



HAL
open science

Radiomics et néphroblastome : apport dans le diagnostic différentiel et dans la prédiction de la réponse au traitement

Élise Bardoux

► **To cite this version:**

Élise Bardoux. Radiomics et néphroblastome : apport dans le diagnostic différentiel et dans la prédiction de la réponse au traitement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03376905

HAL Id: dumas-03376905

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03376905>

Submitted on 13 Oct 2021

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

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

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3110

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par BARDOUX Élise

Née le 10/09/1992 à TOULOUSE (31)

Le 17/09/2021

**Radiomics et néphroblastome :
apport dans le diagnostic différentiel
et dans la prédiction de la réponse au traitement**

Sous la direction du Pr Jean-François CHATEIL

DES Radiologie

Membres du jury :

M. TRILLAUD, Hervé
M. GRENIER, Nicolas
Mme NOTZ-CARRERE, Anne
M. DUCASSOU, Stéphane

Président
Examineur
Examineur
Examineur

M. CHATEIL, Jean-François

Directeur des travaux

M. BRISSE, Hervé

Rapporteur

PREFACE

Dans ce travail de thèse, nous étudierons l'approche de l'étude radiomics associée à l'apprentissage automatique dans les néphroblastomes chez l'enfant et son apport dans le diagnostic différentiel. Le sujet de ce travail a été construit devant le nombre croissant d'articles s'intéressant à la radiomics chez l'adulte, alors qu'il en existe très peu chez l'enfant, avec des perspectives attrayantes, notamment dans son aspect non invasif.

Il est divisé en plusieurs grandes parties :

Dans l'introduction, je commencerai tout d'abord par détailler les généralités sur le néphroblastome, notamment ses aspects radiologiques ainsi que sa prise en charge. Je poursuivrai par une brève introduction sur la notion d'intelligence artificielle. Puis, j'expliquerai le concept de radiomics, son processus ainsi que ses paramètres. Enfin, je ferai le lien entre la radiomics et les néphroblastomes.

La deuxième partie consistera en l'article qui a été soumis à une revue scientifique.

Dans un troisième temps, j'énoncerai les limites et ouvertures de l'étude avec, pour finir, une conclusion synthétique.

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY :

A Monsieur le Professeur Hervé Trillaud,

*Professeur des Universités, Practicien Hospitalier
Service de radiologie et d'imagerie diagnostique et interventionnelle de l'adulte
Hôpital Haut Lévêque, CHU Bordeaux*

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté d'être le président de mon jury, soyez assuré de toute ma reconnaissance. Lors de mon passage dans votre service, vous avez su transmettre vos connaissances et votre gentillesse.

A Madame le Docteur Anne Notz-Carrère,

*Praticienne Hospitaliere
Unité d'Héмато-Oncologie Pédiatrique
Hôpital des Enfants, CHU Bordeaux*

Soyez assurée de toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de mon jury, ainsi que d'avoir pris le temps pour m'apporter votre expertise lors du travail de thèse, et dans la relecture de l'article.

A Monsieur le Professeur Nicolas Grenier,

*Professeur des Universités, Practicien Hospitalier
Service de radiologie et d'imagerie diagnostique et interventionnelle de l'adulte
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux*

Je vous adresse tous mes remerciements pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury malgré votre emploi du temps chargé. Soyez assuré de toute mon admiration.

A Monsieur le Docteur Stéphane Ducassou,

*Praticien Hospitalier
Unité d'Hémato-Oncologie Pédiatrique
Hôpital des Enfants, CHU Bordeaux*

Je vous remercie vivement pour avoir accepté sans hésiter d'être membre de mon jury et pour la confiance que vous m'avez accordé, alors que nous n'avons jamais travailler ensemble.

A Monsieur le Professeur Jean-François Chateil,

*Professeur des Universités, Practicien Hospitalier
Service d'imagerie anténatale, de l'enfant et de la femme
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux*

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être le directeur de ma thèse. Lors de mon passage dans le service, vous avez su partager avec moi votre expérience et vos connaissances. Merci pour votre soutien, votre réactivité, notamment lors de la rédaction de l'article. Vous savez toute l'admiration, la confiance et le respect que je vous porte. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Hervé Brisse,

*Praticien Hospitalier
Service d'imagerie médicale
Institut Curie, Paris*

Merci d'avoir accepté de relire mon travail. C'est pour moi un honneur que vous ayez accepté d'être le rapporteur de ma thèse.

REMERCIEMENTS POUR CE TRAVAIL :

A toute l'équipe de SOPHiA GENETICS, un grand merci pour votre travail et votre disponibilité, sans vous tout cela n'aurait pas été possible.

A toi, **Cristina** pour ta relecture anglophone de l'article. Merci pour ton amitié depuis toutes ces années, qui est très précieuse à mes yeux.

A toi, **Thomas** pour la relecture de la thèse et toutes les fautes que tu as dû corriger. Merci pour ta présence lors du semestre de neuro, notamment pour m'avoir supporté au scanner des urgences.

A LA TEAM RADIO :

Merci à **Benoit**, depuis le deuxième semestre, pour toutes ces discussions autour d'une bière en terrasse.

Merci aux autres co-internes de la promo 2017, notamment à **Sara** pour avoir répondu à toutes mes questions sur la thèse et à **Manu** pour être toujours partant pour se retrouver.

