics

Statistical analysis was performed with Python software (v 3.7.5 Python software foundation, Beaverton, USA). Histological analysis was considered as the standard of reference. The results for all models and all image datasets were exported to different confusion matrix to allow receiver operating characteristic (ROC) analysis. The sensitivity, specificity, accuracy, and the AUC ROC for the differentiation between low- and high-grade tumors were considered. The influence of the imaging modality, number of features, and radiomics model on diagnostic performance was evaluated considering all data available for each variable. One-way ANOVA was used to evaluate the statistical significance of differences in accuracy and ROC AUC in the subgroups studied. A *P* value of 0.05 was considered as the threshold of statistical significance. Numeric data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (range).

## Results

### Population

There were 25 men and 14 women (M/F ratio = 1.8/1) in the study population, with a mean age of  $64 \pm 16$  [23-97] years. There were eight grade I, 21 grade II, and 10 grade III STS, yielding eight low-grade and 31 high-grade tumors. The detailed histologic characteristics of the tumors studied are presented in table 2.

The mean  $\pm$  standard deviation of sensitivity, specificity, accuracy, and ROC AUC for all imaging modalities, radiomics models, and number of features evaluated for the test set are presented in table 3.

### Influence of radiomics models and number of features

The radiomics model significantly influenced the accuracy and ROC AUC values for the differentiation between low- and high-grade tumors ( $P = 0.001$  and  $0.01$ , respectively). The RFECV+SVC model yielded the best performance among the radiomics models evaluated with a mean accuracy and ROC AUC of  $86\% \pm 4\%$  and  $89\% \pm 5\%$ , respectively. The performance was slightly worse with ANOVA+SVC and LASSO+LR (mean accuracy/ROC AUC of  $80\% \pm 4\%/83\% \pm 7\%$  and  $80\% \pm 4\%/84\% \pm 6\%$ , respectively). A mean sensitivity and specificity of  $90\% \pm 4\%$  and  $69\% \pm 12\%$  could be reached with the RFECV+SVC model. The number of features selected didn't have a noticeable impact on the performance for STS tumor grading ( $P = 0.9$ ). The mean accuracy and ROC AUC for the analysis of five, 10, 15, and 20 features varied from  $81\text{-}82\% \pm 4\text{-}5\%$  and  $84\text{-}85\% \pm 6\text{-}7\%$ .

In light of these results, henceforth, the performance of the different image modalities evaluated using the RFECV+SVC model with five features is presented.

### Influence of imaging modalities

The imaging modality significantly influenced accuracy and ROC AUC for the differentiation between low- and high-grade STS ( $P < 0.0001$ ). T2w FS images presented the best overall performance with an accuracy and ROC AUC of  $89\% \pm 12\%$  and  $94\% \pm 11\%$ , respectively. The performance of CE CT and CE T1w FS was slightly lower than that of T2w FS with an accuracy and ROC AUC of  $84\% \pm 10\%$  and  $78\% \pm 20\%$  for CE CT and  $83\% \pm 15\%$  and  $89\% \pm 14\%$  for CE T1w FS.

Regardless of the image set evaluated, radiomics analysis yielded better performance than subjective tumor grading, which presented an accuracy of  $67\%$ . The sensitivity and specificity of the radiomics analysis of T2w FS images were also higher than that of subjective tumor grading ( $92\% \pm 10\%$  and  $78\% \pm 30\%$  versus  $50\%$  and  $71\%$ , respectively).

Merging imaging modalities did not improve the overall performance for the differentiation between low- and high-grade STS. The accuracy and ROC AUC of the two MR image sets merged was  $86\% \pm 11\%$  and  $94\% \pm 9\%$ , respectively, while that of all image sets merged was  $89\% \pm 9\%$  and  $90\% \pm 13\%$ , respectively. The best overall sensitivity ( $93\% \pm 7\%$ ) was reached when all image sets were merged, and the best overall specificity ( $85\% \pm 24\%$ ) was reached when the MR image sets were merged.

## Discussion

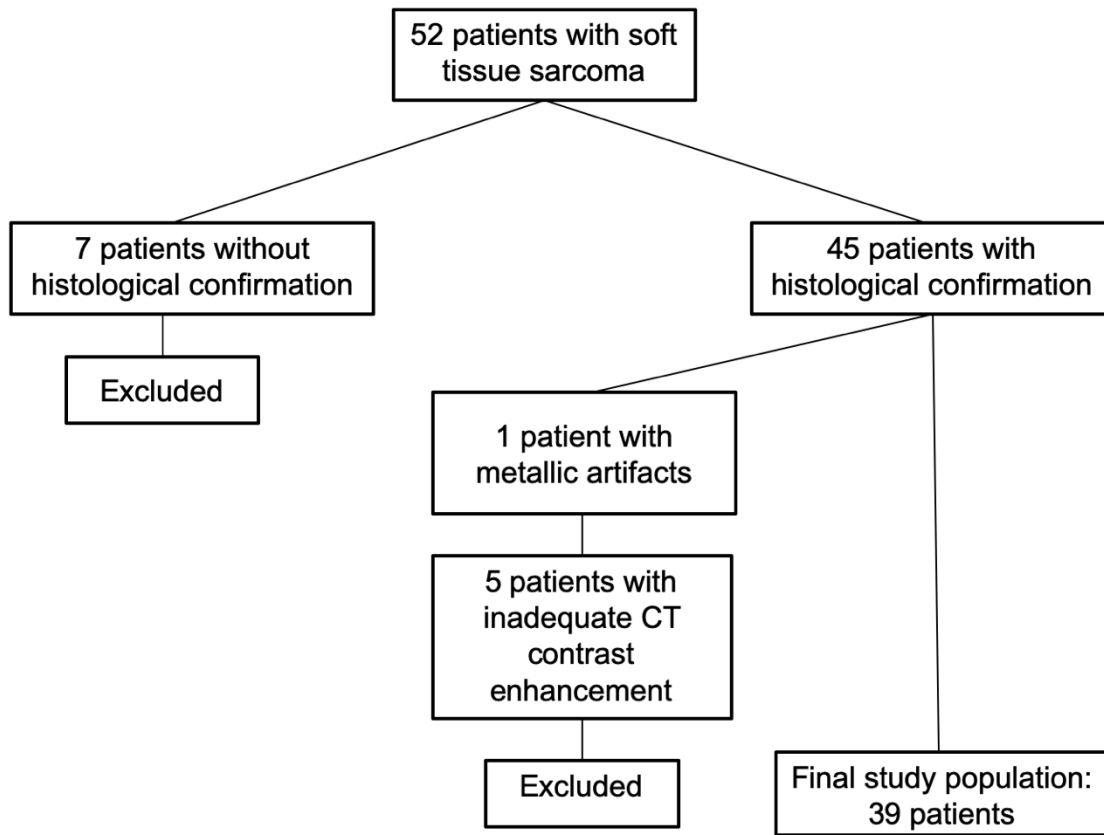
The radiomics model and the imaging modality influenced the diagnostic performance of radiomics for the grading of STS ( $P < 0.01$ ). The RFECV+SVC model and T2w FS images yielded the best overall performance with an 89% accuracy for the differentiation between low- and high-grade STS. This performance is comparable to that reported by Zhang et al. and superior to that reported by Peeken et al., which could be related to the fact that a larger population was evaluated by the latter authors reducing the probability of an overtraining effect (3,8). Although there is no consensus in the literature on the imaging criteria to differentiate low- and high-grade tumors based on conventional analysis (50–52), using the most commonly reported indicators of high-grade tumors, subjective analysis yielded a lower accuracy for STS grading (67%). This indicates a potential benefit of radiomics for non-invasive tumor grading, which might have implications in patient management. On the other hand, the overall diagnostic performance was not influenced by the number of features evaluated or by the combination of various imaging modalities. That being said, the best sensitivity and specificity were obtained using a combination of different imaging modalities, and further studies are necessary to explore this matter. Based on these results, the use of a single image modality (T2w FS images) using the RFECV+SVC model and any number of features can be proposed for non-invasive STS grading based on radiomics.

