



HAL
open science

**Radiomique de l'imagerie par résonance magnétique
(IRM) multiparamétrique pour la prédiction de la
réponse pathologique complète chez les femmes traitées
par chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sein
triple négatif**

Pierre Chaudet

► **To cite this version:**

Pierre Chaudet. Radiomique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique pour la prédiction de la réponse pathologique complète chez les femmes traitées par chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sein triple négatif. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02747062

HAL Id: dumas-02747062

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02747062>

Submitted on 3 Jun 2020

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**RADIOMIQUE DE L'IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE (IRM)
MULTIPARAMÉTRIQUE POUR LA PREDICTION DE LA REPOSE
PATHOLOGIQUE COMPLÈTE CHEZ LES FEMMES TRAITÉES PAR
CHIMIOTHÉRAPIE NEOADJUVANTE D'UN CANCER DU SEIN TRIPLE
NÉGATIF**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT

Pierre CHAUDET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 21/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT

Membres :

Madame le Docteur Agnès COULON, Directrice de thèse

Madame le Docteur Angéline NEMETH

Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU

Monsieur le Docteur Arnaud SEIGNEURIN

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

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mes membres du Jury,

Pr Ivan BRICAULT : Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Je me souviens de mes premières vacances d'IRM à tes côtés. Je te posais des questions et tu me répondais par une autre question dont je n'avais évidemment pas la réponse. J'ai donc voulu acheter un décodeur pour essayer de comprendre toutes tes pensées. Mais Darty était en rupture de stock (probablement à cause du docteur Teyssier qui avait tout acheté). En tout cas, merci pour ta bienveillance et ton implication dans notre formation.

Pr Mireille MOUSSEAU : Merci d'avoir répondu favorablement à mon invitation. J'espère que ce travail fait en collaboration avec les oncologues du CLB vous conviendra.

Dr Arnaud SEIGNEURIN : Je vous avais envoyé un mail pour ce travail, sans grande conviction quant à votre retour. Mais à mon agréable surprise, vous avez répondu très rapidement et en plus favorablement. Merci beaucoup pour votre implication dans notre formation.

Dr Agnès COULON : Tout à débiter lors de notre rencontre aux JFR l'année dernière. Toujours pleine d'enthousiasme, tu as accepté de m'épauler dans ce travail de thèse. Certes ce n'était pas ton idée de départ mais nous sommes quand même parvenus à achever ce travail. Je suis très content de te rejoindre au CLB et j'espère être à la hauteur de tes attentes. En tout cas, prends soin de toi car avec tous tes projets, tu es un peu une superwoman !

Dr Angéline NEMETH : Tu as su accompagner un débutant dans ce travail de longue haleine. Toujours disponible pour répondre à mes questions, tu as essayé de m'expliquer les dessous de la radiomique. Je suis admiratif de ton implication et de ta rigueur. Ce travail est même finalement plus le tien que le mien. En tout cas, merci d'avoir été à mes côtés. Sans toi j'aurai à coup sûr jeté l'éponge. J'espère pouvoir garder contact avec toi en dehors du travail, car j'ai découvert une personne vraiment attachante.

A mes co-internes,

Anthony : Cela fait maintenant 10 ans qu'on s'est rencontré sans jamais se quitter. Je t'ai insisté à venir à Grenoble, j'espère que tu ne regrettes pas ce choix. Tu es une personne avec beaucoup d'humour et nous partageons la même vision de notre travail. Tu as été mon confident pendant ces 5 années. Merci de ton soutien lors des nombreux moments difficiles. J'espère que tu auras ce que tu souhaites pour ton assistanat.

Yann : Cher Monsieur le Professeur, tu es le monsieur plus de la promo. A tes côtés Cortex, je passe pour un gânis, mais bon je ne pourrai jamais rivaliser je pense. J'ai essayé de te suivre en soirée, mais tu n'as pas été grand maître de Faluche pour rien (les murs de Val-Thorens repeints par mes soins peuvent en témoigner). J'ai su t'apprécier un peu plus tous les jours tout au long de cet internat. Et en plus maintenant tu es devenu un des meilleurs potes de mon fils, donc on ne va pas te lâcher !

Corentin : Avec toi le courant est passé dès le 1^{er} jour. J'ai trouvé en toi une personne de confiance présentant de nombreux points communs avec moi. Dès le début à Val-Thorens, tu as été là pour me soutenir dans mes abus festifs. J'ai apprécié partager du temps avec toi. Mais s'il te plaît pour la prochaine sortie sportive, achètes toi un vélo électrique, j'en ai marre de t'attendre !

Maxime : Avec un prénom pareil tu ne peux être qu'un mec bien. Ta sérénité à toute épreuve est impressionnante. Je suis toujours ravi de passer du temps avec toi. A quand le prochain resto ?

Nicolas : Tu es le géant de la promo. Je compte sur toi pour initier Maxou au basket. Yann a déjà essayé mais le souci est que mon fils est déjà plus grand que lui... En tout cas merci pour m'avoir dépanné pour mes gardes du CHU et d'ailleurs.

A mes amis,

Romain : Mon cochon, tu es vraiment une personne qui compte pour moi. Nos vies respectives très chargées nous empêchent de nous voir autant que l'on souhaiterait. J'espère avoir plus de temps à te consacrer dès cette année. Ça sera l'occasion d'initier mon fils à ta passion du basket.

Kévin : Tu es non seulement un très bon ami, mais en plus le parrain de mon fils. Toujours très posé et très réfléchi, j'adore refaire le monde avec toi. Depuis le temps qu'on l'attend, vivement la construction de votre maison.

Yolaine : Ma Yole, merci de me faire rigoler à chacune de nos rencontres. Ne change rien et garde cette insouciance tant attachante.

Baptiste et Lucille : Avec vous les Balus on ne s'ennuie jamais. Notre première rencontre avait commencé sur des chapeaux de roues en finissant à 4 heures du matin. Je me souviens de votre fabuleux mariage et du retour ensemble à votre hôtel. Je suis ravi de vous avoir rencontré. Et Lulu garde le moral en ces moments difficiles.

Manon : J'ai rarement côtoyé une personne avec autant de générosité que toi. Je suis très content qu'on s'entende tous les 4 à merveille, et je te réserve une chambre à Lyon afin que tu viennes nous rendre visite. Tu seras sûrement déçue quand tu liras ces quelques phrases car je n'ai pas osé faire ma demande comme je te l'avais suggéré... mais j'attends que mon modèle Yann me montre comment faire.

A ma famille,

A mes parents : Merci pour votre soutien. De voir la joie de Maxime quand il est avec vous suffit à mon bonheur.

A ma sœur : Heureusement que tu as été là pour traduire ce travail car google trad n'est pas encore au point. En tout cas merci pour ton aide. Et n'hésites pas à venir nous voir sur Lyon car Maxime réclame sa tatie préférée !

A Bob et « Djack » : Vous m'avez accueilli à bras ouvert dès nos premières rencontres. Vous avez su garder votre calme lors des boulettes (oups le levier de vitesse de la Corsa...). Toujours partants pour faire la fête et boire un coup, votre joie de vie est communicative. Vous êtes toujours à nos côtés et je suis très reconnaissant pour toute votre aide (je suis d'accord avec toi Robert déménager tous les ans c'est abusé !). Ne changez rien car Maxime a besoin de Papy Bert et de mamie Jacotte.

A ma compagne : Gaëlle, tu me supportes depuis maintenant plus de 12 ans. Toujours à mes côtés, tu as su me reconforter lors des moments difficiles. Ton soutien sans faille est très touchant. Voulant toujours m'aider, je t'en suis vraiment très reconnaissant. En t'occupant de la mise en page, cette thèse est également la tienne. Je sais ce que tu attends de moi. J'ai constaté ton implication pour récupérer le bouquet à chaque mariage. Je t'aurais demandé plusieurs fois en mariage lors de mes abus de boissons (je demande la VAR pour confirmation). Mais tout vient à point à qui sait attendre. Maxime est le fruit de notre amour et j'espère qu'une petite sœur le rejoindra bientôt.

A mon fils : ta présence me permet de relativiser sur les vraies choses importantes de la vie. Ton sourire chaque jour est communicatif. J'ai hâte que tu grandisses afin de partager encore plus de bons moments ensemble.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	11
MISE AU POINT SUR LE SUJET	12
INTRODUCTION	12
Généralités sur le cancer du sein	12
Le cancer du sein triple négatif	12
Imagerie pré-thérapeutique du cancer du sein triple négatif	14
Chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein	15
Réponse pathologique complète.....	16
Imagerie post-chimiothérapie du cancer du sein	16
RADIOMIQUE	17
Définition	17
Principes techniques.....	18
Radiomique et oncologie.....	19
Application pratiques en IRM	20
OBJECTIFS DE L'ETUDE	22
BIBLIOGRAPHIE	23
RÉSUMÉ	30
ABSTRACT.....	32
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	34
INTRODUCTION	34
METHOD	36
Study design.....	36
Neoadjuvant chemotherapy.....	36
Pre-therapeutic MRI protocol	36
Segmentation of ROIs	37
Features extraction	38
Data mining.....	40
Pathological examination and response to treatment	40
RESULTS	41
Clinical characteristics	41
Comparison of multi-parametric imaging features.....	43
Radiomics based on SUB3 only.....	45
DISCUSSION	47
CONCLUSION:.....	49
BIBLIOGRAPHIE	50
DISCUSSION ET CONCLUSION FINALE.....	55
BIBLIOGRAPHIE	57
CONCLUSION SIGNÉE PAR LE PRESIDENT DU JURY ET LE DOYEN.....	58
SERMENT D'HIPPOCRATE	61

LISTE DES ABREVIATIONS

FRANÇAIS :

- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **HAS** : Haute autorité de Santé

ANGLAIS :

- **AUC**: area under the curve (ou aire sous la courbe)
- **ADC**: apparent diffusion coefficient
- **DCE**: dynamic contrast enhancement
- **HER**: human epidermal growth factor
- **VOI**: volume of interest
- **MLP**: multilayer perception
- **MRI**: magnetic resonance imaging
- **NAC**: neo-adjuvant chemotherapy
- **pCR**: pathological complete response
- **ROC**: receiver operating characteristic
- **SVM**: support vector machine
- **TN**: triple negative
- **TNM**: tumor, node, metastase

MISE AU POINT SUR LE SUJET

INTRODUCTION

Généralités sur le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. On dénombre 58 459 nouveaux cas en 2018 et 12 146 décès, soit 14% des décès par cancer chez la femme (données 2018 de l'Institut National du Cancer). On estime qu'une femme sur huit aura un cancer du sein au cours de sa vie. La prévalence du cancer du sein est en augmentation en raison d'un diagnostic plus précoce (grâce notamment à la mise en place du dépistage organisé) et du vieillissement de la population (1). En France, un dépistage organisé a notamment été mis en place en pour les femmes de 50 à 74 ans avec une mammographie deux incidences, tous les deux ans.

Les cancers du sein se répartissent en deux grands types histologiques : le carcinome de type non spécifique, anciennement canalaire, (de loin le plus fréquent avec 75%) et le carcinome lobulaire (10 %). A cela s'ajoute des sous-types tumoraux en fonction de la présence ou non des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone), et de la surexpression ou non du gène HER 2.

Le cancer du sein est à présent défini comme une maladie hétérogène, aux pronostics variables. Dans la suite de ce document, nous nous focaliserons sur le cancer du sein dit triple négatif.

Le cancer du sein triple négatif

Le diagnostic initial de cancer du sein se fait obligatoirement par biopsie. Sur le matériel tumoral prélevé, le pathologiste va rechercher à l'aide d'immunomarquage la présence ou non de récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone) au niveau des cellules tumorales. En France, une hormonothérapie peut être prescrite si plus de 10% des cellules tumorales expriment les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et/ou la progestérone. Le seuil de positivité

des récepteurs hormonaux est sujet à discussion, avec un seuil de positivité fixé à 10% en France mais seulement 1% aux Etats-Unis. (2,3) Le pathologiste va également chercher la surexpression du récepteur transmembranaire HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) impliqué dans la croissance tumorale. Une thérapie ciblée (Trastuzumab, Herceptin®) peut être indiquée en cas de surexpression de HER2 évaluée à un score 3+ en immunohistochimie ou un score 2+ avec vérification complémentaire par hybridation in situ.