Merci à tous les co-internes de tous mes différents stages, notamment la neurologie (**Alexis, Pierre D., Eve, Sonny**), la pédiatrie (**Sibylle, Ammar, Clément, Arnaud**), et dans le service d'ostéo-articulaire (**Thibault, Sami, Vincent**) et aux internes du côté urologie (spécial merci à **Phiphi ART** de garde).

Merci **Romane M.** de m'avoir fait aimer l'ostéo, pour avoir été là lors d'un semestre très masculin, pour toutes ces vacances, les relectures de topo, et plus si affinités...

Merci à **Juliette C.** pour ta bonne humeur à toute épreuve, ta passion communicative, tes relectures de dossier, pour tes encouragements tant sur le plan professionnel que personnel. Tu manqueras beaucoup à Bordeaux.

Merci à **Christophe** pour les souvenirs du premier semestre, le semestre à Libourne, les bières en terrasse, les questions thèses etc...

ET AUX AUTRES :

Merci à **Christina** pour être ma compagne de voyage au fil des années, notamment pour toutes les fois où tu as dû me conduire, pour tous les Perrier-tranches, pour tous les moments YOY, et pour ta présence lors des moins bons moments.

Merci à **Sylvain, Eva et Raphaël** pour votre bonne humeur ainsi que tous ces moments et voyages que nous avons partagés ensemble, qui resteront gravés.

Merci à tous les copains du groupe, **Laulau, Julie et Guillaume, Camille, Vincent, Pierre, Inès, Marilou, Dan et Romain**. Et notamment merci à toi **Isabelle** pour ces souvenirs du premier semestre à la coloc à Pau, ainsi que pour les nouveaux à Bordeaux (et Berlin).

Merci à **Lola** pour ta bonne (et mauvaise) humeur (les jours de pluie) lors de ton semestre à Bordeaux, et pour ton appui lors du premier confinement.

Merci à tous les autres copains de l'externat : **Carlo, Ana, Alexandra, Florian, Maël, Gaëlle, Audrey, Margot.**

Merci à tous les copains d'enfance (ou d'adolescence) qui sont restés jusque-là :

- A toi **Hippo**, pour tous les souvenirs depuis le lycée, ainsi que pour tous ceux que l'on se crée encore maintenant.
- A toi **Nono**, pour tous ces conseils venant de la voix de la raison, et toutes les soirées à Castanet.
- A toi **Auré**, que je retrouvais pour aller au collège, les cours de physique-chimie, pour toutes ces après-midis au parc et nos délires.
- A toi **Remi**, qui à travers toutes ces années reste toujours là, même si on ne se parle que de temps en temps.
- A toi **Tania**, que j'ai hâte de revoir après tout ce temps.
- A toi **Hugo**, merci pour ta bonne humeur au fil des ans.

Et un grand merci à tous pour votre aide sans faille lors des déménagements.

Et à tous ceux qui se sont éloignés...

Merci à toutes les nouvelles rencontres, notamment **Manon L., Angélique, Ana**, spécial merci à **Leslie** que j'ai hâte de continuer à connaître.

Merci infiniment à toi **Aurel**, pour m'avoir soutenu qu'importe mon humeur et mon stress. Merci pour toutes tes petites attentions, tes messages, et tes encouragements. Merci pour tout. Merci pour ta part non négligeable dans mon travail : ta relecture, tes conseils sur les slides ainsi que pour ton office.

Merci à toute **ma famille, mes parents, mes frères et sœurs**, et à la toute petite dernière en date, la petite **Romane**.

Enfin, merci à tout ce que j'ai pu oublier...

Table des matières

ABREVIATIONS	7
1. INTRODUCTION	8
1.1. Néphroblastome	8
1.1.1. Généralités	8
1.1.1.1. Épidémiologie.....	8
1.1.1.2. Histopathologie	8
1.1.1.3. Clinique	8
1.1.1.4. Génétique.....	9
1.1.2. Imagerie	9
1.1.2.1. Échographie	9
1.1.2.2. TDM.....	10
1.1.2.3. IRM	12
1.1.3. Biopsie et diagnostic différentiel.....	13
1.1.4. Prise en charge	14
1.1.4.1. Traitement	14
1.1.4.2. Pronostic	14
1.1.4.2.1. Stadification SIOP	15
1.1.4.2.2. Classification histologique	15
1.1.5. Néphroblastomatose	15
1.2. Introduction à l'intelligence artificielle	18
1.3. Introduction à la radiomics	19
1.3.1. Généralités	19
1.3.2. Le processus de la Radiomics	19
1.3.2.1. Acquisition des images.....	19
1.3.2.2. Segmentation du volume d'intérêt	20
1.3.2.3. Le prétraitement des images	20
1.3.2.3.1. Ré-échantillonnage	20
1.3.2.3.2. Discrétisation	20
1.3.2.4. Extraction des données et qualification des descripteurs	20
1.3.2.4.1. Descripteurs de forme (<i>shape</i>)	21
1.3.2.4.2. Descripteurs de premier ordre (<i>First order</i>).....	21
1.3.2.4.3. Descripteurs de deuxième ordre	21
1.3.2.4.4. Descripteurs « d'ordre supérieur »	24
1.3.2.4.5. Delta-radiomics.....	24
1.3.2.5. Sélection des descripteurs	24
1.3.2.6. Classification	25
1.3.2.7. Validation	25
1.4. Application de la radiomics dans le cadre des néphroblastomes	26
2. ARTICLE	29
3. LIMITES ET OUVERTURES	44
4. CONCLUSION	45
5. REFERENCES	46
6. ANNEXES	54