There are several limitations to this work. The number of STS evaluated was small due to the rarity of these tumors and the monocentric nature of this study. However, the main objective of this work was not to evaluate the diagnostic performance of radiomics in STS grading, but to evaluate the impact to the imaging protocol, radiomics models and number of features, limiting the impact of the small patient population. Secondly, the study population was also heterogeneous with relatively few low-grade STS, which might reflect the general distribution of these tumors (7,18). The SMOTE technique was used to overcome this limitation (39). The semi-automatic 3D segmentation of STS is a time-consuming procedure, and automatic segmentation techniques based on deep learning could be used to facilitate VOI selection (58). Finally, STS of different histological subtypes were evaluated, which might influence the performance of radiomics analysis (18).

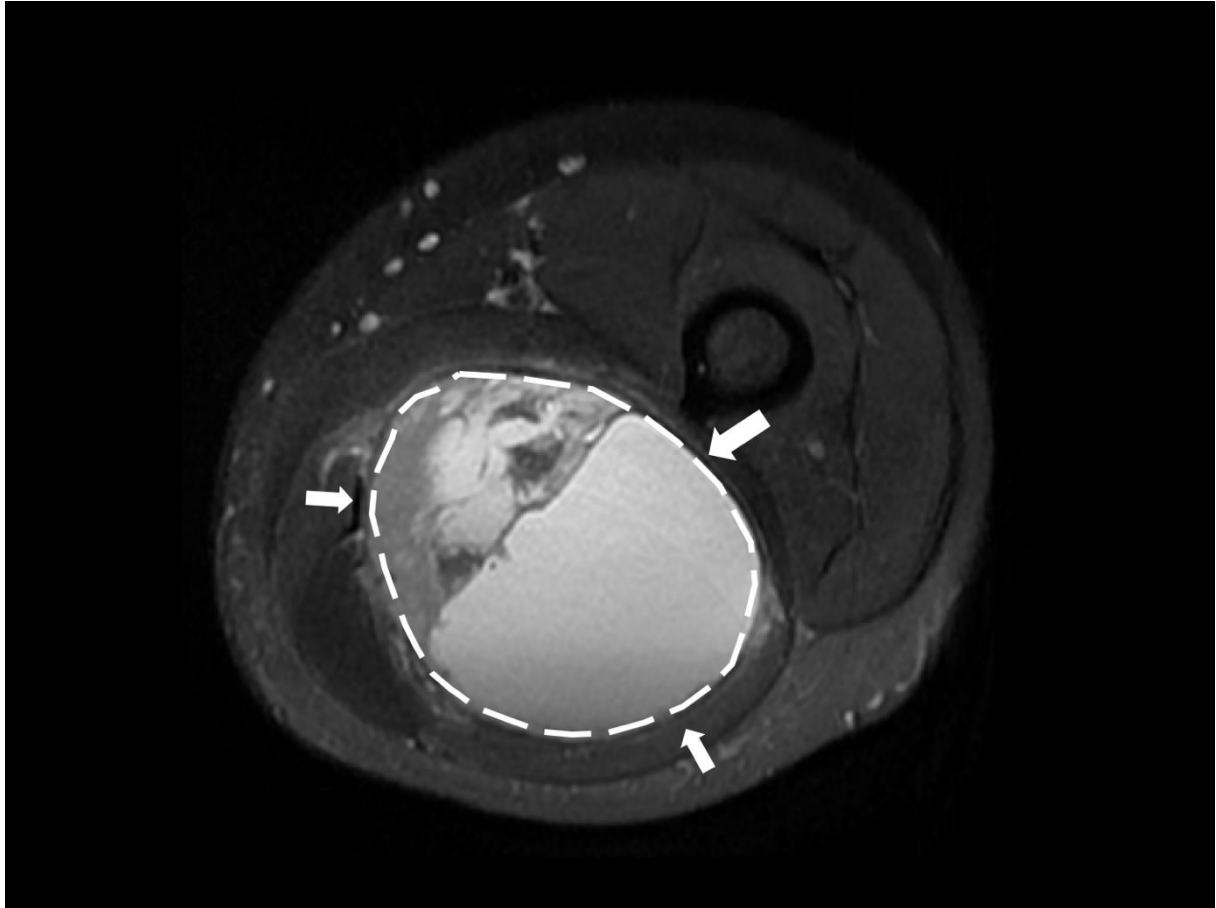
In conclusion, radiomics analysis performed better than subjective evaluation for the non-invasive grading of STS, confirming the potential role of this technique. The RFECV and SVC model applied to T2w FS images yielded the best overall performance even though the best sensitivity and specificity were reached by merging the available image sets. This information might have a positive impact on protocol optimization and post-processing for radiomics analysis of STS.