Les cancers n'exprimant pas les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas HER2 définissent les cancers triple négatifs. (4) Les cancers triple négatifs représentent 15 % des cancers du sein infiltrants et n'ont pas de thérapie ciblée pour le moment. (5) Ils se répartissent en type histologique divers (6): canalaire infiltrant à 79.5%, canalaire infiltrant avec carcinome canalaire in situ dans 12 %, lobulaire infiltrant à 1.5 % et autres types histologiques à 7 % (médullaire, sarcomatoïde, papillaire intrakystique, apocrine infiltrant). La majorité des carcinomes triple négatifs sont de type histologique non spécifique, de haut grade et avec un fort index de prolifération (Ki 67 élevé). Ils sont de mauvais pronostic avec une fréquence plus élevée de métastases ganglionnaires et viscérales, un risque de récurrence local accru (7-9). Les cancers du sein triple négatifs sont plus fréquents chez les femmes jeunes (10), avec des tailles tumorales plus grande au moment du diagnostic (4). Ils présentent une croissance rapide, responsable des cancers d'intervalles (survenant entre deux examens de dépistage).

Devant tout cancer triple négatif, il faut évoquer la possibilité d'une mutation du gène BRCA 1 et une consultation oncogénétique doit être envisagée (10% des cancers du sein triple négatifs sont diagnostiqués chez des patientes porteuses de la mutation BRCA 1). (6) En effet, les cancers du sein survenant chez les patientes à haut risque génétique (porteuses de la mutation BRCA 1) présentent à 70% un phénotype triple négatif (6,11).

Imagerie pré-thérapeutique du cancer du sein triple négatif

Les examens de première intention pour explorer un symptôme mammaire sont la mammographie et l'échographie. L'IRM mammaire est un examen de deuxième intention, à l'exception du dépistage des femmes à très haut où l'IRM est un examen de première ligne. En mammographie et en échographie, le cancer du sein triple négatif peut présenter un aspect pseudo-bénin. Il apparaît de forme ronde, ovale ou lobulé dans 60 à 75 % des cas (12–14) avec des contours circonscrits dans 24 à 43 % des cas (12–15). La forme plutôt ronde de ces masses s'explique par la croissance rapide de ces tumeurs qui ne développent pas de stroma réaction et donc ne s'accompagnent pas de désorganisation architecturale (16). Les masses spiculés ne représentent que 7,5 à 8,2 % des cancers du sein triple négatifs (12,17).

En IRM, les cancers triple négatifs apparaissent plus suspects avec une masse de contours irréguliers dans 75 % des cas (17), présentant un rehaussement annulaire dans 76 à 80 % des cas (13,18) et une courbe de rehaussement suspecte de type 3 dans 91 à 100 % des cas (13,19). Le rehaussement annulaire traduit un taux plus élevé de micro-vaisseaux en périphérie de la tumeur par rapport au centre (20). Près de la moitié de ces masses présentent un hypersignal T2 (9,13,18). Cet hypersignal T2 correspondrait à des foyers de nécrose (13). L'existence d'une nécrose centrale est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, avec mauvaise réponse aux traitements, diminution de l'intervalle sans récurrence, augmentation des métastases précoces et augmentation de la mortalité (21). La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande une IRM pour les cancers mammaires traités par chimiothérapie néoadjuvante. Cette IRM pré-thérapeutique a actuellement pour rôle principal d'estimer au plus juste la taille tumorale et de chercher une multifocalité. L'IRM est en effet l'examen le plus performant pour évaluer la taille tumorale.

La pose d'un clip intra-tumoral échoguidé par les sénologues est indispensable avant le début de la chimiothérapie. Ce repère métallique sera en effet la seule chose visible en imagerie

en cas de réponse complète à la chimiothérapie. Dans ce cas de figure, les sénologues mettront un repère métallique au contact du clip juste avant l'opération, afin de guider le chirurgien pour qu'il puisse enlever le lit tumoral.

Chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein

La chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein a été introduite depuis le début des années 1980. Elle a considérablement changé la prise en charge chirurgicale des cancers du sein. Son objectif initial était de convertir les tumeurs « inopérables » en tumeurs « opérables ». Elle présente actuellement trois indications principales :

- Dans les cancers du seins invasifs inflammatoires (T4d) avant mastectomie.
- Dans les cancers du sein localement avancés dans le but de faciliter le geste chirurgical.
- Dans les cancers du sein où la taille tumorale est trop volumineuse (plus de 2 cm soit un stade supérieur ou égal à T2) par rapport à la taille du sein pour permettre un geste chirurgical conservateur d'emblée. Cette dernière indication est la plus fréquente.

Les objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante sont :

- de réduire le volume tumoral initial afin de permettre un traitement chirurgical conservateur et carcinologiquement satisfaisant.
- de permettre une meilleure éradication de la maladie micrométastatique.
- d'évaluer la chimiosensibilité tumorale *in vivo*, en permettant d'ajuster le choix des traitements ultérieurs.

Le cancer du sein triple négatif est un sous-type tumoral agressif, nécessitant une prise en charge rapide. Il n'existe actuellement aucune thérapie ciblée et son traitement se limite aux chimiothérapies néoadjuvantes conventionnelles, basées sur l'association anthracycline/taxane. Les tumeurs triple négatives sont chimiosensibles avec des taux de réponse pathologique complète après chimiothérapie néoadjuvante plus élevés que les autres types de cancers, variant de 20 à 34 % (22–24).

Le traitement néoadjuvant permet d'augmenter le nombre de chirurgies conservatrices tout en fournissant des résultats similaires à ceux de la chimiothérapie adjuvante en termes de survie sans progression, de survie globale et de contrôle loco-régional (25). Une mauvaise réponse à la chimiothérapie néoadjuvante implique généralement un changement de chimiothérapie, un recours précoce à la chirurgie et une mauvaise survie à long terme, quel que soit le traitement post-opératoire.

Réponse pathologique complète

La réponse pathologique complète après traitement néoadjuvant est un facteur pronostic indépendant de survie sans récurrence ou de survie globale (22,26). Il s'agit d'un critère validé d'évaluation de l'efficacité d'un traitement thérapeutique dans les essais cliniques. Elle se définit comme l'absence totale de carcinome invasif sur la pièce chirurgicale, avec absence de métastases ganglionnaires. La présence de carcinome *in situ* est possible. Le stade TNM est donc ypT0 ypNO ou ypTis ypNO.

Imagerie post-chimiothérapie du cancer du sein

A la fin de la chimiothérapie, une imagerie est indiquée pour évaluer l'efficacité du traitement et guider la chirurgie. L'IRM est l'examen de référence pour quantifier la présence ou non d'un reliquat tumoral. Son taux d'exactitude diagnostique est de 71 % en se référant aux résultats anatomopathologiques (27,28). Le choix du traitement chirurgical entre mastectomie et tumorectomie dépendra essentiellement du volume tumoral résiduel mesuré en IRM. Une mastectomie sera indiquée en cas de réduction limitée du volume tumoral en post chimiothérapie, en cas de maladie multifocale et en cas de cancer du sein inflammatoire (29). Il existe en revanche une augmentation du taux de récurrence locorégionale chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur (30).

RADIOMIQUE

Définition

Le terme de radiomique est apparu pour la première fois dans la littérature en 2012 (31). Depuis cette date, plus de 1200 articles ont été publiés avec une croissance exponentielle (2 articles en 2012, 3 en 2013, 4 en 2014, 28 en 2015, 62 en 2016, 174 en 2017, 358 en 2018 et 577 de janvier à septembre 2019) traduisant l'intérêt majeur que porte la recherche en imagerie à propos de la radiomique.

Cette nouvelle discipline, tout comme la grande famille des « -omics », cherche avant tout à extraire le plus de paramètres possibles qui seraient susceptibles de répondre à une question clinique. Ensuite, uniquement les paramètres intéressants statistiquement seront sélectionnés pour déduire une hypothèse scientifique. Cette méthode de procéder peut paraître déstabilisante et sembler aller à l'encontre de l'approche scientifique classique basée sur une hypothèse scientifique qui tend à être confirmée ou infirmée par un travail de recherche (32).

La radiomique est basée sur l'hypothèse que les modifications se produisant à l'échelle microscopique (génétique, moléculaire, cellulaire, tissulaire) engendrées par une pathologie, peuvent être présentes dans l'image. Elle reflète donc la physiopathologie sous-jacente des tissus. D'après Robert Gillies, « Les images sont plus que des images, elles sont des données » (33). Les images radiologiques contiennent en effet beaucoup d'informations. La plupart de ces informations ne sont pas visibles à l'œil du radiologue. La radiomique va convertir les images médicales en un grand nombre de caractéristiques quantitatives exploitables. L'ensemble de ces caractéristiques est appelé le radiome. La radiomique n'est pas de l'intelligence artificielle, mais utilise l'intelligence artificielle pour exploiter le grand nombre de données. Elle va permettre de prédire la réponse thérapeutique, d'évaluer le pronostic, de faire de l'identification tissulaire ou de la stratification.

Principes techniques

La radiomique est un processus complexe comportant 7 étapes (34) :

- La première étape est l'acquisition des images, possible à partir de toutes les modalités d'imagerie (radiologie, scanner, tomographie par émission de positons, IRM).
- La deuxième étape consiste à segmenter les lésions afin de définir la région où se fera l'extraction des données. La segmentation peut être manuelle ou automatique. La segmentation manuelle, en contournant les lésions, permet de se rapprocher de la pratique radiologique quotidienne (32). La plupart du temps la segmentation est réalisée en 3D, permettant donc l'analyse d'un volume.
- La troisième étape est le prétraitement des données.
- La quatrième étape est l'extraction des données. Les paramètres extraits sont de trois natures : de forme, de premier ordre et de texture.
 - Les paramètres de forme décrivent les contours, la forme et les dimensions d'une lésion. Ces paramètres dépendent fortement de la segmentation. On mesure par exemple la surface, le volume, le plus grand axe, la sphéricité, l'index de compacité...
 - Les paramètres de premier ordre décrivent la distribution des niveaux de gris des pixels ou voxels, basé sur l'histogramme. On mesure par exemple l'intensité maximale, l'intensité moyenne, la déviation standard, le coefficient de variation (dispersion des valeurs d'intensité autour de la moyenne), le kurtosis (aplatissement) qui évalue si l'histogramme présente une distribution gaussienne, le *skewness* (asymétrie) qui quantifie l'asymétrie de l'histogramme.
 - Les paramètres de texture décrivent le positionnement des pixels les uns par rapport aux autres (leurs organisations spatiales). Classiquement l'analyse de texture se fait avec une matrice de co-occurrence. On peut mesurer notamment l'entropie, le contraste, l'homogénéité. L'entropie est l'un des paramètres de texture le plus étudié. Elle quantifie le caractère aléatoire de la distribution de

l'intensité des voxels au sein de l'image. Elle sera plus élevée en cas d'image hétérogène.

- La cinquième étape est la sélection des paramètres. En effet, il est possible d'extraire des centaines de paramètres de chaque image. Mais il est indispensable de réduire ce nombre de paramètres afin d'éviter un surapprentissage lié à un nombre insuffisant de patient. Le risque serait de faire de « fausses découvertes » liées au hasard statistique. Par exemple, la sélection peut se faire sur la non-redondance des paramètres, leurs reproductibilités...
- La sixième étape est la classification. Le but est d'entraîner un algorithme afin qu'il identifie l'appartenance ou non d'un individu à un groupe donné en réalisant des prédictions à partir d'un grand nombre de données.
- La septième et dernière étape est la validation. Cette étape permet de s'assurer que le modèle est applicable à une autre population comparable. Pour cela, la population d'étude est séparée dès le début en deux groupes ayant des caractéristiques comparables. Le premier groupe « d'entraînement » permettra la mise en place du modèle. Le deuxième groupe « test » permettra d'appliquer le modèle découvert afin d'en tester les performances.

Radiomique et oncologie

La radiomique a tout particulièrement sa place en oncologie. Les patients atteints d'un cancer ont pour la plupart de multiples examens d'imagerie pour le diagnostic, le bilan d'extension et pour la surveillance de leurs maladies. Toutes ces images sont une source potentielle de données exploitables pour la radiomique dont l'objectif est une médecine personnalisée, basée sur la tumeur de chaque patient et permettant un traitement optimal.

La radiomique va pouvoir analyser l'hétérogénéité tumorale et péri-tumorale, notion très importante en oncologie, expliquant en partie la résistance tumorale à certains traitements. L'hétérogénéité intra-tumorale spatiale correspond à la coexistence au sein d'une même tumeur

de sous-populations de cellules qui diffèrent par leurs caractéristiques génotypiques et phénotypiques. Cette hétérogénéité cellulaire concerne aussi bien la tumeur que le microenvironnement tumoral. L'hétérogénéité intra-tumorale des lésions mammaires primitives est estimée à 17.4% (35).