ABREVIATIONS

3D : Three Dimensional

AUC : Area Under the Curve

COG : Children's Oncology Group

CT : Computed Tomography

FAMD : Factor Analysis of Mixed Data

GLCM : Gray-Level Co-occurrence Matrix

GLDZM : Gray-Level Distance Zone Based Matrix

GLRLM : Gray-Level Run-Length Matrix

GLZM : Gray-Level Size Zone Matrix

ICC : Intra-class Correlation Coefficient

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LOOCV : Leave-One-Out Cross- validation

ML : Machine Learning

NGLDM : Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix

NGTDM : Neighborhood Grey-Tone Difference Based Matrix

PACS : Picture Archiving and Communication System

PDP : Partial Dependence Plot

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

ROI : Region of interest

RQS : Radiomics Quality Score

SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

TEP : Tomographie par Émission de Positrons

TDM : Tomodensitométrie

TRIPOD : Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis
Or Diagnosis

US : UltraSound

UH : Unité Hounsfield

VOI : Volume of interest

WAGR : Wilms tumor-Aniridia- Genitourinary anomalies-mental Retardation

WT : Wilms Tumor

1. INTRODUCTION

1.1. Néphroblastome

1.1.1. Généralités

1.1.1.1. Épidémiologie

Le néphroblastome, ou autrement appelé tumeur de Wilms (WT) est la première tumeur rénale chez l'enfant, représentant 90% de celle-ci (1). Elle correspond à 7% des tumeurs malignes toutes confondues chez l'enfant (2). L'incidence est d'environ 1 pour 10 000 enfants en Europe (3). Elle peut se rencontrer exceptionnellement chez l'adulte (4), et même en période prénatale (5). Approximativement 95% des néphroblastomes sont unilatéraux et sporadiques. Dans ce cas, il se révèle généralement entre 1 et 11 ans, avec un pic d'incidence autour de 3,5 ans (6) et 80% apparaissant avant 5 ans. Le taux de survie est autour de 90 % (7). Par ailleurs, 5% des néphroblastomes sont bilatéraux (8) et présentant un âge moyen au diagnostic plus tôt, avant 2 ans (9). Leur taux de survie est abaissé autour de 80 %. (10) Ils sont multifocaux dans 7% des cas (11). Ils sont le plus souvent associé à un syndrome génétique dans ce cas, avec une importance à donner au dépistage (12).

1.1.1.2. Histopathologie

Le néphroblastome est une tumeur embryogénique développée du blastème néphrogénique. Elle possède 3 différents contingents cellulaires vivaces : blastémateux, stromal et épithélial (kystique). La classification histologique est donc basée sur la quantification du pourcentage de ces différents contingents après la chimiothérapie néo adjuvante. Une tumeur avec > 66 % de nécrose sera classée régressive. Si la nécrose est < 66 %, la classification sera faite suivant la prédominance cellulaire (par exemple blastémateux si > 66 % des cellules vivaces). Il faut y associer la présence ou non d'anaplasie (13). En effet, environ 5 à 10 % des néphroblastomes possèdent une composante d'anaplasie (14) qui correspond à des cellules présentant des mitoses atypiques, et des noyaux augmentés de taille et hyperchromatiques (15). Elle est caractérisée par sa distribution diffuse ou focale au sein de la tumeur. Sa présence est un des plus grands facteurs pronostics (16).

De plus, il peut être retrouvé des ilots focaux embryonnaires du blastème non différencié persistant après 36 semaines de gestation appelés « restes néphrogéniques » (17). Ces lésions ont un potentiel de transformation maligne en néphroblastome. En effet, on les retrouve chez 25 à 40 % des néphroblastomes (18), et sont retrouvés chez près de 99% des néphroblastomes bilatéraux (19). Ils sont également retrouvés de façon fortuite chez 1% des enfants (20).

1.1.1.3. Clinique

Le néphroblastome est le plus souvent de découverte fortuite par les parents, se présentant sous la forme d'une masse abdominale qui augmente de taille rapidement. Il peut exister des douleurs abdominales, une hypertension artérielle, ou une hématurie associée. Le dosage des catécholamines urinaires est normal.

1.1.1.4. Génétique

Dans 10% des cas (21), le néphroblastome survient dans le cadre d'un syndrome malformatif. Les associations les plus connues sont avec le gène WT2 situé sur le chromosome 11 dans le cadre d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann ou avec le gène WT1 pour les syndromes de WAGR (22) ou de Denys-Drash. Il est également associé au gène WTX sur le chromosome X, ou B-catenine sur le chromosome 3, ou TP53 sur le chromosome 17 (23).

La perte de l'hétérozygotie des gènes 1p et 16q a été décrite comme un facteur de moins bon pronostic chez les néphroblastomes à histologie favorable (24), ainsi que le gain de l'allèle 1q (25).

Il peut être également associé à des anomalies malformatives sans anomalie génétique comme la cryptorchidie, l'hémi-hypertrophie et l'hypospadias.

1.1.2. Imagerie

1.1.2.1. Échographie

C'est l'imagerie de première intention devant la découverte d'une masse abdominale à l'examen clinique chez l'enfant. Elle aide à localiser la masse, et notamment son caractère intra-rénal qui déforme les contours du rein. Elle apparaît hétérogène tissulaire hyperéchogène avec des plages hypoéchogènes nécrotiques ou kystiques.

Elle est toujours complétée par une imagerie en coupe.