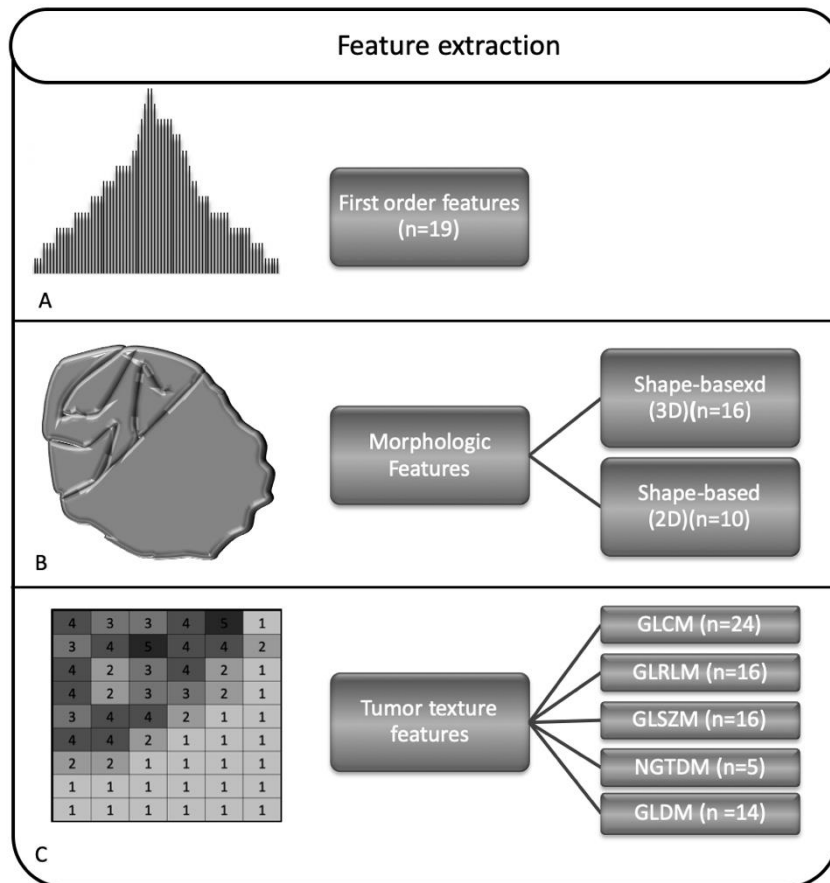
## Figures



**Fig. 1** - Flow chart resuming the patients included and excluded with the final study population.



**Fig. 2** - Twenty-five-year-old men with type I neurofibromatosis. A) Axial T2W fat-saturated MR of a malignant peripheral nerve sheath tumor of the left sciatic nerve (white arrows) localized on the posterior lodge of the thigh. In each image depicting this tumor (not shown), a free-hand ROI (dashed white line). Note that peritumoral tissue was not included within the ROI.



**Fig. 3.** Features extraction details. A) Histogram-based first-order features. B) Morphologic features related to the 2-D and 3-D tumor representation. C) Texture features derived from gray-level co-occurrence matrix (GLCM), gray level run length matrix (GLRLM), gray level size zone matrix (GLSZM), neighboring gray-tone difference matrix (NGTDM), and gray level dependence matrix (GLDM).

## Tables

**Table 1.** MRI and CT acquisition parameters. Values: Min-Max, ms=milliseconds, mm=millimeters, °=angle, W=Weighted imaging, FS=Fat saturation, CE=Contrast enhanced, KV = kilovolt, mA = milliampere, sec = secondes, FOV = field of view, NSA = number of signal average, mL = millilitres, MRI = magnetic resonance imaging, CT = computed tomography

Modalities	MRI		CT
<b>Type of acquisition</b>	T2w FS	CE T1w FS	CE CT
<b>TR (ms)</b>	2500-5277	665	
<b>TE (ms)</b>	44-75	11	
<b>Flip angle (°)</b>	80-90	90	
<b>Bandwidth (kHz)</b>	19-41.7	14.7-62.5	
<b>NSA</b>	2 - 6	1 - 3	
<b>Gap (mm)</b>	0.2-3	0.2-3	
<b>FOV (mm)</b>	156x100- 521x300	140x90- 521x300	
<b>Matrix size</b>	224x224–512x512	352x320-512x384	512 x 512
<b>Slice thickness (mm)</b>	2 - 4	2 - 4	0.5
<b>Number of detectors</b>			320
<b>Tube voltage (KV)</b>			100-130
<b>Tube current (mA)</b>			130-300
<b>Acquisition Time after injection (sec)</b>			105

**Table 2.** Patient’s demographic characteristics and histologic classification of the STS evaluated.

Characteristics	All patients	Low Grade (Grade I)	High Grade (Grade II and III)
Age (years)	64 ± 16	53 ± 19	67 ± 14
Gender			
Men	25 (64%)	6 (15%)	19 (49%)
Women	14 (36%)	8 (21%)	11 (28%)
Final Grade			
I	8 (21%)		
II	21 (54%)		
III	10 (26%)		
Histological type			
Myxofibrosarcoma	7 (18%)	4 (10%)	3 (8%)
Leiomyosarcoma	2 (5%)	2 (5%)	
Myxoid liposarcoma	1 (3%)	1 (3%)	
Fusiform cell sarcoma	12 (31%)	1 (3%)	11 (28%)
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	6 (15%)		6 (15%)
Undifferentiated sarcoma	8 (21%)		8 (21%)
Dermatofibrosarcoma protuberans	1 (3%)		1 (3%)
Rhabdomyosarcoma	2 (5%)		2 (5%)

**Table 3.** Diagnostic performance of the radiomics for the differentiation between low- and high-grade STS. Mean  $\pm$  Standard deviation for Sensitivity (Se), Specificity (Spe), Accuracy (Acc), and ROC AUC (ROC) for all imaging modalities and combinations, radiomics models, and number of features.

Recursive feature elimination with cross validation (RFECV) and support vector classification (SVC), analysis of variance with support vector classification (ANOVA) and support vector classification (SVC), least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) with logistic regression (LR) and for all features group selected : 5, 10, 15 and 20 features selected. Nb = Number.