Un des grands avantages de la radiomique par rapport à la biopsie, en plus de son caractère non invasif, est son analyse globale de la tumeur et de son environnement. En effet, la biopsie ne va intéresser qu'une partie infime d'une lésion tumorale. Ce problème d'échantillonnage est surtout vrai pour les tumeurs de grande taille et pour les tumeurs hétérogènes. On estime le taux d'erreur histopathologique du cancer à 23 % (36), essentiellement dû à des erreurs d'échantillonnage.

Les changements d'hétérogénéité tumoral entre l'imagerie avant et pendant traitement ont déjà été étudiés (37), montrant que les tumeurs devenaient plus homogènes avec la chimiothérapie néoadjuvante, et ce avant même de diminuer en taille. Cette homogénéisation tumorale était associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Application pratiques en IRM

Sénologie

Dès 2004, Chang et al (38) ont étudié l'utilisation de paramètres quantitatifs extraits d'IRM mammaires afin d'évaluer la réponse thérapeutique à l'aide de paramètres de texture et de premier ordre. Depuis, la radiomique en IRM mammaire a été le sujet de multiples études. Des études se sont intéressées à la prédiction du diagnostic histologique (39) avec de très bon résultats (aire sous la courbe ROC (AUC) de 0,83 pour différencier carcinome canalaire *in situ* du carcinome canalaire invasif). D'autres études ont porté sur la prédiction des marqueurs biologiques tumoraux (40). Il est possible de prédire l'expression des récepteurs de l'*epidermal growth factor* (HER2) avec une AUC de 0,888 (41) et de prédire l'expression du Ki-67 avec une AUC de 0,807 (42). Jeff Wang et al. (43) ont montré qu'il était possible de reconnaître le cancer du sein triple négatif (AUC de 0,878) avec la radiomique IRM de la tumeur et du

parenchyme environnant. L'étude de Foucault et Chaming (44) confirme ces résultats avec une AUC de 0,834.

Des études se sont également intéressées à l'évaluation du pronostic des patientes. Ces études faisaient le lien entre radiomique et génomique et ont montré que l'IRM mammaire pouvait prédire le résultat de tests génétiques pronostics (45) avec une AUC de 0,88 pour le MammaPrint, 0,76 pour l'Oncotype DX et 0,68 pour le PAM50.

Enfin, des études ont essayé de prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein grâce à la radiomique IRM (46–49). Fan Ming et al.(50) ont montré de très bonnes performances avec des AUCs proches de 0.87. L'étude multicentrique de Zhenyu Li et al. (51) quant à elle a trouvé des AUC entre 0,77 et 0,79. Foucault et Chaming (44) ont observé des AUCs proches de 0.67 pour les cancers non triple négatifs.

Braman et al (52) ont évalué la capacité de la radiomique IRM à prédire la réponse histologique complète à partir de l'analyse de texture des régions tumorales et péri-tumorales. Cette étude a montré que l'environnement péri-tumoral était encore plus informatif que la tumeur pour la prédiction thérapeutique.

	AUC générale moyenne	AUC triple négatif moyenne
Braman	0.78	0.93
Fan Ming	0.87	-
Chaming	0.67	-
Zhenyu Liu	0.79	0.86

Autres applications

Plusieurs études radiomiques se sont intéressées au pronostic des cancers gynécologiques. Ces études ont montré que l'hétérogénéité tumorale en imagerie était intéressante pour le pronostic des cancers ovariens (53). L'étude de Lucia et al (54) s'est intéressée à la prédiction après chimiothérapie des cancers du col. Cette étude a montré que la radiomique permettait de prédire la survie sans récurrence avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 88%. En

urologie, la radiomique a permis de distinguer le cancer de la prostate à partir du tissu prostatique bénin (55). Elle permet également de juger du degré d'agressivité du cancer prostatique. La radiomique peut également aider pour évaluer le pronostic des glioblastomes (56). Dans le domaine de la gastro-entérologie, la radiomique IRM a prouvé son efficacité pour prédire la réponse des traitements néoadjuvants des cancers du rectum (57).

OBJECTIFS DE L'ETUDE

La prédiction de la réponse au traitement est essentielle pour une médecine personnalisée. Actuellement, la décision de chimiothérapie néoadjuvante est basée sur le statut triple négatif, alors que seulement 34 % des patientes auront une maladie très chimiosensible avec une réponse pathologique complète et un pronostic excellent. Il serait donc intéressant de développer des outils prédictifs capable de prédire la réponse à la chimiothérapie et guider les oncologues dans le choix du traitement le plus adapté. Le but serait de sélectionner les patientes non répondeuses afin de modifier leurs protocoles de traitement. L'oncologue peut choisir d'ajouter des sels de platine au protocole habituel. L'autre possibilité serait d'ajouter de l'immunothérapie à la chimiothérapie conventionnelle, comme le suggère l'étude KEYNOTE 522.

A terme, il serait possible que les logiciels de radiomiques soient directement installés dans les consoles de traitement des radiologues. Le radiologue aurait un rôle encore plus central dans la prise en charge thérapeutique, en aidant le clinicien à choisir le meilleur traitement pour son patient.

L'objectif de cette étude est de prédire la réponse pathologique complète à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes porteuses d'un cancer du sein triple négatifs, à l'aide de l'analyse radiomique de l'IRM pré-thérapeutique, basée sur l'analyse de la tumeur et de l'ensemble du parenchyme mammaire homolatéral.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. avr 2013;49(6):1374-403.
2. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2010;39(8):F71-8.
3. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *JCO*. juin 2010;28(16):2784-95.
4. Li SP, Padhani AR, Taylor NJ, Beresford MJ, Ah-See M-LW, Stirling JJ, et al. Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI. *Eur Radiol*. juill 2011;21(7):1364-73.
5. Foulkes WD, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010;11.
6. Billar JAY, Dueck AC, Stucky C-CH, Gray RJ, Wasif N, Northfelt DW, et al. Triple-Negative Breast Cancers: Unique Clinical Presentations and Outcomes. *Ann Surg Oncol*. oct 2010;17(S3):384-90.
7. Turner NC, Reis-Filho JS. Tackling the Diversity of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 1 déc 2013;19(23):6380-8.
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*. 1 août 2007;13(15):4429-34.
9. Chen J-H, Agrawal G, Feig B, Baek H-M, Carpenter PM, Mehta RS, et al. Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients. *Annals of Oncology*. 1 déc 2007;18(12):2042-3.
10. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 1 mai 2007;109(9):1721-8.
11. Whitman GJ, Albarracin CT, Gonzalez-Angulo AM. Triple-Negative Breast Cancer: What the Radiologist Needs to Know. *Seminars in Roentgenology*. janv 2011;46(1):26-39.
12. Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*. juill 2011;18(3):146-51.

13. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality Imaging of Triple Receptor–Negative Tumors With Mammography, Ultrasound, and MRI. *American Journal of Roentgenology*. avr 2010;194(4):1160-6.
14. Yang W-T, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2008;111(3):405-10.
15. Ko ES, Lee BH, Kim H-A, Noh W-C, Kim MS, Lee S-A. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol*. mai 2010;20(5):1111-7.
16. Shin HJ, Kim HH, Huh MO, Kim MJ, Yi A, Kim H, et al. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *BJR*. janv 2011;84(997):19-30.
17. Boisserie-Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M, Ferron S, Asad-Syed M, Brouste V, et al. Radiological features of triple-negative breast cancers (73 cases). *Diagnostic and Interventional Imaging*. mars 2012;93(3):183-90.
18. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology*. mars 2009;250(3):638-47.
19. Chen J-H, Baek H-M, Nalcioglu O, Su M-Y. Estrogen receptor and breast MR imaging features: A correlation study. *J Magn Reson Imaging*. avr 2008;27(4):825-33.
20. Teifke A, Behr O, Schmidt M, Victor A, Vomweg TW, Thelen M, et al. Dynamic MR Imaging of Breast Lesions: Correlation with Microvessel Distribution Pattern and Histologic Characteristics of Prognosis. *Radiology*. mai 2006;239(2):351-60.
21. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally Necrotizing Carcinomas of the Breast: A Distinct Histologic Subtype With Aggressive Clinical Behavior. *The American Journal of Surgical Pathology*. mars 2001;25(3):331-7.
22. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *JCO*. 10 mars 2008;26(8):1275-81.
23. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2011;125(1):145-56.
24. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *JCO*. 20 mai 2012;30(15):1796-804.

25. van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L, et al. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *JCO*. 15 nov 2001;19(22):4224-37.
26. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *JCO*. 20 mai 2012;30(15):1796-804.
27. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, et al. Enhancing area surrounding breast carcinoma on MR mammography: comparison with pathological examination. *Eur Radiol* [Internet]. août 2004 [cité 17 sept 2019];14(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-004-2295-3>
28. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* [Internet]. août 2004 [cité 17 sept 2019];14(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-004-2246-z>
29. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26(suppl 5):v8-30.
30. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute randomized trial. *Cancer*. 15 août 2003;98(4):697-702.
31. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*. mars 2012;48(4):441-6.
32. van Helden P. Data-driven hypotheses. *EMBO Rep*. 21 déc 2012;14(2):104-104.
33. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. févr 2016;278(2):563-77.
34. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging*. nov 2012;30(9):1234-48.
35. Torres L, Ribeiro FR, Pandis N, Andersen JA, Heim S, Teixeira MR. Intratumor genomic heterogeneity in breast cancer with clonal divergence between primary carcinomas and lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 20 mars 2007;102(2):143-55.

36. Clauson J, Hsieh YC, Acharya S, Rademaker AW, Morrow M. Results of the Lynn Sage Second-Opinion Program for local therapy in patients with breast carcinoma: Changes in management and determinants of where care is delivered. *Cancer*. 15 févr 2002;94(4):889-94.
37. Parikh J, Selmi M, Charles-Edwards G, Glendenning J, Ganeshan B, Verma H, et al. Changes in Primary Breast Cancer Heterogeneity May Augment Midtreatment MR Imaging Assessment of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology*. juill 2014;272(1):100-12.
38. Chang Y-C, Huang C-S, Liu Y-J, Chen J-H, Lu Y-S, Tseng W-YI. Angiogenic response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy evaluated with parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI. *Phys Med Biol*. 21 août 2004;49(16):3593-602.
39. Bhooshan N, Giger ML, Jansen SA, Li H, Lan L, Newstead GM. Cancerous Breast Lesions on Dynamic Contrast-enhanced MR Images: Computerized Characterization for Image-based Prognostic Markers. *Radiology*. mars 2010;254(3):680-90.
40. Fan M, Zhang P, Wang Y, Peng W, Wang S, Gao X, et al. Radiomic analysis of imaging heterogeneity in tumours and the surrounding parenchyma based on unsupervised decomposition of DCE-MRI for predicting molecular subtypes of breast cancer. *Eur Radiol*. août 2019;29(8):4456-67.
41. Fan M, Li H, Wang S, Zheng B, Zhang J, Li L. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. Weisz A, éditeur. *PLoS ONE*. 6 févr 2017;12(2):e0171683.
42. Fan M, Cheng H, Zhang P, Gao X, Zhang J, Shao G, et al. DCE-MRI texture analysis with tumor subregion partitioning for predicting Ki-67 status of estrogen receptor-positive breast cancers: Tumor Subregion Partitioning on DCE-MRI. *J Magn Reson Imaging*. juill 2018;48(1):237-47.
43. Wang J, Kato F, Oyama-Manabe N, Li R, Cui Y, Tha KK, et al. Identifying Triple-Negative Breast Cancer Using Background Parenchymal Enhancement Heterogeneity on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Radiomics Study. Fan X, éditeur. *PLoS ONE*. 24 nov 2015;10(11):e0143308.
44. Chamming's F, Ueno Y, Ferré R, Kao E, Jannot A-S, Chong J, et al. Features from Computerized Texture Analysis of Breast Cancers at Pretreatment MR Imaging Are Associated with Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology*. févr 2018;286(2):412-20.
45. Li H, Zhu Y, Burnside ES, Drukker K, Hoadley KA, Fan C, et al. MR Imaging Radiomics Signatures for Predicting the Risk of Breast Cancer Recurrence as Given by Research Versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. *Radiology*. nov 2016;281(2):382-91.