Figure 1. Images d'échographie d'un néphroblastome gauche chez une enfant de 1 mois. A noter, son aspect hétérogène avec des plages hypoéchogènes (flèches blanches).

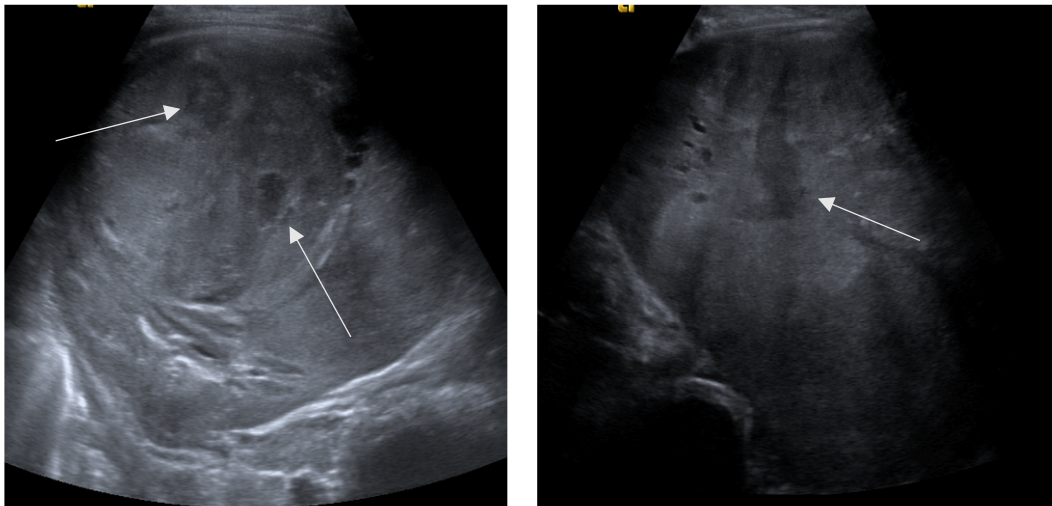
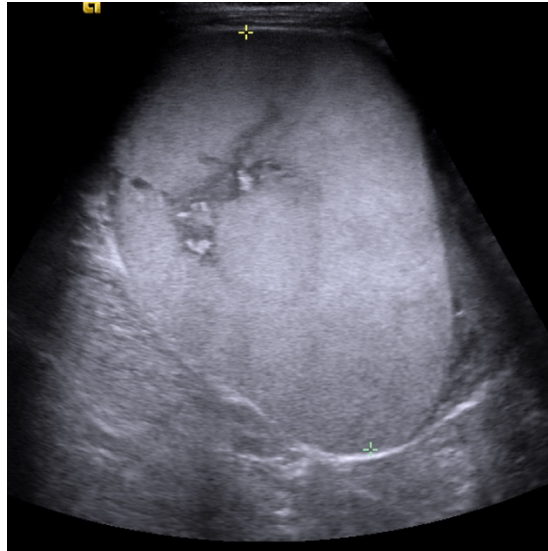


Figure 2 : Image échographique d'un enfant de 6 mois présentant un néphroblastome multifocal et bilatéral (images IRM à la figure 7).



1.1.2.2. TDM

C'est l'examen le plus souvent réalisé du fait de sa disponibilité et de sa facilité de réalisation. Il est toujours réalisé avec injection de produit de contraste intraveineux avec acquisition au temps portal. L'imagerie retrouve le plus souvent une volumineuse masse de localisation rétro-péritonéale, et intra-rénale qui refoule le parenchyme sain en forme de croissant : signe de l'éperon (Figure 3). Le néphroblastome possède une capsule bien délimitée. Son contenu est hypodense hétérogène tissulaire avec des plages liquidiennes (kystiques). Son rehaussement après injection est moindre comparativement au parenchyme rénal adjacent. Les calcifications sont rares (autour de 10%), mais quand elles sont présentes elles apparaissent plutôt curvilignes et périphériques. Il peut également être retrouvé des ilots graisseux intra-tumoraux.

Par ailleurs, la masse a tendance à refouler les vaisseaux (à l'inverse du neuroblastome). L'extension veineuse tel qu'une thrombose de la veine rénale (plus ou moins étendue à la veine cave inférieure) est à rechercher car présente dans 10% des cas (26). Un point également important est la recherche d'adénomégalie abdominopelvienne.

Il est à noter que 17% des néphroblastomes sont métastatiques au diagnostic (27). Sur les coupes thoraciques, il est crucial de rechercher des métastases pulmonaires car le poumon est le premier site de localisations secondaires (28). Le foie est lui le deuxième site de métastases hématogènes.

Figure 3. Néphroblastome gauche apparaissant sous la forme d'une tumeur hétérogène, se rehaussant peu, et refoulant une couronne de parenchyme rénal raccordé à angle aigu : signe de l'éperon (flèche blanche) en coupes axiales d'un TDM en phase portal après injection de produit de contraste iodé.

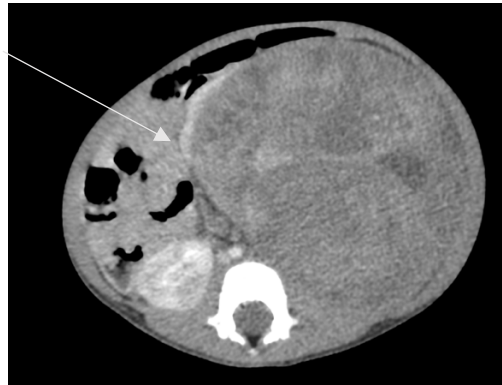


Figure 4. Hétérogénéité d'un néphroblastome gauche avec ilots graisseux intra tumoraux (flèche blanche) en coupes axiales d'un TDM en phase portal après injection de produit de contraste iodé.