Radiomics models	Nb of features	CE T1w FS				T2w FS				CE CT				MR combined				ALL combined			
		Se	Spe	Acc	ROC	Se	Spe	Acc	ROC	Se	Spe	Acc	ROC	Se	Spe	Acc	ROC	Se	Spe	Acc	ROC
RFECV + SVC	5	86 $\pm$ 14	73 $\pm$ 34	83 $\pm$ 15	89 $\pm$ 14	92 $\pm$ 10	78 $\pm$ 30	89 $\pm$ 12	94 $\pm$ 11	93 $\pm$ 9	48 $\pm$ 20	84 $\pm$ 10	78 $\pm$ 20	86 $\pm$ 10	85 $\pm$ 24	86 $\pm$ 11	94 $\pm$ 9	93 $\pm$ 7	75 $\pm$ 26	89 $\pm$ 9	90 $\pm$ 13
	10	83 $\pm$ 10	58 $\pm$ 34	78 $\pm$ 11	82 $\pm$ 18	92 $\pm$ 9	83 $\pm$ 24	90 $\pm$ 11	94 $\pm$ 10	89 $\pm$ 9	53 $\pm$ 20	82 $\pm$ 10	85 $\pm$ 10	90 $\pm$ 10	73 $\pm$ 34	87 $\pm$ 12	93 $\pm$ 9	90 $\pm$ 10	85 $\pm$ 24	89 $\pm$ 11	93 $\pm$ 9
	15	83 $\pm$ 9	68 $\pm$ 34	80 $\pm$ 11	82 $\pm$ 15	93 $\pm$ 9	80 $\pm$ 25	90 $\pm$ 10	95 $\pm$ 9	94 $\pm$ 8	50 $\pm$ 23	85 $\pm$ 9	80 $\pm$ 22	91 $\pm$ 8	78 $\pm$ 30	88 $\pm$ 11	92 $\pm$ 12	93 $\pm$ 7	75 $\pm$ 26	89 $\pm$ 9	91 $\pm$ 12
	20	83 $\pm$ 11	65 $\pm$ 29	79 $\pm$ 11	81 $\pm$ 16	88 $\pm$ 12	75 $\pm$ 26	86 $\pm$ 11	91 $\pm$ 12	95 $\pm$ 9	48 $\pm$ 20	86 $\pm$ 9	83 $\pm$ 11	93 $\pm$ 8	75 $\pm$ 30	90 $\pm$ 11	93 $\pm$ 12	92 $\pm$ 8	65 $\pm$ 29	87 $\pm$ 10	91 $\pm$ 12
ANOVA + SVC	5	76 $\pm$ 8	63 $\pm$ 32	73 $\pm$ 9	78 $\pm$ 20	87 $\pm$ 9	73 $\pm$ 26	84 $\pm$ 10	86 $\pm$ 14	88 $\pm$ 13	53 $\pm$ 20	81 $\pm$ 13	77 $\pm$ 16	83 $\pm$ 9	73 $\pm$ 30	81 $\pm$ 9	90 $\pm$ 11	86 $\pm$ 13	60 $\pm$ 21	81 $\pm$ 12	87 $\pm$ 13
	10	79 $\pm$ 8	68 $\pm$ 34	77 $\pm$ 8	80 $\pm$ 18	81 $\pm$ 10	60 $\pm$ 26	77 $\pm$ 11	78 $\pm$ 18	88 $\pm$ 10	53 $\pm$ 20	81 $\pm$ 10	75 $\pm$ 14	87 $\pm$ 8	70 $\pm$ 30	84 $\pm$ 10	87 $\pm$ 15	91 $\pm$ 9	78 $\pm$ 26	88 $\pm$ 9	92 $\pm$ 10
	15	74 $\pm$ 9	63 $\pm$ 32	72 $\pm$ 12	73 $\pm$ 20	80 $\pm$ 13	63 $\pm$ 32	77 $\pm$ 13	84 $\pm$ 15	86 $\pm$ 11	60 $\pm$ 21	81 $\pm$ 11	77 $\pm$ 14	86 $\pm$ 8	80 $\pm$ 25	85 $\pm$ 9	90 $\pm$ 13	94 $\pm$ 12	60 $\pm$ 31	84 $\pm$ 13	88 $\pm$ 10
	20	75 $\pm$ 9	65 $\pm$ 33	73 $\pm$ 9	74 $\pm$ 18	85 $\pm$ 13	70 $\pm$ 25	82 $\pm$ 12	86 $\pm$ 12	85 $\pm$ 11	50 $\pm$ 16	78 $\pm$ 10	73 $\pm$ 15	86 $\pm$ 7	73 $\pm$ 30	84 $\pm$ 9	90 $\pm$ 12	90 $\pm$ 10	68 $\pm$ 29	86 $\pm$ 11	92 $\pm$ 9
LASSO +LR	5	81 $\pm$ 9	70 $\pm$ 30	79 $\pm$ 10	80 $\pm$ 14	86 $\pm$ 9	75 $\pm$ 26	84 $\pm$ 9	87 $\pm$ 13	82 $\pm$ 11	53 $\pm$ 20	76 $\pm$ 10	75 $\pm$ 14	85 $\pm$ 10	73 $\pm$ 30	83 $\pm$ 12	90 $\pm$ 11	86 $\pm$ 13	65 $\pm$ 24	82 $\pm$ 12	83 $\pm$ 15
	10	79 $\pm$ 8	68 $\pm$ 34	77 $\pm$ 10	80 $\pm$ 16	84 $\pm$ 8	70 $\pm$ 30	81 $\pm$ 10	86 $\pm$ 13	79 $\pm$ 11	55 $\pm$ 22	74 $\pm$ 9	72 $\pm$ 12	88 $\pm$ 8	73 $\pm$ 30	85 $\pm$ 10	88 $\pm$ 14	89 $\pm$ 8	80 $\pm$ 25	88 $\pm$ 10	93 $\pm$ 9
	15	77 $\pm$ 10	63 $\pm$ 32	74 $\pm$ 12	74 $\pm$ 17	84 $\pm$ 10	67 $\pm$ 37	81 $\pm$ 10	86 $\pm$ 17	81 $\pm$ 12	65 $\pm$ 29	78 $\pm$ 12	80 $\pm$ 12	88 $\pm$ 8	75 $\pm$ 26	86 $\pm$ 8	91 $\pm$ 12	89 $\pm$ 10	67 $\pm$ 29	85 $\pm$ 11	88 $\pm$ 11
	20	76 $\pm$ 6	65 $\pm$ 33	74 $\pm$ 9	77 $\pm$ 18	79 $\pm$ 15	67 $\pm$ 29	77 $\pm$ 14	85 $\pm$ 15	79 $\pm$ 10	58 $\pm$ 24	75 $\pm$ 11	75 $\pm$ 14	86 $\pm$ 8	73 $\pm$ 30	84 $\pm$ 10	89 $\pm$ 13	90 $\pm$ 10	67 $\pm$ 29	86 $\pm$ 11	91 $\pm$ 9