46. Wu J, Gong G, Cui Y, Li R. Intratumor partitioning and texture analysis of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI identifies relevant tumor subregions to predict pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: Intratumor Partitioning of Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging*. nov 2016;44(5):1107-15.
47. Aghaei F, Tan M, Hollingsworth AB, Qian W, Liu H, Zheng B. Computer-aided breast MR image feature analysis for prediction of tumor response to chemotherapy. *Med Phys*. nov 2015;42(11):6520-8.
48. Aghaei F, Tan M, Hollingsworth AB, Zheng B. Applying a new quantitative global breast MRI feature analysis scheme to assess tumor response to chemotherapy: Breast Features to Predict Tumor Response. *J Magn Reson Imaging*. nov 2016;44(5):1099-106.
49. Tudorica A, Oh KY, Chui SY-C, Roy N, Troxell ML, Naik A, et al. Early Prediction and Evaluation of Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Quantitative DCE-MRI. *Translational Oncology*. févr 2016;9(1):8-17.
50. Fan M, Wu G, Cheng H, Zhang J, Shao G, Li L. Radiomic analysis of DCE-MRI for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *European Journal of Radiology*. 1 sept 2017;94:140-7.
51. Liu Z, Li Z, Qu J, Zhang R, Zhou X, Li L, et al. Radiomics of Multiparametric MRI for Pretreatment Prediction of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Multicenter Study. *Clin Cancer Res*. 15 juin 2019;25(12):3538-47.
52. Braman NM, Etesami M, Prasanna P, Dubchuk C, Gilmore H, Tiwari P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. *Breast Cancer Res*. déc 2017;19(1):57.
53. Nougaret S, Tardieu M, Vargas HA, Reinhold C, Vande Perre S, Bonanno N, et al. Ovarian cancer: An update on imaging in the era of radiomics. *Diagnostic and Interventional Imaging*. déc 2018;S221156841830295X.
54. Lucia F, Visvikis D, Vallières M, Desseroit M-C, Miranda O, Robin P, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2019;46(4):864-77.
55. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol*. oct 2015;25(10):2840-50.

56. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, Xu J, Echegaray S, Steinberg GK, et al. Glioblastoma Multiforme: Exploratory Radiogenomic Analysis by Using Quantitative Image Features. *Radiology*. oct 2014;273(1):168-74.

57. Liu Z, Zhang X-Y, Shi Y-J, Wang L, Zhu H-T, Tang Z, et al. Radiomics Analysis for Evaluation of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2017;23(23):7253-62.

Pierre CHAUDET

RADIOMIQUE DE L'IRM MULTIPARAMETRIQUE POUR LA PREDICTION DE LA REPONSE PATHOLOGIQUE COMPLETE CHEZ LES FEMMES TRAITÉES PAR CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE D'UN CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF.

CHAUDET Pierre, Centre Léon Berard Lyon

COULON Agnès, Centre Léon Berard Lyon

PILLEUL Franck, Centre Léon Berard Lyon

HEUDEL Pierre, Centre Léon Berard Lyon

TREDAN Olivier, Centre Léon Berard Lyon

LEPORQ Benjamin, Creatis Lyon

BEUF Olivier, Creatis Lyon

NEMETH Angéline, Creatis Lyon

Mots clés : sein, cancer, radiomique, chimiothérapie néoadjuvante

RÉSUMÉ

Pierre CHAUDET

RADIOMIQUE DE L'IRM MULTIPARAMETRIQUE POUR LA PREDICTION DE LA REPOSE PATHOLOGIQUE COMPLETE CHEZ LES FEMMES TRAITÉES PAR CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE D'UN CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF.

Objectif :

Nous avons étudié les performances de l'analyse radiomique de l'IRM pré thérapeutique pour prédire la réponse pathologique complète chez les femmes traitées par chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sein triple négatifs.

Matériel et méthodes :

Cette étude rétrospective monocentrique a porté sur 76 patientes ayant bénéficiées d'une IRM dans notre centre avant chimiothérapie néoadjuvante entre janvier 2008 et juin 2017.

L'analyse radiomique tumoral et du parenchyme mammaire homolatéral a été réalisée sur les séquences T1, T2, diffusion et T1 dynamique après injection de gadolinium.

Le radiome initial est constitué de 342 caractéristiques décrivant la forme, la taille, la distribution en niveau de gris et la texture de la région segmentée. Pour chaque lésion tumorale, la tumeur ainsi que le parenchyme ont été segmentés indépendamment et ont fait l'objet d'une analyse radiomique. De plus, plusieurs combinaisons d'analyse radiomique ont été réalisées à partir de nos 4 différentes séquences (pondération T1, pondération T2, pondération en diffusion et dynamique avec injection de gadolinium).

Le but était de prédire la réponse pathologique complète sur la pièce opératoire.

Résultats :

La radiomique IRM a permis de prédire la réponse à la chimiothérapie avec une AUC moyenne

de 0.75 en multiparamétrique.

Plusieurs modèles ont été analysés et le plus performant a été le modèle multilayer perceptron (MLP) regroupant les séquences T1, T2 et dynamique.

Conclusion :

Cette étude démontre que l'analyse radiomique de l'IRM pré thérapeutique peut être utile en tant que biomarqueur pour prédire la réponse pathologique complète chez les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sein triple négatifs.

Mots clés : radiomique, cancer, sein, triple négatif, chimiothérapie néoadjuvante

Filière : Radiologie

ABSTRACT

Pierre CHAUDET

RADIOMICS OF MULTIPARAMETRIC MRI FOR PRETREATMENT PREDICTION OF PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE IN WOMEN TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Purpose:

We studied the performance of pre-therapeutic radiomic MRI analysis in order to predict the full pathological response in women treated with neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer.

Materials and methods:

That monocentric retrospective study concerned 76 female patients that benefited from MRI in our centre before neo-adjuvant chemotherapy, between January 2007 and June 2017.

The analysis of tumoral and ipsilateral mammary parenchymal was realized on T1, T2, diffusion and dynamic T1 sequences after injection of gadolinium.

The initial radiom was made of 342 characteristics describing the shape, the size, the greyscale distribution and the texture of the segmented region. For each tumoral lesion, the tumor and the parenchyma were segmented independently and were analyzed with a radiomic analysis. Moreover, several combinations of radiomic analysis were realized based on the 4 different sequences (T1 weighting, T2 weighting, diffusion and dynamic with gadolinium injection weighting).

The main purpose was to predict the full pathological response on the excised tissues.

Results:

Radiomic MRI could predict the response to chemotherapy with an average of AUC value of 0.75.

Several models were analyzed and the best result was the multilayer perceptron model (MLP) with T1, T2 and dynamic sequences.

Conclusion:

That study demonstrates that pre-therapeutic radiomic MRI analysis can be useful as a biomarker in order to predict the pathological complete response amongst female patients diagnosed with triple negative breast cancer and treated with neo-adjuvant chemotherapy.

Keywords:

Radiomic, cancer, breast, triple negative, neoadjuvant chemotherapy

Sector : Radiology

ARTICLE SCIENTIFIQUE

INTRODUCTION

Breast cancer is the female cancer with the highest worldwide impact. It is the first cause of death amongst women, with 2 090 000 new cases and 627 000 deaths in 2018 (1). It has become an heterogeneous disease, with subtypes according to the presence, or absence, of estrogen and progesterone hormone receptor, according to the potential amplification of HER 2 gene. The treatment varies according to cancer subtypes. The hormone-sensitive cancers can benefit from a hormone therapy treatment. Cancers over-expressing HER 2 can benefit from an anti-HER 2 therapy (Trastuzumab®).

Triple negative (TN) cancers are defined by an estrogen and progesterone receptors level lower than 10%, and an absence of over-expression of HER 2. They represent 10 to 24% of all breast cancers, and 57 to 88% of cancers among BRCA1 mutation in women (2). TN tumors have a tendency to be bigger, with a highest grade and lymph nodes lesions at the time of diagnosis, and they have a worse prognosis (3). Initiating a more precocious treatment is key, because these cancers evolve quickly. They currently have no targeted available therapy, and they are limited to general cytotoxic chemotherapy.

The neo-adjuvant chemotherapy (NAC) is the treatment recommended for inflammatory breast cancer (T4d), cancers who are locally advanced, and cancers which tumor size is too voluminous (compared to the breast size) in order volumein to consider a conservative surgical treatment (4, 5). Goals of NAC are to reduce the initial tumoral order to allow a conservative surgical treatment, to better eradicate the micro-metastatic disease, and to test *in vivo* the tumoral chemo-sensibility, in order to adjust the choice of further treatments (6).

The pathological complete response (pCR) is the best possible result for neo-adjuvant chemotherapy, and this is an important prognostic factor for the disease-free survival and the global survival of breast cancer (7, 8). The effectiveness of chemotherapy varies according to

the tumor's genetic profile, with pCR levels varying from 10 to 50% (9). The TN breast cancer has a good chemo-sensibility, with a pCR level of 31% (10).

According to the latest EUSOBI recommendations (11), women benefiting from a NAC should get a pre and post-chemotherapy MRI. Since 2012 (12), the new discipline, "radiomic", based on the hypothesis that microscopic modifications (genetics, molecular, cellular and tissue level) created by a pathology can be seen on the image (13, 14), has been used in some studies. Radiomic aims to extract a high number of quantitative parameters from radiologic images non visible to the naked eye, in order to determine relationships between these characteristics and the underlying pathophysiology (15, 16). It transforms medical images into usable digital data through volume, shape and texture features. Contrary to biopsy that analyzes small samples of tissues, that can be problematic for large and/or heterogeneous tumors, MRI provides functional and anatomical information on full tissues. MRI radiomic allows the calculation of quantitative information, on the entire tumor and its micro-environment, in particular with the objective analysis of the tumoral heterogeneity (17, 18). It allows to improve the diagnosis (19, 20), the prognosis (21) and the assessment of the therapeutic response (22). It has already been proved effective to predict the full pathological response in several types of cancers (23).

The field of senology also benefited from radiomic (17, 24–28), in particular with the prediction of tumoral subtypes. Several studies investigated the prediction of the response to breast cancer chemotherapy (29–34). Those studies proved the effectiveness of radiomic for the prediction of full pathological response amongst female patients diagnosed with breast cancer. They were based on pre-therapeutic MRI combining, for most of them, T1, T2, diffusion and dynamic T1 sequences after gadolinium injection.

T1 and T2 anatomical sequences allow the analysis of shapes, outlines and signal. The injected sequence allows perfusion measurement with blood flow and tumoral vascular permeability analysis, that is sensitive to angiogenic modifications. Lastly, functional diffusion MRI quantitatively measures Apparent Diffusion Coefficient (ADC), reflecting the diffusion power of water, and provides information on the integrity of cellular membranes and the tumor

cellularity. Some radiomic studies focused not only on the tumor, but also on the rest of the mammary parenchyma. It is indeed known that the tumoral microenvironment plays a part in the progression of the breast cancer (35). Those studies showed that radiomic analysis of the pre-tumoral environment is as important as the tumoral analysis itself (34).

In this study, we measured the tumoral and ipsilateral parenchymal mammary radiomic MRI performance in order to predict the full histologic response to neo-adjuvant chemotherapy, amongst triple negative breast cancer female patients.

METHOD

Study design

Patients enrolled in this retrospective study underwent a pre-therapeutic MRI protocol between January 2008 and Jun 2017 in our institution (Centre Léon Bérard). All patients had a triple negative breast cancer and were treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC) before a surgical treatment. Data were excluded if: i, the quality of MRI imaging was poor (moving artifacts, missing of some images); ii, the patient started the NAC treatment; iii, the pre-therapeutic MRI protocol was made in another institution. This retrospective study was approved by our institutional review board and the requirement to obtain informed consent was waived.

Neoadjuvant chemotherapy

All women received a sequential therapy made from anthracyclines-cyclophosphamide then taxanes.