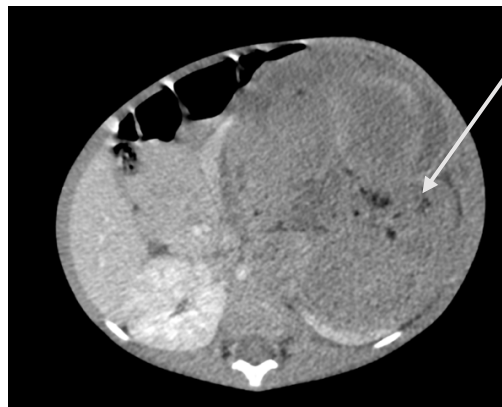


Figure 5. Néphroblastome droit avec une large plage de nécrose (flèche blanche) après chimiothérapie (sous-type régressif) en coupes axiales d'un TDM en phase portal après injection de produit de contraste iodé.

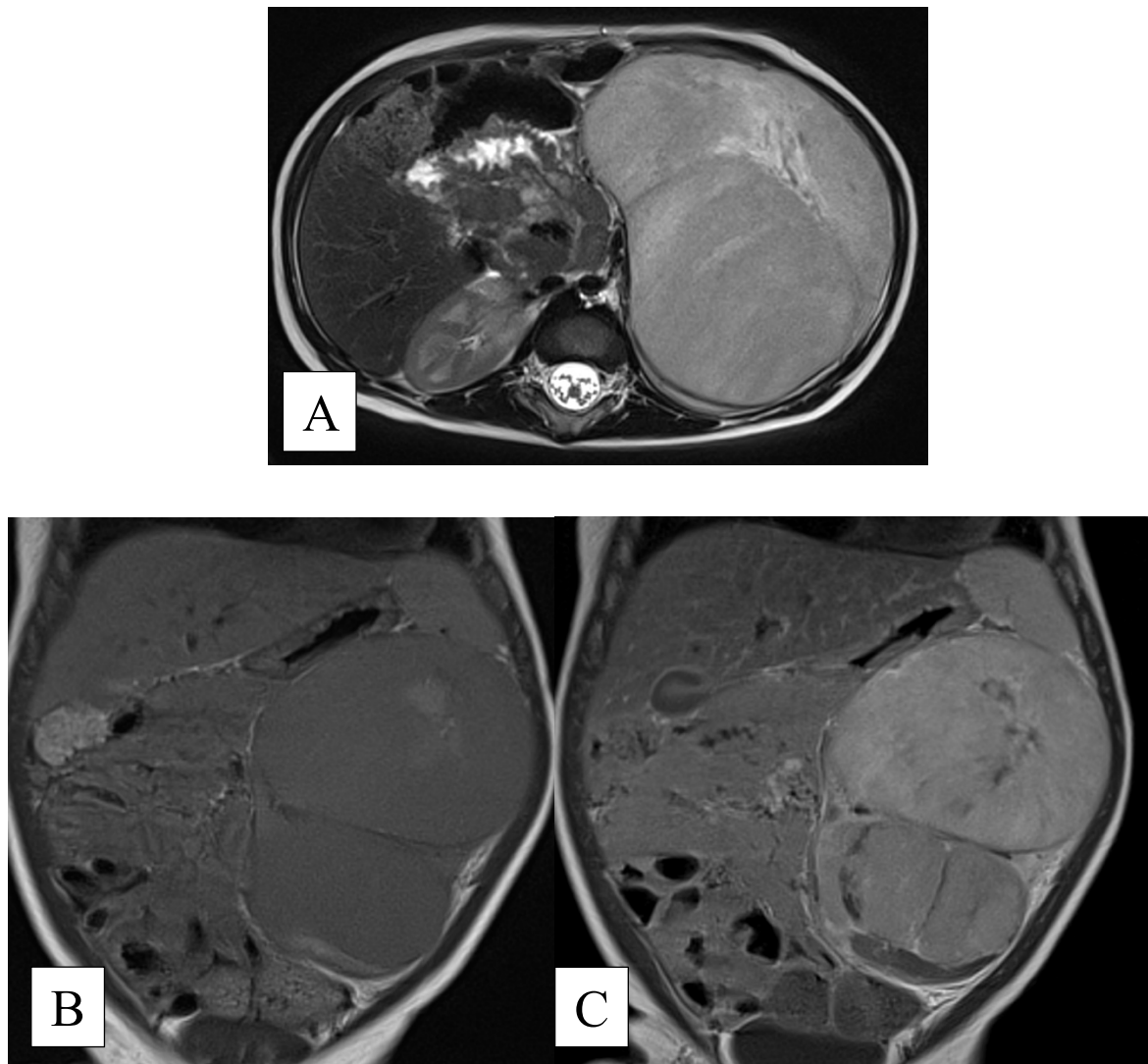


1.1.2.3. IRM

C'est l'examen de choix car non irradiant mais moins disponible et nécessitant une anesthésie générale avant l'âge de 4 voir 7 ans (29) (97). Il sera complété par la réalisation d'un TDM thoracique à la recherche de métastase.

Le néphroblastome apparaît en hyposignal T1, se rehaussant de façon hétérogène après injection de sels de gadolinium. La tumeur est en hypo/isosignal T2 avec des zones en franc hypersignal T2 liquidien.