### 3. CONCLUSION ET OUVERTURE

La classification par radiomique dans notre étude a montré des performances maximales de classification des STS avec la séquence T2w FS. Les performances de cette séquence avec les SVC associées à la RFECV et cinq caractéristiques sélectionnées étaient pour la sensibilité, spécificité, la précision (accuracy) et la ROC AUC de  $92\% \pm 10\%$ ,  $78\% \pm 30\%$ ,  $89\% \pm 12\%$  et  $94\% \pm 11\%$  respectivement. Les résultats de cette étude ont montré la supériorité de la classification par la séquence pondérée T2w FS par rapport à la séquence pondérée CE T1w FS mais également par rapport aux acquisitions en scanner avec injection de produit de contraste iodé.

La combinaison des séquences IRM ainsi que la combinaison de l'ensemble des séquences IRM et scanner n'ont pas permis d'augmenter la performance globale de la classification par rapport à l'IRM en séquence pondérée T2w FS. En effet ces deux combinaisons ont montré des performances de classifications très proches et légèrement inférieures aux performances de la séquence pondérée T2w FS. Cependant la meilleure sensibilité ( $93\% \pm 7\%$ ) a été obtenue lors de la combinaison de l'ensemble des modalités et la meilleure spécificité ( $85\% \pm 24\%$ ) a été obtenue lors de la combinaison des deux séquences d'IRM. La classification par radiomique a également montré de meilleures performances que la classification conventionnelle subjective de ces tumeurs. En effet la sensibilité, la spécificité et la précision (accuracy) étaient de 50%, 71% et 67% respectivement pour la classification conventionnelle subjective. Peeken et al. ont obtenus des performances comparables en analyse subjective avec une ROC AUC à 64% et 62% pour une première cohorte et 51% pour une autre cohorte (3).

Nous avons évalué les performances des différents modèles radiomiques de classification : la performance du modèle RFECV+SVC a montré les meilleurs résultats avec une précision (accuracy) et une ROC AUC de  $86\% \pm 4\%$  et  $89\% \pm 5\%$  respectivement. Les modèles de classification ANOVA+SVC et LASSO+LR ont montré de plus faibles résultats de classification. La supériorité de ce modèle de radiomique avait déjà été mise en évidence par Zhang et al. avec une précision (accuracy) et une ROC AUC de 88% et  $92\% \pm 7\%$  respectivement pour les SVC (8).

Les performances n'étaient pas influencées de manière statistiquement significative parmi la sélection de 5, 10, 15 ou 20 caractéristiques même si on notait une légère supériorité pour le groupe contenant uniquement 5 caractéristiques.

Ces performances mettent en exergue le potentiel des radiomiques pour effectuer une classification des STS. En effet la classification par radiomique présente de nombreux avantages détaillés ci-dessous.

Cette méthode permettrait une classification précoce, avant même la réalisation d'une biopsie à l'image d'autres tumeurs où l'analyse de texture a déjà fait ses preuves (9–12).

La classification par radiomique pourrait ainsi accélérer la prise en charge dès le diagnostic radiologique en proposant une orientation de classification sans attendre les résultats de la biopsie et ainsi de mettre en place une RCP plus précocement et de débiter un traitement néo adjuvant si nécessaire (3,6). En effet des études récentes montrent que la chimiothérapie néo adjuvante permet un bénéfice significatif chez les patients présentant des sarcomes de haut grade (59).

L'analyse de texture pourrait permettre de mieux atteindre la zone cible de la biopsie afin de prélever dans la zone la plus agressive corrélée à une importante hétérogénéité tumorale. Selon le même raisonnement les radiomiques pourraient permettre de cibler avec précision la zone à détruire et réaliser une carte-radiomique pour des traitements thermo-ablatifs percutanés ou pour la radiothérapie stéréotaxique (37). Il a été montré que les radiomiques permettent une estimation plus précise de la distribution de la dose en radiothérapie en fonction du stade estimée des différentes zones intra tumorales (36). Cette carte radiomique permettrait de générer une carte fonctionnelle à l'image de celle réalisée par la TEP-TDM mais avec une meilleure résolution spatiale et l'absence d'injection de radiotraceurs (60). Une étude similaire pourrait également comparer l'imagerie conventionnelle avec l'imagerie fonctionnelle comme la TEP TDM afin d'établir si les performances sont meilleurs pour la classification de ces sarcomes, ce type d'études combinant TEP TDM et IRM a notamment été réalisé pour évaluer le risque de métastases pulmonaires pour les sarcomes des tissus mous (61,62).

Les radiomiques permettent une analyse de l'hétérogénéité temporelle en plus de l'hétérogénéité spatiale, il serait ainsi envisageable pour les STS de réaliser une étude qui suit ces tumeurs dans le temps et qui permettrait ainsi de détecter une évolution tumorale précoce ou d'évaluer l'efficacité d'un traitement de type radiothérapie ou chimiothérapie (63). Les radiomiques pourraient également être envisageables sur une perfusion dynamique en scanner ou en IRM, afin d'utiliser l'hétérogénéité spatiale et temporelle de la cinétique de rehaussement tumorale comme critère supplémentaire de caractérisation, cela a déjà été fait pour d'autres tumeurs tel que les glioblastomes et les carcinomes ORL (64–67).