Pre-therapeutic MRI protocol

All breast MR examinations were performed at our institution (Centre Léon Bérard, Lyon, France) using a 1.5T Achieva Philips system (Philips Healthcare, Best, the Netherlands) with the patient in a prone position and with the use of a dedicated seven-channel or sixteen-

channel breast surface coil (SENSE-Breast-7 or SENSE-Breast16M) manufactured by Philips Healthcare. The pre-therapeutic MRI protocol was sequentially composed of a T1-weighted imaging, a T2-weighted imaging, a diffusion weighted imaging and a dynamic contrast enhanced imaging (figure 1). The T1-weighted images were performed using the following parameters: 90° flip angle, 3 or 3.5 mm slice thickness without overlapping slice, 704 × 704 matrix size, 0.45 × 0.45 mean pixel resolution, 7 ms / 600 ms TE/TR, without fat suppression. Parameters of T2-weighted images were: 90° flip angle, 3 or 3.5 mm slice thickness, 480 × 480 matrix size, 0.55 × 0.55 mean pixel resolution, 70 ms / 2.8 s TE/TR, with fat suppression. Parameters of diffusion weighted imaging were: b = 700, 90° flip angle, 2 mm slice thickness, 288 × 288 matrix size, 1.17 × 1.17 mean pixel resolution, 75 ms / 3.5 s TE/TR, with fat suppression. The dynamic contrast enhanced MR imaging was based on a multiple gradient echo sequence with fat suppression using the following parameters: 12° flip angle, 2 mm slice thickness with an overlapping slice of 1 mm, 480 × 480 matrix size, 0.75 × 0.75 maximal pixel resolution, 2.73 ms / 5.5 ms TE/TR. DCE MR imaging was acquired after the intravenous injection of 0.1 mmol/kg gadolinium-based contrast agent. Images noted SUB3 in the rest of the paper were obtained by the subtraction of images acquired 3 min after the injection and the ones acquired before injection.

Segmentation of ROIs

The volume of interest (VOI) was delineated manually via the itk-SNAP software (www.itksnap.org) on few slices of the SUB3 images and the inter-slice interpolation option was used to complete the mask. More precisely, for each patient, tumor and parenchyma were segmented by an internal radiologist supervised by a senior radiologist (more than 10 years of experience in breast imaging). Each tumor was segmented individually. Segmentations of tumor and parenchyma were then used for the extraction of size, shape, intensity distribution and texture features. Areas impacted by the presence of a clip were excluded from the VOI for the computation of intensity distribution and texture features (but not for shape and size

features). VOIs segmented on SUB3 images were then repositioned on the other images (T1W, T2W and DWI).

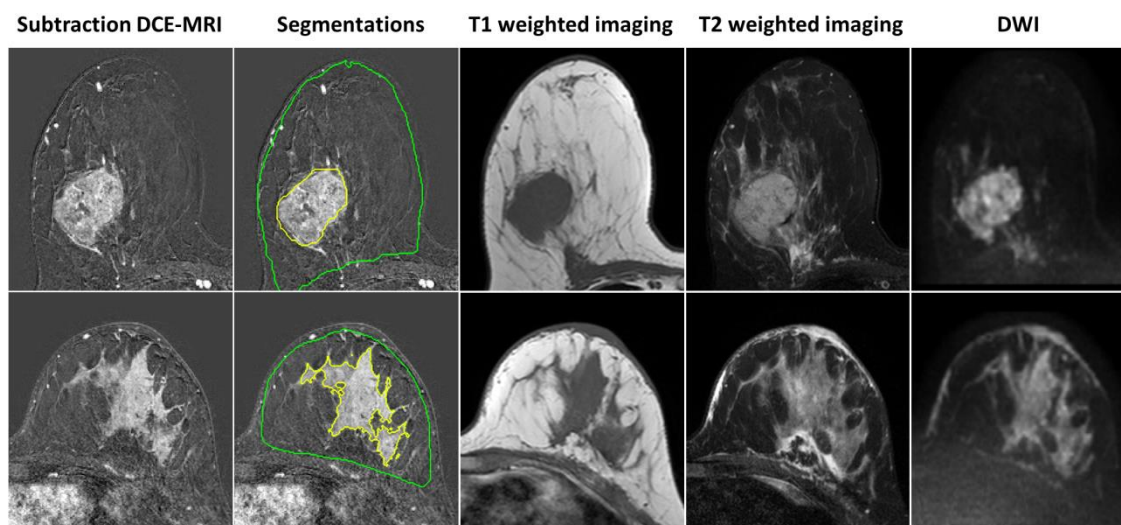


Figure 1: Two triple-negative breast cancers imaged with pre-therapeutic MRI protocol: first line a mass tumor is shown and on the second line a non-mas tumor is illustrated. Segmentation of tumor (in yellow) and segmentation of parenchyma (in green excluding tumor area) were made on derived DCE-MRI. For non-mass tumor the option “snake” of ITK-SNAP was used to make the segmentation.

Features extraction

Multiple configurations were tested: first, only SUB3 images were used with features extracted from lesion and parenchyma, progressively features from T1-weighted images, T2-weighted images and DW images were include in the feature set.

Extraction of feature set was performed with MATLAB 2019a (Mathworks) using a home-made software. Each 3D images were normalized with Z-scores to obtain a standard normal distribution of image intensities. The initial feature set of a ROI was composed of 342 features classified as following:

- shape and size characteristics (based on morphological skeletonization transform, based on distance transform, affine moment invariants (36), Hu moment (37), Zernike moment (38, 39) represented by 96 features,

- intensity distribution represented by 14 features (average, standard deviation, full width at half maximum, variance, minimum, maximum, range, interquartile range, kurtosis, skewness, entropy energy, root mean square, mean deviation, median deviation),
- textural characteristics (GLCM, GLRLM, GLZSM, NGTDM, SURF, Harris-Stephens algorithm, lacunarity, Local Oriented Statistics Information Booster, gradient of images (40), Gabor wavelet characteristics, Fourier transform features) represented by 232 features.

These features were already described in previous studies (21, 29, 30). For multiparametric case, only textural and intensity features (set of 492 features) were computed on the other imaging (T1W, T2W and DWI) and added to the initial feature set as illustrated in figure 2.

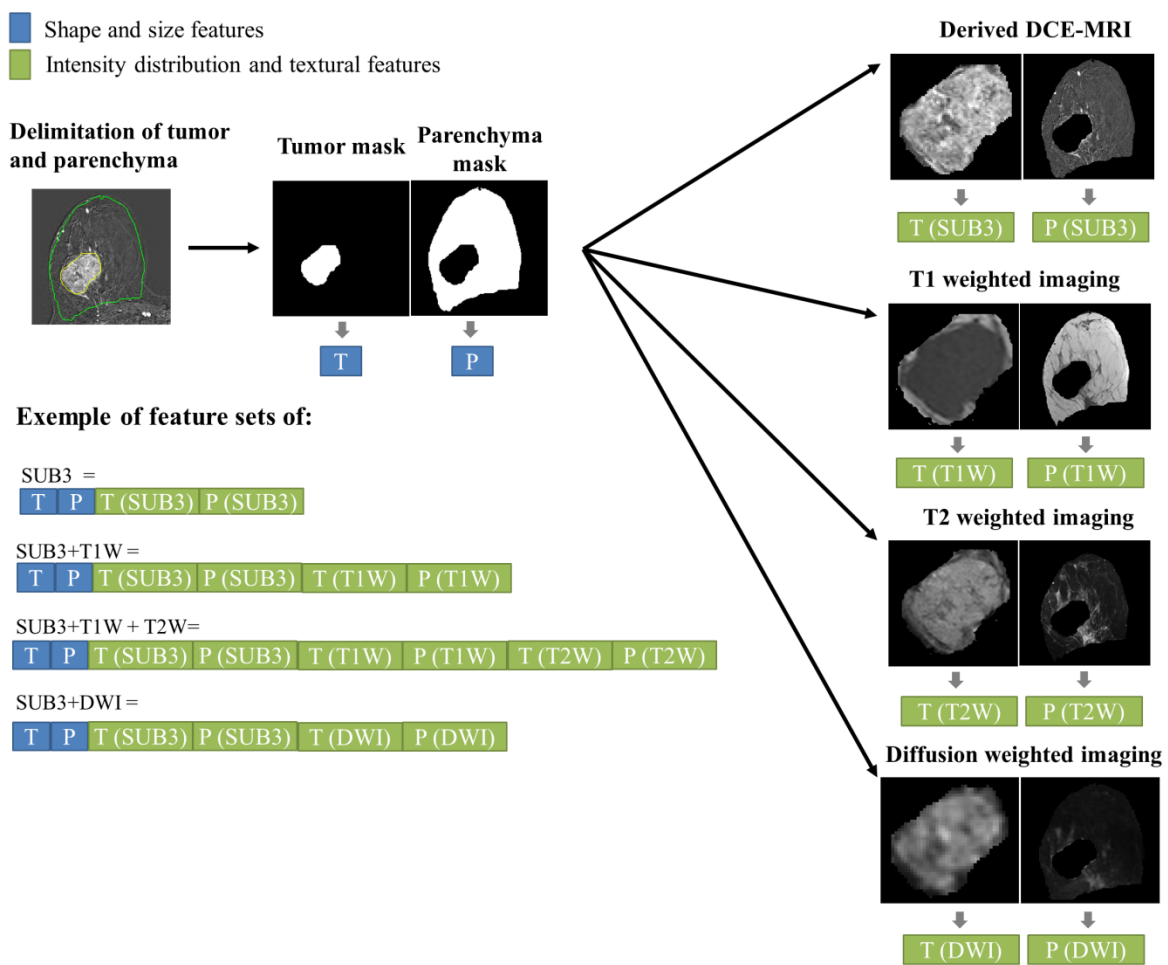


Figure 2: Pipeline of radiomic feature extraction and combination of feature sets.

Data mining

A test set was defined as 25% of the total number of tumors studied with a balance between pCR and non-pCR. One hundred different configurations of the training set and test set were used. Z-score normalization was applied on each features of the feature set. Then, a dimension reduction was applied using RELIEFF method (41) to select the twenty most relevant features on the whole data set. On this last reduced feature set, a classification method was applied on training set using a multilayer perceptron (MLP) classifier (5 mini-batches, 30 hidden nodes, and 60 epochs), or a support vector machine (SVM) classifier or a random forest classifier (using 3 splits and 50 learning circles). The difference between the AUC for the training set and the AUC of the test set was used to evaluate the overfitting of the classification method.

We evaluated the performance of the classification models thanks to the area under the curve ROC (AUC). The difference between the AUC of the training set and the testing set was used as an indicator of the ability of the predictive model to generalize the estimation.

Pathological examination and response to treatment

The initial breast cancer diagnosis was done through biopsy. All anatomopathology diagnostics were realized by pathologists specialized in breast cancer from our institution. The expression of estrogen receptor, progesterone receptors and HER 2 status was determined from the histopathological results to pre-therapeutic biopsy. Hormone receptor negativity was defined if less than 10% of cells stained for estrogen and progesterone receptors. The expression of HER 2 was considered negative in case it was lower than 1+ in immunohistochemistry. For tumors with a score of 2+, an additional in situ hybridization determined the amplification or non-amplification of HER 2. The full pathological response was defined by the absence of invasive residual tumor in the excised tissues (a ductal carcinoma in situ could be found) with the absence of nodal metastasis. The TNM stage was ypT0 ypN0 or ypTis ypN0, according to AJCC 7th from 2012 edition.

RESULTS

Clinical characteristics

Out of a total of 79 patients eligible to be enrolled in this study, three patients were excluded: one because the MRI-protocol was made one week after the start of the treatment and two because the SUB3 images were missing or not complete after the repatriation of data from the archive server.

Tumors characteristics are summarized in table 1. Out of a total of 76 patients enrolled in this study, 12 patients presented two lesions and 3 patients presented three lesions. Two patients presented bilateral tumors. Each lesion was analyzed independently. On 94 tumors, 14 had a clip.

Table 1: Tumor characteristics.

12	76
Characteristics	(n=94)
Mutation BRCA 1	11
Age	47 (26 – 75)
Tumor size	38 (20 – 92)
Masses	84
- <u>Shape :</u>	
○ Oval	4
○ Round	7
○ Irregular	73
- <u>Margin:</u>	
○ Circumscribed	9
○ Not circumscribed irregular	58
○ Not circumscribed spiculated	17
- <u>Internal enhancement characteristics :</u>	
○ Homogeneous	3
○ Heterogeneous	28
○ Rim enhancement	53
- <u>Kinetic curve assessment :</u>	
○ Persistent : type 1	0
○ Plateau : type 2	38
○ Washout : type 3	46
- <u>T2 signal intensity :</u>	
○ Hypointense/isointense	27
○ Hyperintense	57

Non Mass enhancement	10
- <u>Distribution :</u>	
○ Focal	2
○ Linear	0
○ Segmental	4
○ Regional	2
○ Multiple regions	0
○ Diffuse	2
- <u>Internal enhancement patterns :</u>	
○ Homogeneous	2
○ Heterogeneous	4
○ Clumped	4
○ Clustered ring	0
Adenopathy	
- Axillary	48
- Internal mammary	18
Pathologic complete response	
- Yes	61
- No	33
TNM	
- T1	5
- T2	49
- T3	12
- T4	28
Histologic types	
- Infiltrating ductal carcinoma	79
- Infiltrating ductal carcinoma + ductal carcinoma in situ	9
- Others (metaplastic carcinoma, myoepithelial carcinoma, medullary carcinoma)	6
Type of surgery	
- Lumpectomy	43
- Mastectomy	51
Axillary node dissection	
- Yes	73
- No	21

Out of a total of 76 subjects, 8 underwent the MRI protocol using the SENSE-Breast-7 coil and the other with the SENSE-Breast16M. For some patient, images from the pre-therapeutic MRI images were missing; details are summarized in table 2 with the proportion of pCR vs non-pCR.