Figure 6. Enfant de 6 mois présentant un néphroblastome multifocal et bilatéral à l'IRM



- Image A : isosignal hétérogène en séquence axiale T2
- Image B : hyposignal T1 spontané avec plages en hypersignal en séquence coronale T1
- Image C : rehaussement hétérogène en séquence coronale T1 après injection de sels de gadolinium

Figure 7. Autre exemple d'un néphroblastome bilatéral à l'IRM

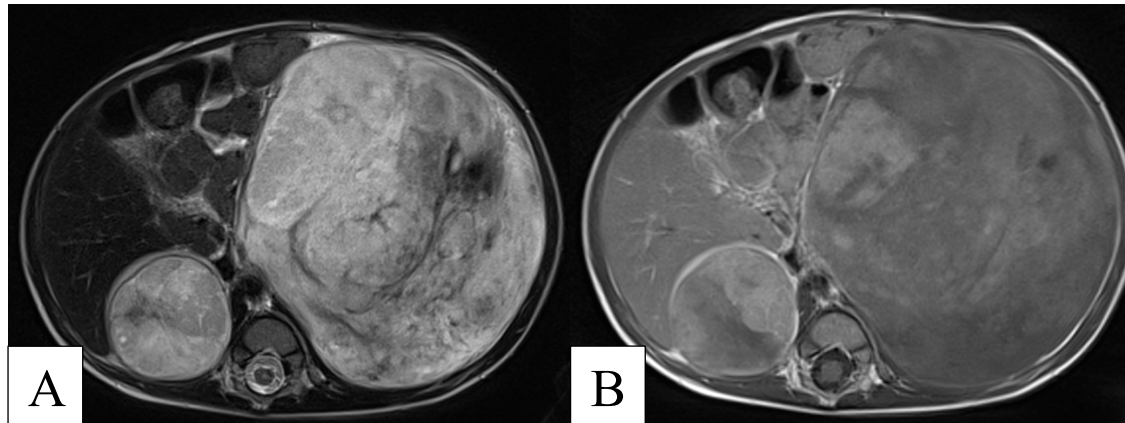


Image A : coupe axiale T2

Image B : coupe axiale T1 après injection de gadolinium

1.1.3. Biopsie et diagnostic différentiel

Une biopsie percutanée n'est réalisée qu'en cas de présentation clinique atypique, afin de permettre le diagnostic différentiel avec les autres lésions rénales tumorales.

Elle sera donc indiquée si (30) :

- Age > 6 ans.
- Suspicion de tumeur rhabdoïde (si présence de métastases pulmonaires avant 2 ans ou de métastases osseuses) de pronostic redoutable (31).
- Suspicion de lymphome ou de neuroblastome (LDH >4N).
- Hypercalcémie.
- Présence de métastases extra-hépatiques ou extra-pulmonaires ; ou de volumineuses adénomégalies.
- Doute sur l'origine de la tumeur (parenchyme rénal non visualisé).
- Infection urinaire ou sepsis.

Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont :

- Sarcome à cellules claires (deuxième tumeur rénale la plus fréquente chez l'enfant) qui n'est pas différentiable de manière formelle du néphroblastome à l'imagerie. Kang *et al* (32) décrivent une tendance à un rehaussement plus important et d'une fréquence plus élevée de l'envahissement des vaisseaux péri-rénaux pour les sarcomes que pour les néphroblastomes.
- Carcinome à cellules rénales : prédomine plutôt dans la deuxième décade (33).

La biopsie n'est pas indiquée si l'âge est inférieur à 6 mois du fait de la forte incidence du néphrome mésoblastique congénital (ou tumeur de Bolande) imposant une exérèse première (tumeur bénigne) (34).

1.1.4. Prise en charge

1.1.4.1. Traitement

Elle est réalisée en milieu spécialisé pédiatrique avec réalisation d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Selon les protocoles SIOP (34) (Société internationale d'oncologie pédiatrique) en Europe, le traitement repose systématiquement sur une chimiothérapie néo adjuvante de 4 semaines (6 semaines si métastase) par vincristine et actinomycine (+ adriamycine en cas de métastase) (35) pour un enfant entre 6 mois et 6 ans. Ceci dans le but de diminuer le volume tumoral et donc le risque de rupture tumorale lors de la chirurgie. Celle-ci consiste en une néphrectomie totale dans la majorité des cas. La confirmation anatomo-pathologique du diagnostic est faite sur la pièce d'exérèse, qui est envoyée en double lecture à l'anatomopathologiste référent national avec relecture dans les 2 semaines. Les enfants âgés de moins de 6 mois sont opérés d'emblée et le traitement postopératoire est adapté à la lésion.

A l'inverse, le Children's Oncology Group (COG) aux États Unis base son traitement sur la chirurgie initiale suivie par une chimiothérapie (36). Les deux méthodes de traitement montrent des taux de survies équivalents (30).

Une surveillance simple est proposée dans les cas les plus favorables, par échographie abdominopelvienne et radiographie thoracique tous les 3 mois pour les 2 premières années après traitement, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, et enfin avec une surveillance annuelle (37).

Une chimiothérapie intensifiée, associée à une radiothérapie, est proposée dans les formes les plus défavorables.

Pour les formes bilatérales, les traitements sont adaptés à la réponse à la chimiothérapie qui dure 6 à 12 semaines, au type histologique et au potentiel d'épargne néphronique par la chirurgie (le plus souvent partielle au moins d'un côté).