Cette méthode de classification permettrait de s'affranchir dans d'autres cas des biopsies qui présentent plusieurs limites telles que la sous-évaluation du grade par la réalisation du prélèvement dans une zone nécrotique de la tumeur, les risques liés à l'aspect invasif de ce geste avec les complications habituelles des biopsies (risques hémorragiques et douleurs principalement) ainsi que le risque de dissémination tumorale (25,26,68). Une étude de Mokrane et al. a permis de déterminer par analyse radiomique sur la cinétique de rehaussement de certains nodules hépatiques en scanner ceux qui étaient suspects de carcinome hépatocellulaires et qui devaient bénéficier ou non d'une biopsie hépatique (69). Les radiomiques peuvent également venir en complément de la biopsie lorsque les tumeurs ou la zone tissulaire de ces tumeurs est petite, d'accès difficile ou dangereux, de plus les radiomiques pourraient venir en complément en tant que marqueur additionnel lorsque le résultat de l'histologie est douteux (37,68).

La classification par radiomiques non invasive et la classification par analyse histologique sur les biopsies ne sont pas concurrentes, en effet Tselikas et al. ont montré que la combinaison des deux entraînait un effet synergique. En effet les radiomiques permettent d'optimiser avec précision la cible de la biopsie au sein des tumeurs en réalisant une carte-radiomique et ainsi cela permet de réduire le nombre de biopsie nécessaire et donc les risques liés aux biopsies. A l'inverse la corrélation des résultats des biopsies avec les radiomiques permet d'enrichir les banques de données et ainsi de rendre la classification par radiomique plus performante (37).

Notre étude montre des résultats prometteurs pour la classification par radiomiques des sarcomes des tissus mous et est en concordance avec les résultats de Peeken et al., Zhang et al. et Corino et al., cependant notre étude a présenté plusieurs limites (3,7,8).

Premièrement elle a été réalisée sur une petite cohorte de 39 patients, Zhang et al. et Corino et al. avaient des cohortes du même ordre de grandeur, seule l'étude de Peeken et al. a été réalisée sur 225 patients dans une étude bi-centrique (3,7,8).

Afin de confirmer ces résultats et pour permettre la réalisation de ce type de classification dans la pratique clinique courante il semble nécessaire de poursuivre sur cette lancée afin de standardiser cette méthodologie (33). En effet la standardisation de la réalisation des radiomiques a été initiée par Zwanenburg et al. mais une standardisation des modalités d'acquisition et de réalisation de l'imagerie semble être nécessaire afin d'homogénéiser les protocoles d'acquisition en imagerie pour réaliser des études prospectives à grande échelle et avec de bons niveaux de preuves (13,33,37).

Deuxièmement la segmentation des tumeurs dans notre étude a été réalisée de manière manuelle pour l'IRM et semi-automatique pour le scanner et récemment des méthodes de segmentation automatique utilisant l'apprentissage profond (deep learning en anglais) ont prouvé leur efficacité ce qui pourrait permettre de réaliser plus facilement des études à grande échelle mais également de rendre disponible ce type d'outils dans la pratique courante (33,58). La réalisation de ce type d'analyse dans la pratique clinique, associés à des comptes rendus automatisés permettrait la sauvegarde d'un nombre importants de paramètres pouvant d'améliorer les performances de ce type d'algorithme en y associant de l'apprentissage profond sur des grandes bases de données (33).

Troisièmement notre population présente une hétérogénéité de répartition des deux groupes avec un groupe bas grade largement sous représenté par rapport au groupe haut grade, cette même hétérogénéité se retrouve dans les études de Peeken et al, Corino et al. et Zhang et al. et s'explique par une hétérogénéité de répartition de ces tumeurs au sein de la population générale. Cette hétérogénéité rend plus difficile l'entraînement des modèles radiomiques pour le groupe sous représenté (3,7,8,18).

Enfin la dernière limite était la non prise en compte du sous type histologique de ces sarcomes des tissus mous qui pourrait avoir une influence sur les performances diagnostiques ainsi une étude de plus grande taille pourrait évaluer les performances de classifications des radiomiques en prenant en compte les différents sous types histologiques (18).

En conclusion la classification par radiomique dans notre étude a montré de meilleures performances que la classification conventionnelle subjective. Cette classification était la plus performante avec la séquence T2w FS et avec le model radiomique RFECV+SVC. Ainsi cette étude devrait aider à mieux choisir les modalités d'imagerie et le protocole d'acquisition pour une analyse radiomique des STS.

#### 4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Corey RM, Swett K, Ward WG. Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: a national cancer database report. *Cancer Med.* 2014 Oct;3(5):1404–15.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
3. Peeken JC, Spraker MB, Knebel C, Dapper H, Pfeiffer D, Devecka M, et al. Tumor grading of soft tissue sarcomas using MRI-based radiomics. *EBioMedicine.* 2019 Oct 1;48:332–40.
4. Jones LD, Golan D, Hanna SA, Ramachandran M. Artificial intelligence, machine learning and the evolution of healthcare. *Bone Joint Res.* 2018 May 5;7(3):223–5.
5. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging.* 2012 Nov;30(9):1234–48.
6. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Feb 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898189>
7. Corino VDA, Montin E, Messina A, Casali PG, Gronchi A, Marchianò A, et al. Radiomic analysis of soft tissues sarcomas can distinguish intermediate from high-grade lesions. *J Magn Reson Imaging.* 2018 Mar;47(3):829–40.
8. Zhang Y, Zhu Y, Shi X, Tao J, Cui J, Dai Y, et al. Soft Tissue Sarcomas: Preoperative Predictive Histopathological Grading Based on Radiomics of MRI. *Acad Radiol.* 2019 Sep;26(9):1262–8.
9. Andersen MB, Harders SW, Ganeshan B, Thygesen J, Torp Madsen HH, Rasmussen F. CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer. *Acta Radiol.* 2016 Jun;57(6):669–76.
10. Raman SP, Chen Y, Schroeder JL, Huang P, Fishman EK. CT texture analysis of renal masses: pilot study using random forest classification for prediction of pathology. *Acad Radiol.* 2014 Dec;21(12):1587–96.