Table 2: Number of lesions imaged with DCE-MRI, T1W, T2W and DWI sequences.

	SUB3	T1W	T2W	DWI
pCR	61	60	47	33
non-pCR	33	33	30	25
tot	94	93	77	58

Comparison of multi-parametric imaging features

Out of a total of 94 tumors analyzed, 57 were imaged using the whole MRI protocol (T1W, T2W, DWI, DCE). Multiple combinations of feature set were tested to evaluate the necessity of multiple contrasts imaging (Figure 3). Add to that, different classifiers were used and their performances were compared. First observation, the reduction dimension method leaded to select principally textural features especially ones provided by the Fourier transform analyses.

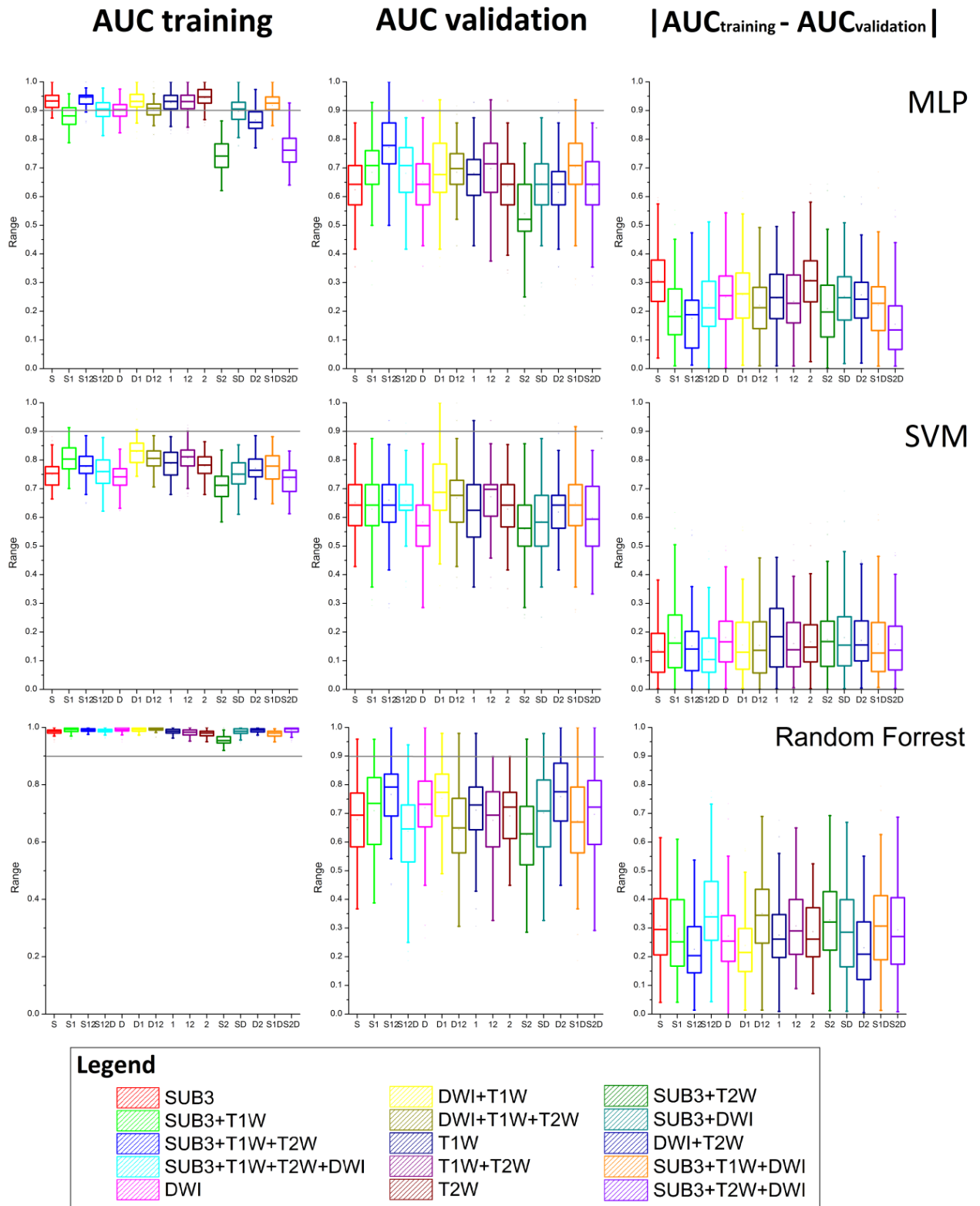


Figure 3: Boxplots of different configurations of radiomic feature set. AUC: area under the curve ROC for the training set and for the test set.

The figure3 shows that the random forest classifier had the highest AUC for the training set (mean of 0.97) but the difference between the AUC of training set and the AUC of test set was slightly higher than the SVM and MLP classifiers leading to more overfitting. The SVM classifier showed the smallest difference of AUC between training set and test set. In the present configuration, the SVM classifier appeared to be the best to provide a generalized predictive model but with a bias on AUC. The random forest classifier and the MLP classifier seemed to show an interest of adding information from different images providing from different MRI sequences. In this study, the features extracted from SUB3, T1W and T2W led to the best predictive model. Unfortunately, the AUC results depended on the repartition of the data in the training set and in test set and the ranges of AUCs in test set were large.

To go further, it would be interesting to identify correctly the non-pCR patients to avoid useless treatment. In that case, the specificity of the predictive model was the more important. We observed that sensibility was higher in our results than specificity.

Radiomics based on SUB3 only

The SUB3 images were available for all subjects so it was interesting to train a predictive model only on SUB3 images. As before, the test set represented 25% of the data set (22 tumors) however there was an imbalance between the number of pCRs and non-pCRs. In this case, the predictive model had difficulties to describe correctly the non-pCRs (shown by low values of AUC, figure 4C) and the specificity was very poor as shown in figure 5B. In that case, it was possible to growing artificially the training set to rebalance it with ADASYN method (42, 43). The test sets were unchanged in the two cases; the performance was slightly better with the balanced training set (, + 0.045, $p < 0.001$, MLP classifier, t-test) than the initial training set (figure 4C and 4D). The same observation was found for the specificity (+14 percentage points $p < 0.001$, MLP classifier, t-test, figure 5B and 5D) but with a decrease of sensibility (- 5 percentage points $p = 0.022$, MLP classifier, t-test, figure 5A and 5C).

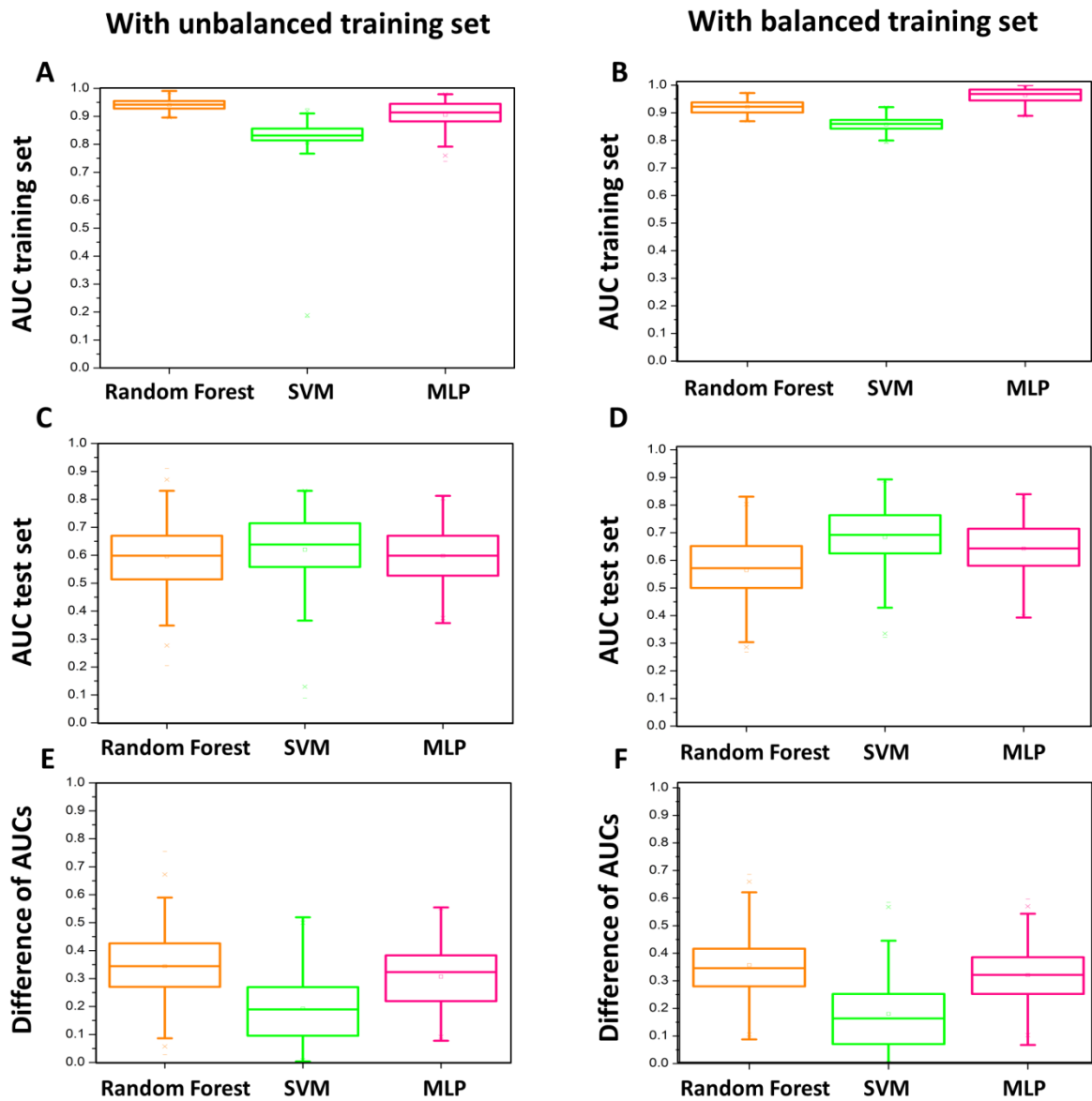


Figure 4: Boxplots of AUC for the training set (A, B) and for the test set (C, D) with one hundred draws of training set/test set. Boxplots of the difference between AUC of training set and test set are represented in E and F. For A, C and E the initial training set was used; for B, D and F the rebalanced training set was used.