1.1.4.2. Pronostic

Le pronostic et donc le traitement post opératoire dépendent :

- De la stadification (stade d'extension tumorale).
- Du type histologique de la tumeur.

Bien qu'il ait déjà été décrit que l'âge serait un facteur pronostique, il n'y pas de consensus ou d'âge limite défini (38). Le volume de la tumeur avant la chimiothérapie (39) et la rupture per opératoire de la tumeur (40) semblent également être des éléments pronostics importants.

Par ailleurs, au sein des néphroblastomes de risque intermédiaire (sous-types mixte ou régressif, ou avec anaplasie focale) avec un volume tumoral supérieur à 500 ml après la chimiothérapie dans les stades II ou III, le pronostic est diminué : ils doivent donc être traités plus agressivement (27).

1.1.4.2.1. Stadification SIOP

Elle est donc post opératoire (34).

- Stade 1 : Tumeur non rompue et limitée au rein (présence d'une pseudocapsule) avec résection complète
- Stade 2 : Tumeur s'étendant en dehors du rein (graisse péri-rénale) avec résection complète
 - Envahissement des vaisseaux du sinus rénal ou de la veine cave mais avec thrombus totalement réséqué
 - Envahissement de l'uretère
- Stade 3 :
 - Adénomégalie(s) abdominopelvienne(s)
 - Exérèse incomplète
 - Rupture peropératoire confirmée par l'examen microscopique
 - Thrombus non réséqué
 - Implants tumoraux abdominaux
- Stade 4 : Métastases hématogènes à distance (ou ganglionnaires hors abdomen et pelvis)
- Stade 5 : Tumeur bilatérale (chaque tumeur sera classée en stade 1 à 3)

1.1.4.2.2. Classification histologique

La SIOP classifie est elle aussi post-opératoire avec 3 catégories : (41)

- Tumeurs à bas risque : néphroblastome complètement nécrotique
- Tumeurs à haut risque : néphroblastome type blastémateux prédominant, néphroblastome à anaplasie diffuse
- Tumeurs à risque standard : les autres histologies

A noter que 40 % des récurrences surviennent chez des enfants ayant été mal classés histologiquement comme des tumeurs à haut risques (42).

La COG quant à elle sépare la classification en 3 autres catégories : pas d'anaplasie (favorable), anaplasie focale, anaplasie diffuse. Le composant blastémateux a moins d'importance sur le pronostic (21).

1.1.5. Néphroblastomatose

Elle correspond à une atteinte diffuse ou multifocale de restes néphrogéniques (îlots corticaux de blastème rénal).

Il y a 2 types de restes néphrogéniques suivant l'analyse anatomopathologique (43):

- Peri lobaires (90%)
- Intra lobaires (10%) : généralement plus associés au néphroblastome (44).

Les restes néphrogéniques sont également associés avec le syndrome de Beckwith-Wiedemann et de WAGR, ainsi que l'hémi-hypertrophie (45).

A l'imagerie, les formes multifocales ne peuvent être distinguées d'un néphroblastome bilatéral, et notamment de petites tumeurs. Les restes néphrogéniques mesurent habituellement moins de 2 cm de diamètre (46). A l'échographie, moins sensible que l'imagerie en coupe, les formes diffuses se traduisent par une néphromégalie bilatérale avec une architecture désorganisée par la présence de nodules plutôt hypoéchogènes (47). Au TDM, ces nodules apparaissent hypodenses avec un rehaussement très faible (48). Ces nodules sont périphériques avec une localisation sous-capsulaire évocatrice : ils peuvent réaliser un épaissement sous-cortical de plusieurs millimètres d'épaisseur, entourant le parenchyme rénal normal. A l'IRM, ces nodules sont hypointenses en T1 et T2, et se rehaussent faiblement comparativement au parenchyme rénal.

Le traitement de référence est la chimiothérapie et la néphroblastomatose est de très bon pronostic.

Figure 8. Exemple d'une néphroblastomatose à l'IRM : noter le faible rehaussement des restes néphrogéniques (flèches blanches)