11. Suo S, Cheng J, Cao M, Lu Q, Yin Y, Xu J, et al. Assessment of Heterogeneity Difference Between Edge and Core by Using Texture Analysis: Differentiation of Malignant From Inflammatory Pulmonary Nodules and Masses. *Acad Radiol*. 2016;23(9):1115–22.
12. Raman SP, Schroeder JL, Huang P, Chen Y, Coquia SF, Kawamoto S, et al. Preliminary data using computed tomography texture analysis for the classification of hypervascular liver lesions: generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial frequency measurements--a work in progress. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 Jun;39(3):383–95.
13. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020 Mar 10;191145.
14. De Schepper AM, Bloem JL. Soft tissue tumors: grading, staging, and tissue-specific diagnosis. *Top Magn Reson Imaging*. 2007 Dec;18(6):431–44.
15. Honoré C, Méeus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg*. 2015 Sep;152(4):223–30.
16. Pisters PWT, O’Sullivan B. Clinical Presentation, Classification, and Diagnosis. *Holland-Frei Cancer Medicine 6th edition* [Internet]. 2003 [cited 2020 Jan 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13366/>
17. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv51–67.
18. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere A-V, Péoc’h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e20294.
19. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014 Feb 1;46(2):95–104.

20. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984 Jan 15;33(1):37–42.
21. Smolle MA, Andreou D, Tunn P-U, Szkandera J, Liegl-Atzwanger B, Leithner A. Diagnosis and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk. *EFORT Open Rev*. 2017 Oct;2(10):421–31.
22. Overman MJ, Modak J, Kopetz S, Murthy R, Yao JC, Hicks ME, et al. Use of research biopsies in clinical trials: are risks and benefits adequately discussed? *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):17–22.
23. Rubin BP, Antonescu CR, Gannon FH, Hunt JL, Inwards CY, Klein MJ, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Tumors of Bone. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2010 Apr 1;134(4):e1–7.
24. Bonvalot S, Missenard G, Rosset P, Terrier P, Pécoux CL, Cesne A le. Principes du traitement chirurgical des sarcomes des tissus mous des membres et du tronc de l'adulte. /data/traites/ap/14-43666/ [Internet]. 2013 Aug 2 [cited 2020 May 18]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/826081>
25. Tanas MR, Goldblum JR. Fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of soft tissue neoplasms: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009 Nov;16(6):383–91.
26. Coindre J-M. [Molecular biology of soft-tissue sarcomas]. *Bull Cancer*. 2010 Nov;97(11):1337–45.
27. Edwards RH, Chatten J, Xiong QB, Barr FG. Detection of gene fusions in rhabdomyosarcoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of archival samples. *Diagn Mol Pathol*. 1997 Apr;6(2):91–7.
28. Kelly KM, Womer RB, Sorensen PH, Xiong QB, Barr FG. Common and variant gene fusions predict distinct clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):1831–6.
29. Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz EJ, Serrano-Montilla J, Bernabeu-Taboada D, Pozo-Kreilinger JJ. Are Biopsy Tracts a Concern for Seeding and Local Recurrence in Sarcomas? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Feb;475(2):511–8.

30. Pohlig F, Kirchhoff C, Lenze U, Schauwecker J, Burgkart R, Rechl H, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. *Eur J Med Res*. 2012 Nov 1;17(1):29.
31. Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, Morse DL. The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. *Clin Radiol*. 2010 Jul;65(7):517–21.
32. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Dec;14(12):749–62.
33. Wu W, Parmar C, Grossmann P, Quackenbush J, Lambin P, Bussink J, et al. Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Front Oncol*. 2016;6:71.
34. Liang C, Huang Y, He L, Chen X, Ma Z, Dong D, et al. The development and validation of a CT-based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and stage III-IV colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 May 24;7(21):31401–12.
35. Shiradkar R, Podder TK, Algohary A, Viswanath S, Ellis RJ, Madabhushi A. Radiomics based targeted radiotherapy planning (Rad-TRaP): a computational framework for prostate cancer treatment planning with MRI. *Radiat Oncol [Internet]*. 2016 Nov 10 [cited 2020 May 5];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5103611/>
36. Tselikas L, Sun R, Ammari S, Dercle L, Yevich S, Hollebécque A, et al. Role of image-guided biopsy and radiomics in the age of precision medicine. *Chin Clin Oncol*. 2019 Dec;8(6):57.
37. Chu A, Sehgal CM, Greenleaf JF. Use of gray value distribution of run lengths for texture analysis. *Pattern Recognition Letters*. 1990 Jun 1;11(6):415–9.
38. Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*. 2002 Jun 1;16:321–57.
39. Cao C, Liu F, Tan H, Song D, Shu W, Li W, et al. Deep Learning and Its Applications in Biomedicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Feb;16(1):17–32.

40. Srivastava N, Hinton G, Krizhevsky A, Sutskever I, Salakhutdinov R. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. *J Mach Learn Res.* 2014 Jan 1;15(1):1929–1958.
41. Giuliani A. The application of principal component analysis to drug discovery and biomedical data. *Drug Discovery Today.* 2017 Jul 1;22(7):1069–76.
42. Noble WS. What is a support vector machine? *Nat Biotechnol.* 2006 Dec;24(12):1565–7.
43. Lin X, Yang F, Zhou L, Yin P, Kong H, Xing W, et al. A support vector machine-recursive feature elimination feature selection method based on artificial contrast variables and mutual information. *Journal of Chromatography B.* 2012 Dec 1;910:149–55.
44. Hemphill E, Lindsay J, Lee C, Măndoiu II, Nelson CE. Feature selection and classifier performance on diverse biological datasets. *BMC Bioinformatics.* 2014 Nov 13;15(Suppl 13):S4.
45. Benzaki Y. Logistic Regression pour Machine Learning - Une Introduction Simple [Internet]. Mr. Mint : Apprendre le Machine Learning de A à Z. 2017 [cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://mrmint.fr/logistic-regression-machine-learning-introduction-simple>
46. Amaral Santos PL, Imangaliyev S, Schutte K, Levin E. Feature Selection via Co-regularized Sparse-Group Lasso. In: Pardalos PM, Conca P, Giuffrida G, Nicosia G, editors. *Machine Learning, Optimization, and Big Data.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 118–31. (Lecture Notes in Computer Science).
47. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(1):12–8.
48. Drakos G. Support Vector Machine vs Logistic Regression [Internet]. Medium. 2018 [cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://medium.com/@george.drakos62/support-vector-machine-vs-logistic-regression-94cc2975433f>
49. Zhao F, Ahlawat S, Farahani SJ, Weber KL, Montgomery EA, Carrino JA, et al. Can MR Imaging Be Used to Predict Tumor Grade in Soft-Tissue Sarcoma? *Radiology.* 2014 Mar 8;272(1):192–201.
50. Liu Q-Y, Li H-G, Chen J-Y, Liang B-L. [Correlation of MRI features to histopathologic grade of soft tissue sarcoma]. *Ai Zheng.* 2008 Aug;27(8):856–60.