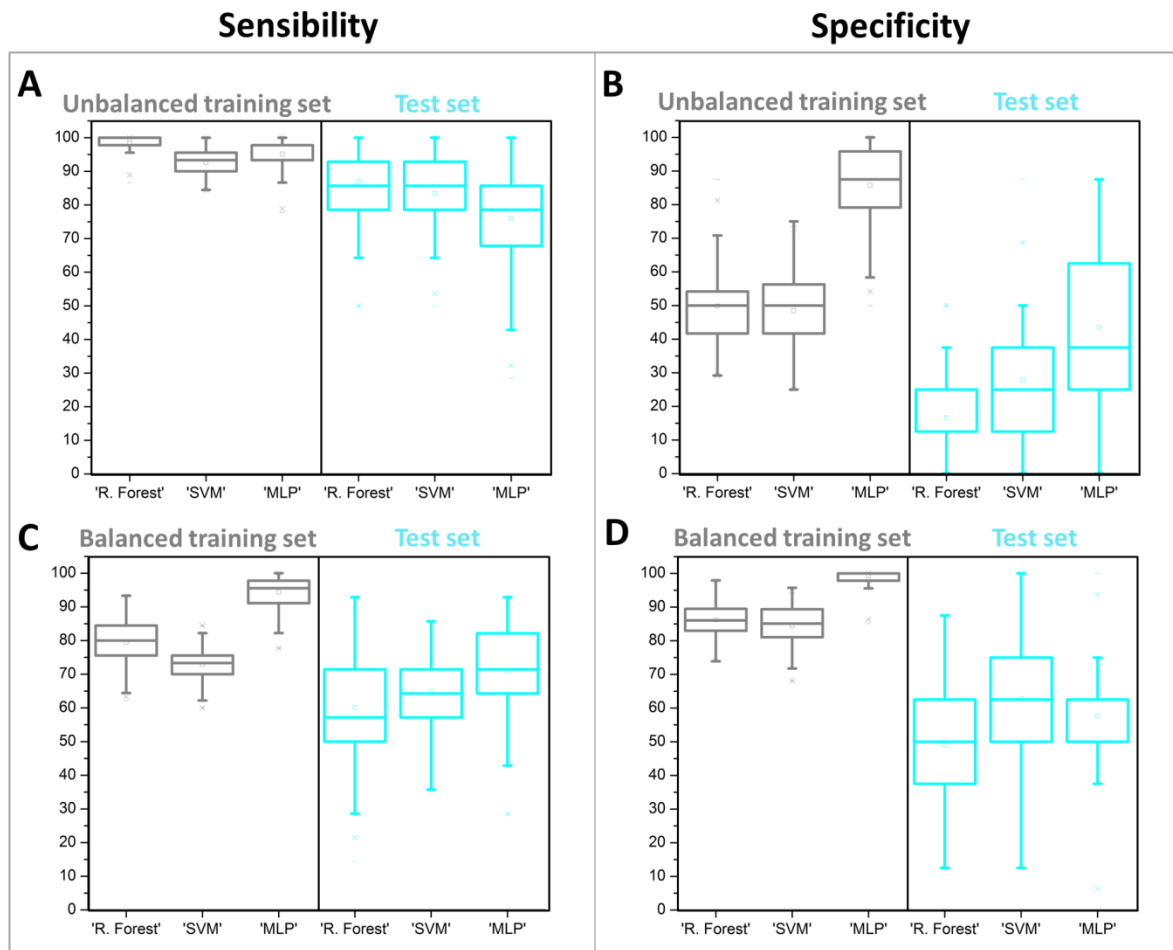


Figure 5: Boxplots of the sensibility (A, C) and specificity (B, D). For A and B the initial training set was used; for C and D the rebalanced training set was used.

DISCUSSION

Our study shows that multi-parametric MRI analysis allows predicting the neo-adjuvant chemotherapy on female patients suffering triple negative breast cancer with a 0.75 AUC.

It allows more specifically to select female patients that will have a full pathological response, with an excellent prognosis, and the female patients that have a high probability of chemoresistance. The latter could benefit from the addition of platinum salt in their chemotherapy protocols, even in their immunotherapy. In the KEYNOTE-522 test, the addition of immunotherapy by pembrolizumab to neo-adjuvant chemotherapy showed an increase of 64.8% in the full pathological response, compared to 51.2% in the control group. However, the immunotherapy shows severe side effects, like possible permanent diabetes. Therefore, it seems important to give this treatment only to patients that need it. Radiomic can help in this way.

Forty-seven patients (61 lesions) had a full pathological response, which represents 60% of all patients. Those results are higher than previous studies that found complete pathological responses in 31% of cases (10).

The most informative sequences were the association of T1/T2 morphological sequences with a dynamic contrast-enhancement (DCE) sequence.

That observation is in line with previous studies showing the importance of the DCE-MRI that was the best to predict the response to neo-adjuvant chemotherapy(31, 34, 44) .Our results are consistent with the previous studies where AUC ranged from 0.67 to 0.87(29–31, 34) , in order to predict the response to breast cancer chemotherapy. In those studies, the triple negative subgroups had the best results with a 0.93 AUC for Braman et al. study, and a 0.86 AUC for Liu et al. study. However, the headcounts of these two studies were limited.

Our study has nevertheless some limitations. First, it was retrospective with acquisitions realized on a MRI installed in 2007. MRI techniques have improved since, especially in terms of spatial resolution. The size of our population was limited to 76 patients only and the multiparametric radiomic analyses could be done only on 58 lesions. However, as our knowledge, this TN cohort was the biggest within radiomic studies. The lesion segmentation was done manually, which introduced a degree of subjectivity. That study was also a single institution study; presenting the problem of extrapolating the results to another population of another center. Lastly, MRI protocols are not standardized between centers in the field of breast cancer analyses inducing variability in the radiomic feature set. Several studies have shown the sensibility of radiomic parameters to machine's change or reconstruction parameters (45–47). Those results have to be confirmed in an external validation cohort with multicentric and prospective data, and more patients.

Our results are consistent with the current trend to go for short MRI protocols. The most informative sequence was the first subtraction realised at 3 minutes. This is consistent with the Kuhl et al study(48) .They realised short protocols with only one sequence that was injected

into a screening population. They found particularities and a sensibility higher than 94% compared to the classical protocol.

On the other hand, the addition of morphological T1 and T2 sequences seems to be necessary for post treatment, adding a substantial amount of information to our radiomic analysis. That protocol, called “fast” was already assessed, and the results were similar to classical protocols within a non-screening population (49, 50)

CONCLUSION:

Our results provide additional evidence for the use of radiomic MRI, in order to predict the neo-adjuvant chemotherapy on triple negative breast cancer patients, with the aim to establish a more personalized medicine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al.: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2018;ijc.31937.
2. Billar JAY, Dueck AC, Stucky C-CH, et al.: Triple-Negative Breast Cancers: Unique Clinical Presentations and Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:384–390.
3. Foulkes WD, Reis-Filho JS: Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010;11.
4. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al.: Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3623–3630.
5. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al.: Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:310–320.
6. Derks MGM, van de Velde CJH: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing. *Lancet Oncol* 2018; 19:2–3.
7. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q: Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2011; 47:2084–2090.
8. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al.: Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275–1281.
9. Earl H, Provenzano E, Abraham J, et al.: Neoadjuvant trials in early breast cancer: pathological response at surgery and correlation to longer term outcomes – what does it all mean? *BMC Med* 2015; 13:234.
10. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E: Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012; 48:3342–3354.
11. for the European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition, Mann RM, Balleyguier C, et al.: Breast MRI: EUSOBI recommendations for women’s information. *Eur Radiol* 2015; 25:3669–3678.

12. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al.: Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48:441–446.
13. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al.: Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14:749–762.
14. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H: Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278:563–577.
15. Liu Z, Wang S, Dong D, et al.: The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics* 2019; 9:1303–1322.
16. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, et al.: Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol* 2017; 28:1191–1206.
17. Agner SC, Rosen MA, Englander S, et al.: Computerized Image Analysis for Identifying Triple-Negative Breast Cancers and Differentiating Them from Other Molecular Subtypes of Breast Cancer on Dynamic Contrast-enhanced MR Images: A Feasibility Study. *Radiology* 2014; 272:91–99.
18. Alic L, Niessen WJ, Veenland JF: Quantification of Heterogeneity as a Biomarker in Tumor Imaging: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2014; 9:e110300.
19. Huang Y, Liang C, He L, et al.: Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:2157–2164.
20. Guo J, Liu Z, Shen C, et al.: MR-based radiomics signature in differentiating ocular adnexal lymphoma from idiopathic orbital inflammation. *Eur Radiol* 2018; 28:3872–3881.
21. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al.: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014; 5:4006.
22. Liu Z, Wang Y, Liu X, et al.: Radiomics analysis allows for precise prediction of epilepsy in patients with low-grade gliomas. *NeuroImage Clin* 2018; 19:271–278.
23. Yip SSF, Aerts HJWL: Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016; 61:R150–R166.

24. Zhu Y, Li H, Guo W, et al.: Deciphering Genomic Underpinnings of Quantitative MRI-based Radiomic Phenotypes of Invasive Breast Carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5:17787.
25. Guo W, Li H, Zhu Y, et al.: Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and genomics data. *J Med Imaging* 2015; 2:041007.
26. Burnside ES, Drukker K, Li H, et al.: Using computer-extracted image phenotypes from tumors on breast magnetic resonance imaging to predict breast cancer pathologic stage: Breast MRI Phenotypes Predict Stage. *Cancer* 2016; 122:748–757.
27. Kim J-H, Ko ES, Lim Y, et al.: Breast Cancer Heterogeneity: MR Imaging Texture Analysis and Survival Outcomes. *Radiology* 2017; 282:665–675.
28. Wu J, Gong G, Cui Y, Li R: Intratumor partitioning and texture analysis of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI identifies relevant tumor subregions to predict pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: Intratumor Partitioning of Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44:1107–1115.
29. Liu Z, Li Z, Qu J, et al.: Radiomics of Multiparametric MRI for Pretreatment Prediction of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Multicenter Study. *Clin Cancer Res* 2019; 25:3538–3547.
30. Chamming's F, Ueno Y, Ferré R, et al.: Features from Computerized Texture Analysis of Breast Cancers at Pretreatment MR Imaging Are Associated with Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology* 2018; 286:412–420.
31. Fan M, Wu G, Cheng H, Zhang J, Shao G, Li L: Radiomic analysis of DCE-MRI for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Radiol* 2017; 94:140–147.
32. Wang J, Kato F, Oyama-Manabe N, et al.: Identifying Triple-Negative Breast Cancer Using Background Parenchymal Enhancement Heterogeneity on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Radiomics Study. *PLOS ONE* 2015; 10:e0143308.

33. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A, et al.: MRI and Prediction of Pathologic Complete Response in the Breast and Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Surg* 2017; 225:740–746.
34. Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al.: Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. *Breast Cancer Res* 2017; 19:57.
35. Quail DF, Joyce JA: Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19:1423–1437.
36. Suk T, Flusser J: Combined blur and affine moment invariants and their use in pattern recognition. *Pattern Recognit* 2003; 36:2895–2907.
37. Ming-Kuei Hu: Visual pattern recognition by moment invariants. *IEEE Trans Inf Theory* 1962; 8:179–187.
38. Tahmasbi A, Saki F, Shokouhi SB: Classification of benign and malignant masses based on Zernike moments. *Comput Biol Med* 2011; 41:726–735.
39. Saki F, Tahmasbi A, Soltanian-Zadeh H, Shokouhi SB: Fast opposite weight learning rules with application in breast cancer diagnosis. *Comput Biol Med* 2013; 43:32–41.
40. McGee KP, Manduca A, Felmlee JP, Riederer SJ, Ehman RL: Image metric-based correction (autocorrection) of motion effects: analysis of image metrics. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2000; 11:174–181.
41. Kononenko I, Simec E, Robnik-Sikonja M: Overcoming the myopia of inductive learning algorithms with RELIEFF. :17.
42. Haibo He, Yang Bai, Garcia EA, Shutao Li: ADASYN: Adaptive synthetic sampling approach for imbalanced learning. In *2008 IEEE Int Jt Conf Neural Netw IEEE World Congr Comput Intell*. Hong Kong, China: IEEE; 2008:1322–1328.
43. Haibo He, Garcia EA: Learning from Imbalanced Data. *IEEE Trans Knowl Data Eng* 2009; 21:1263–1284.

44. Chamming's F, Ueno Y, Ferré R, et al.: Features from Computerized Texture Analysis of Breast Cancers at Pretreatment MR Imaging Are Associated with Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology* 2018; 286:412–420.
45. Yan J, Chu-Shern JL, Loi HY, et al.: Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2015; 56:1667–1673.
46. Fortin J-P, Parker D, Tunç B, et al.: Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data. *NeuroImage* 2017; 161:149–170.
47. Reuzé S, Orhac F, Chargari C, et al.: Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from ¹⁸F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget* 2017; 8.
48. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers R-D, Bieling HB: Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First Postcontrast Subtracted Images and Maximum-Intensity Projection—A Novel Approach to Breast Cancer Screening With MRI. *J Clin Oncol* 2014; 32:2304–2310.
49. Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G: Abbreviated Combined MR Protocol: A New Faster Strategy for Characterizing Breast Lesions. *Clin Breast Cancer* 2016; 16:207–211.
50. Oldrini G, Fedida B, Poujol J, et al.: Abbreviated breast magnetic resonance protocol: Value of high-resolution temporal dynamic sequence to improve lesion characterization. *Eur J Radiol* 2017; 95:177–185.

DISCUSSION ET CONCLUSION FINALE

Ce travail montre qu'il est possible grâce à la radiomique de l'IRM pré-thérapeutique de prédire la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. L'oncologue peut donc savoir à l'avance si sa patiente a une haute probabilité de ne pas bien répondre au traitement. Il peut ainsi envisager d'ajouter à la chimiothérapie habituelle des sels de platines, et même de l'immunothérapie dans un avenir proche. Dans notre étude 29 patientes n'ont pas eu une réponse pathologique complète, soit 39 % des patientes.

Pour finir, nous avons également relu les IRM post-chimiothérapie de l'ensemble de nos patientes et plusieurs cas nous ont posé problème, avec des rehaussements équivoques. L'interprétation de ces IRM est connue pour être difficile en raison des remaniements post-thérapeutiques engendrés par la chimiothérapie. L'étude multicentrique de De Los Santos et al. réalisée sur 746 patientes ayant bénéficiées d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour cancer mammaire, a montré une précision de 74 % de l'IRM post-chimiothérapie pour prédire une réponse complète (1).

L'IRM post chimiothérapie n'est donc pas parfaite pour évaluer le reliquat tumoral éventuel. La chimiothérapie est responsable de remaniements post-thérapeutiques avec fibrose et recrutement de cellules inflammatoires, pouvant être responsable d'une prise de contraste malgré l'absence de cellule carcinomateuse. L'IRM va donc dans ce cas surestimer le reliquat tumoral, avec pour conséquence une chirurgie plus lourde avec des marges chirurgicales trop importantes, voire une indication de mastectomie.

La chimiothérapie par taxanes et les médicaments anti-angiogéniques vont agir sur la vascularisation en diminuant les apports vasculaires. Or, l'IRM dynamique reflète cet apport sanguin vers les tissus. L'IRM post-thérapeutique peut donc ne pas montrer une prise de contraste, malgré la persistance de cellules tumorales vivaces (2), avec pour conséquence une chirurgie insuffisante avec marges envahies et nécessité de reprise chirurgicale. L'IRM peut également être prise en défaut en cas de reliquat tumoral apparaissant sous forme de

rehaussement non-masse et en cas de réponse tumorale fragmentée avec des cellules tumorales résiduelles dispersées au sein des remaniements post-thérapeutiques. Dans notre étude, 9 IRM post-thérapeutiques nous ont posés problèmes. Pour 4 patientes, l'IRM montrait un rehaussement allant de 12 à 16 mm, difficilement caractérisable, mais potentiellement suspect. Sur la pièce opératoire, l'anatomopathologiste ne retrouvait que des remaniements post-thérapeutiques. Ces 4 patientes étaient donc des faux positifs de l'IRM.

2 patientes avaient des IRM considérées comme normales, sans rehaussement mis en évidence. Sur la pièce opératoire, il existait en revanche des lésions de carcinome infiltrants étendus sur 2 mm. Ces 2 faux négatifs de l'IRM sont probablement liés à la petite taille du reliquat tumoral.

Pour 3 patientes, l'IRM a surestimé le reliquat tumoral avec des prises de contrastes mesurées à 25, 19 et 15 mm contre des carcinomes, prouvés histologiquement, mesurés respectivement à 8, 7 et 5mm. Ces surestimations IRM sont dues à la fibrose post-thérapeutique qui classiquement prend le contraste tardivement, mais des rehaussements plus précoces peuvent également se voir.

La radiomique de l'IRM post chimiothérapique peut très certainement nous aider à faire la part des choses entre reliquat tumoral et simple fibrose. Il existe très certainement à l'échelle du pixel, des informations que l'œil du radiologue n'arrive pas à percevoir. Cela permettrait des tumorectomies moins larges lors des surestimation de taille en IRM. La radiomique permettrait peut-être également de sursoir à la chirurgie en cas d'absence de reliquat tumoral en imagerie. Mais pour cela, la spécificité devrait être de l'ordre de 100% afin de n'avoir aucune perte de chance pour les patientes.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer: Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer*. 15 mai 2013;119(10):1776-83.
2. Bahri S, Chen J-H, Mehta RS, Carpenter PM, Nie K, Kwon S-Y, et al. Residual Breast Cancer Diagnosed by MRI in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy with and Without Bevacizumab. *Ann Surg Oncol*. juin 2009;16(6):1619-28.

CONCLUSION SIGNÉE PAR LE PRESIDENT DU JURY ET LE DOYEN

THÈSE SOUTENUE PAR : CHAUDET PIERRE

TITRE : Radiomique de l'IRM multiparamétrique pour la prédiction de la réponse pathologique complète chez les femmes traitées par chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sein triple négatifs.

CONCLUSION :

Notre étude montre que l'analyse radiomique de l'IRM multiparamétrique permet de prédire la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif avec une AUC moyenne de 0.75. Elle permet plus spécifiquement de sélectionner les patientes qui auront une réponse pathologique complète, avec un excellent pronostic et les patientes avec forte probabilité de chimiorésistance. Ces dernières pourraient bénéficier de l'ajout de sels de platine dans leurs protocoles de chimiothérapie voire de l'immunothérapie. Dans l'essai KEYNOTE-522, l'ajout de l'immunothérapie par pembrolizumab à la chimiothérapie néo-adjuvante a montré une augmentation de la réponse pathologique complète à 64.8% contre 51.2% dans le groupe contrôle. Cependant, l'immunothérapie présente des effets indésirables comme un possible diabète permanent. Il semble donc intéressant de donner ce nouveau traitement uniquement aux patientes en ayant vraiment besoin, et la radiomique peut nous aider à cela.

Dans notre étude, 47 patientes ont une réponse pathologique complète, soit 61 % des patientes. Ces résultats sont supérieurs aux précédentes études qui retrouvaient des réponses pathologiques complètes dans 31 % des cas. Les séquences les plus informatives étaient l'association des séquences morphologiques T1/T2 avec la séquence dynamique. Cette donnée conforte le résultat des études précédentes qui ont montré l'importance de la séquence dynamique. Cette dernière est la meilleure pour prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, en évaluant la perméabilité des micro-vaisseaux tissulaires. Nos résultats sont

cohérents avec les précédentes études où les AUC allaient de 0.67 à 0.87 pour prédire la réponse à la chimiothérapie des cancers du sein. Dans ces études, les sous-groupes triple négatifs avaient les meilleurs résultats avec des AUC de 0.79 pour l'étude de Braman et al. et de 0.82 pour l'étude de Liu et al. Cependant les effectifs triples-négatifs de ces deux études étaient restreints. Notre étude présente néanmoins certaines limites. Tout d'abord, elle était rétrospective avec des acquisitions réalisées sur une IRM installée en 2007. Les techniques IRM ont fait des progrès depuis, notamment en termes de résolution spatiale. La taille de notre population était limitée à seulement 77 patientes. Toutefois, il s'agit à notre connaissance de la plus importante cohorte de patiente triple négatives dans les études de radiomique. La segmentation tumorale était manuelle, ce qui introduit une part de subjectivité. Cette étude était également monocentrique ; posant le problème d'extrapolation des résultats à une population d'un autre centre. Enfin, les protocoles IRM n'étaient pas standardisés, induisant une variabilité du radiome. Plusieurs études ont montré la sensibilité des paramètres radiomiques aux changements de machine ou de paramètres de reconstruction. Ces résultats doivent donc être confirmés dans une cohorte de validation externe avec données multicentriques, prospective et avec plus de patientes.

Nos résultats sont cohérents avec la tendance actuelle de vouloir des protocoles IRM courts. La séquence la plus informative a été la première soustraction réalisée à 3 minutes. Nous avons également étudié visuellement la séquence tardive réalisée à 8 minutes, cependant nous l'avons rapidement mise de côté en raison du peu d'informations supplémentaires apportées par rapport à la séquence dynamique précoce. Cela est en accord avec l'étude de Kuhl. et al qui ont réalisés des protocoles courts avec une seule séquence injecté dans une population de dépistage et ont trouvés des spécificités et une sensibilité supérieure à 94% par rapport au protocole classique.

En revanche, l'ajout des séquences morphologiques T1 et T2 nous paraît nécessaire en post-thérapeutique, avec un gain d'information non négligeable sur nos analyses radiomiques. L'ajout de la séquence de diffusion semble en revanche être optionnelle. Nos analyses radiomiques sont mêmes moins bonnes si l'on ajoute la diffusion aux séquences T1, T2 et

injecté. Ce protocole dit « fast» a déjà été évalué et montre des résultats similaires aux protocoles classiques dans une population hors dépistage.

Nos résultats fournissent des preuves supplémentaires pour l'utilisation de la radiomique IRM afin de prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein triple négatifs dans l'objectif d'établir une médecine plus personnalisée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER Grenoble, le :

7/10/15

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

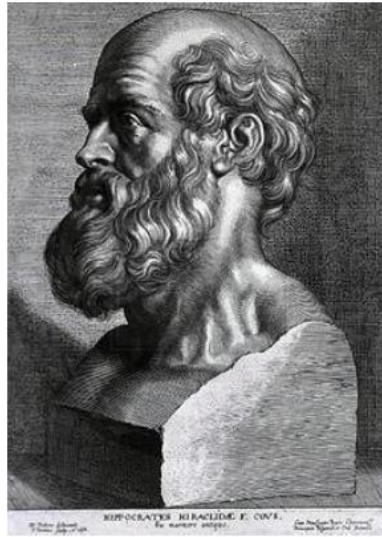
Pour le **Président**
et par **délégation**
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE GRENOBLE
POLE IMAGERIE
Clinique Universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale
Docteur Ivan BRICAULT
RPPS 10003118410

Pr. Ivan ~~BRICAULT~~ BRICAULT

SERMENT D'HIPPOCRATE



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

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

RADIOMIQUE DE L'IRM MULTIPARAMETRIQUE POUR LA PREDICTION DE LA REPONSE PATHOLOGIQUE COMPLETE CHEZ LES FEMMES TRAITÉES PAR CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE D'UN CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIFS.

RÉSUMÉ :

Objectif : Nous avons étudié les performances de l'analyse radiomique de l'IRM pré thérapeutique pour prédire la réponse pathologique complète chez les femmes traitées par chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sein triple négatifs.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique a porté sur 76 patientes ayant bénéficiées d'une IRM dans notre centre avant chimiothérapie néoadjuvante entre janvier 2008 et juin 2017. L'analyse radiomique tumoral et du parenchyme mammaire homolatéral a été réalisée sur les séquences T1, T2, diffusion et T1 dynamique après injection de gadolinium. Le radiome initial est constitué de 342 caractéristiques décrivant la forme, la taille, la distribution en niveau de gris et la texture de la région segmentée. Pour chaque lésion tumorale, la tumeur ainsi que le parenchyme ont été segmentés indépendamment et ont fait l'objet d'une analyse radiomique. Le but était de prédire la réponse pathologique complète sur la pièce opératoire.

Résultats : La radiomique IRM a permis de prédire la réponse à la chimiothérapie avec une AUC moyenne de 0.75. Plusieurs modèles ont été analysés et le plus performant a été celui regroupant les séquences T1, T2 et dynamique centrées sur la tumeur. L'ajout de la diffusion tumoral ne permettait pas d'obtenir de meilleurs résultats.

Conclusion : Cette étude démontre que l'analyse radiomique de l'IRM pré thérapeutique peut être utile en tant que biomarqueur pour prédire la réponse pathologique complète chez les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sein triple négatifs.

Mots clés : radiomique, cancer, sein, triple négatif

Filière : radiologie

RADIOMICS OF MULTIPARAMETRIC MRI FOR PRETREATMENT PREDICTION OF PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE IN WOMEN TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER.

ABSTRACT :

Purpose : We studied the performance of pre-therapeutic radiomic MRI analysis in order to predict the full pathological response in women treated with neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer.

Materials and methods : That monocentric retrospective study concerned 76 female patients that benefited from MRI in our centre before neo-adjuvant chemotherapy, between January 2007 and June 2017. The analysis of tumoral and ipsilateral mammary parenchymal was realized on T1, T2, diffusion and dynamic T1 sequences after injection of gadolinium. The initial radiom was made of 342 characteristics describing the shape, the size, the greyscale distribution and the texture of the segmented region. For each tumoral lesion, the tumor and the parenchyma were segmented independently and were analyzed with a radiomic analysis. Moreover, several combinations of radiomic analysis were realized based on the 4 different sequences (T1 weighting, T2 weighting, diffusion and dynamic with gadolinium injection weighting). The main purpose was to predict the full pathological response on the excised tissues.

Results : Radiomic MRI could predict the response to chemotherapy with an average of AUC value of 0.75. Several models were analyzed and the best result was the one with T1, T2 and dynamic sequences centered on the tumor. The addition of tumoral diffusion did not produce better results.

Conclusion : That study demonstrates that pre-therapeutic radiomic MRI analysis can be useful as a biomarker in order to predict the full pathological response amongst female patients diagnosed with triple negative breast cancer and treated with neo-adjuvant chemotherapy.

Keywords : radiomic, cancer, breast, triple negative

Sector: radiology