51. Chhabra A, Ashikyan O, Slepicka C, Dettori N, Hwang H, Callan A, et al. Conventional MR and diffusion-weighted imaging of musculoskeletal soft tissue malignancy: correlation with histologic grading. *Eur Radiol*. 2018 Dec 3;
52. Hayano K, Tian F, Kambadakone AR, Yoon SS, Duda DG, Ganeshan B, et al. Texture analysis of non-contrast enhanced CT for assessing angiogenesis and survival of soft tissue sarcoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(4):607–12.
53. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res [Internet]*. 2016 Nov 15;6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109663/>
54. Tian F, Hayano K, Kambadakone AR, Sahani DV. Response assessment to neoadjuvant therapy in soft tissue sarcomas: using CT texture analysis in comparison to tumor size, density, and perfusion. *Abdom Imaging*. 2015 Aug;40(6):1705–12.
55. Peeken JC, Bernhofer M, Spraker MB, Pfeiffer D, Devecka M, Thamer A, et al. CT-based radiomic features predict tumor grading and have prognostic value in patients with soft tissue sarcomas treated with neoadjuvant radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2019 Apr 5;
56. Hu Y, Liang Z, Song B, Han H, Pickhardt PJ, Zhu W, et al. Texture Feature Extraction and Analysis for Polyp Differentiation via Computed Tomography Colonography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(6):1522–31.
57. Xing S, Freeman C, Jung S, Levesque I. Automated segmentation of soft tissue sarcoma into distinct pathological regions using diffusion and T2 relaxation. In 2016.
58. Sundby Hall K, Bruland ØS, Bjerkehagen B, Zaikova O, Engellau J, Hagberg O, et al. Adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy in high-risk soft tissue sarcoma patients defined by biological risk factors-A Scandinavian Sarcoma Group study (SSG XX). *Eur J Cancer*. 2018;99:78–85.
59. Reuzé S, Schernberg A, Orhac F, Sun R, Chargari C, Dercle L, et al. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 15;102(4):1117–42.
60. Peng Y, Bi L, Guo Y, Feng DDF, Fulham M, Kim J. Deep multi-modality collaborative learning for distant metastases predication in PET-CT soft-tissue sarcoma studies. In 2019. p. 3658–88.



61. Vallières M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I. A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol*. 2015 Jul 21;60(14):5471–96.
62. Bak SH, Park H, Sohn I, Lee SH, Ahn M-J, Lee HY. Prognostic Impact of Longitudinal Monitoring of Radiomic Features in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Jun 19 [cited 2020 May 6];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584670/>
63. Bogowicz M, Tanadini-Lang S, Veit-Haibach P, Pruschy M, Bender S, Sharma A, et al. Perfusion CT radiomics as potential prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2019 Oct;58(10):1514–8.
64. Bogowicz M, Riesterer O, Bundschuh RA, Veit-Haibach P, Hüllner M, Studer G, et al. Stability of radiomic features in CT perfusion maps. *Phys Med Biol*. 2016 21;61(24):8736–49.
65. Park JE, Kim HS, Jo Y, Yoo R-E, Choi SH, Nam SJ, et al. Radiomics prognostication model in glioblastoma using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Scientific Reports*. 2020 Mar 6;10(1):1–9.
66. Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, Liem X, Furstoss C, Aerts HJWL, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Scientific Reports*. 2017 Aug 31;7(1):1–14.
67. Prud'homme C, Deschamps F, Allorant A, Massard C, Hollebécque A, Yevich S, et al. Image-guided tumour biopsies in a prospective molecular triage study (MOSCATO-01): What are the real risks? *Eur J Cancer*. 2018;103:108–19.
68. Mokrane F-Z, Lu L, Vavasseur A, Otal P, Peron J-M, Luk L, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):558–70.

---

## RÉSUMÉ

**Objectifs :** Évaluer les performances diagnostiques des radiomiques pour la différenciation entre les sarcomes des tissus mous (STS) de bas- et de haut grade en utilisant différentes modalités d'imagerie, différents modèles radiomiques et différents nombres de caractéristiques.

**Matériel et méthodes :** L'IRM et le scanner de 39 patients avec un diagnostic histologique confirmé de STS ont été analysés prospectivement. Après la segmentation des volumes d'intérêt et le prétraitement, 120 caractéristiques radiomiques ont été extraites et sélectionnées. Trois modèles radiomiques ont été appliqués : estimateur des moindres carrés pénalisés (LASSO) associé à la régression logistique (LR), l'élimination récursive des caractéristiques avec validation croisée (RFECV) associée à la classification par les machines à vecteur de support (SVC) et l'analyse de la variance (ANOVA) associée à la SVC. L'analyse a été réalisée en utilisant cinq, 10, 15 et 20 caractéristiques. Les séquences pondérées T2 avec saturation de la graisse (T2w FS), pondérées T1 avec saturation de la graisse et injection de gadolinium (CE T1w FS), le scanner injecté (CE CT) ainsi que les différentes combinaisons de modalités ont été évaluées. Une classification subjective a également été réalisée par deux radiologues sur l'IRM afin de servir de référence.

**Résultats :** La séquence T2w FS, le modèle RFECV associé à la SVC ont montré les meilleures performances avec une sensibilité, une spécificité et une exactitude de  $92\% \pm 10\%$ ,  $78\% \pm 30\%$ , et  $89\% \pm 12\%$ , respectivement. La performance de la classification par radiomiques a montré de meilleurs résultats que l'analyse subjective conventionnelle (exactitude de 67%) pour la classification des STS. La combinaison des séquences IRM et la combinaison de l'IRM et du scanner n'ont pas permis d'augmenter la performance diagnostic globale.

**Conclusion:** La classification par radiomiques utilisant la séquence T2w FS, le modèle RFECV associé à la SVC et en sélectionnant cinq caractéristiques représente la meilleure option pour la classification des STS.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Grading of Soft Tissues Sarcomas Using Radiomics Models: Choice of Imaging Methods and Comparison with Conventional Subjective Analysis.

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE - RADIOLOGIE - ANNÉE 2020

---

**MOTS-CLÉS :** Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Radiomics; soft tissue sarcomas; texture analysis.

---

## INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---