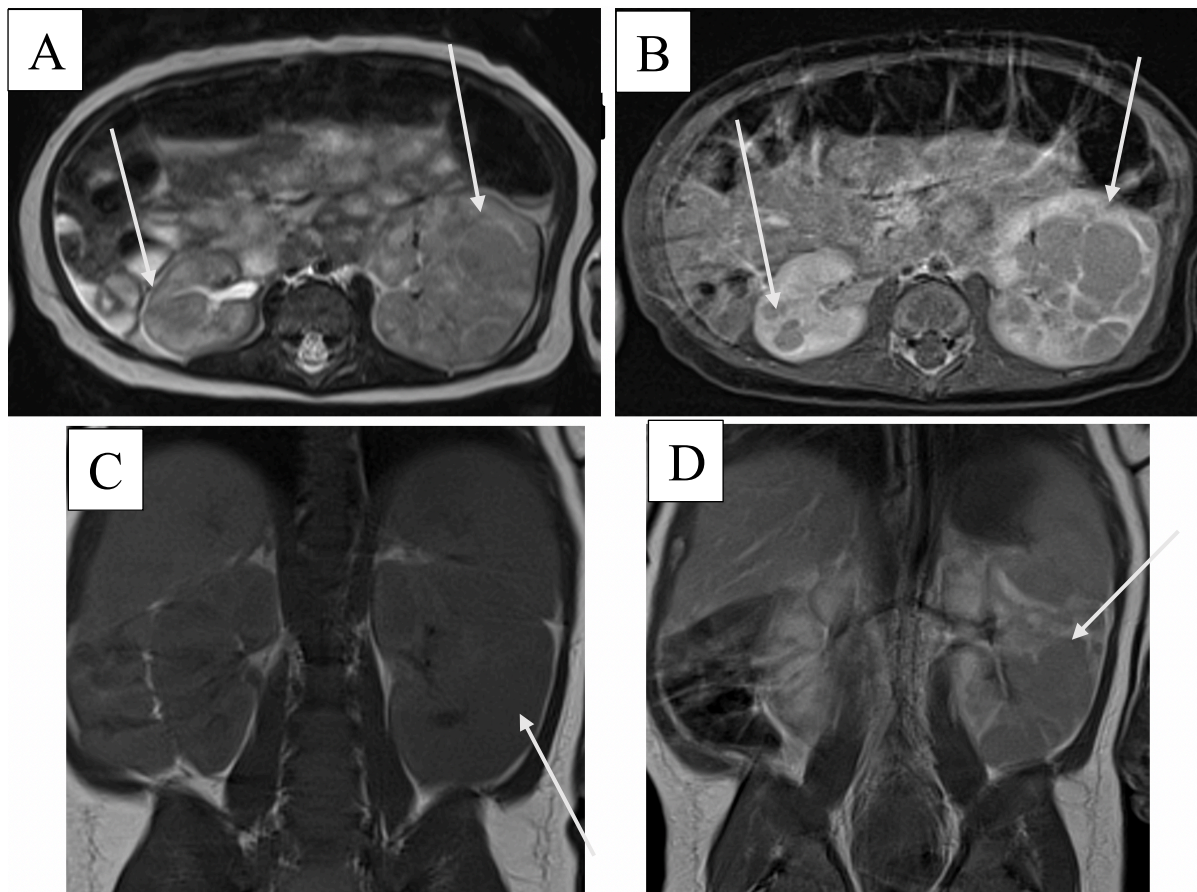


Image A : axiale T2

Image B : axiale T1 FAT SAT après injection de gadolinium

Image C : coronale T1 spontané

Image D : coronale T1 après injection

A l'histologie, les restes néphrogéniques apparaissent avec des contours irréguliers sans pseudo-capsule alors que les néphroblastomes sont plutôt sphériques et possède une pseudo-capsule. Sandberg *et al* (46) ont étudié l'aspect en imagerie pour essayer de différencier les restes néphrogéniques de petits néphroblastomes, et décrivent que, chez les enfants de moins de 5 ans, les néphroblastomes seraient plutôt sphériques et exophytiques. De plus, les restes péri-lobaires seraient plus homogènes que les restes intra-lobaires et les néphroblastomes.

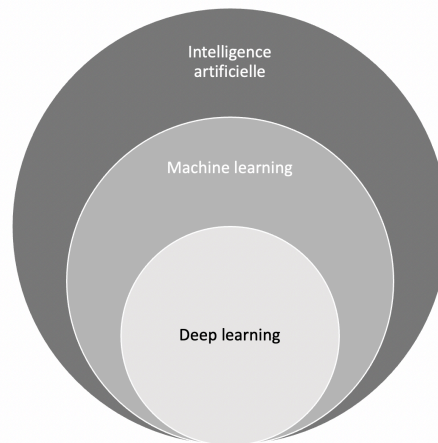
1.2. Introduction à l'intelligence artificielle

L'intelligence artificielle correspond à l'ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine.

Le « *machine learning* » ou apprentissage automatique en français est un sous-domaine de l'intelligence artificielle, qui correspond à un processus où l'ordinateur résout des tâches en améliorant ses performances en apprenant de ses erreurs par un rétrocontrôle de l'information.

Le « *deep learning* » ou apprentissage profond est un sous type de *machine learning*, qui s'inspire du cerveau humain avec des réseaux de couches de neurones pour un apprentissage totalement autonome (49). Le processus peut être non supervisé : la machine reconnaît des patterns similaires entre les images. Il est utilisé par exemple dans la reconnaissance d'images et les voitures autonomes. Il y a cependant besoin d'une très large base de données.

Figure 9 . Schématisation de l'intelligence artificielle et de ses sous-domaines



1.3. Introduction à la radiomics

1.3.1. Généralités

L'imagerie médicale est maintenant largement utilisée quotidiennement en oncologie pour le diagnostic et le bilan d'extension d'une tumeur, ainsi que l'évaluation du traitement et la surveillance après la fin du traitement. Il est admis que les tumeurs sont le plus souvent hétérogènes dans le temps et dans l'espace, constituées de multiples populations de cellules différentes en quantité variable, qui peuvent être plus ou moins agressives (50). Selon Burrell *et al*, le degré d'hétérogénéité serait même un facteur pronostic de survie (51). Le concept de la radiomics est basé sur le fait qu'il existe un grand nombre de paramètres quantitatifs sur ces imageries qui sont difficiles ou même invisibles à l'œil humain (52). La radiomics est donc définie par l'extraction de ce grand nombre de paramètres (ou descripteurs ou « *features* ») dérivés de l'image, tels que l'intensité, la forme, la texture. Ils sont enfin combinés avec les données cliniques, histologiques, ainsi que génétiques du patient. Ces bases de données seront utilisées avec le « machine learning » pour constituer des algorithmes (ou modèles) pour classer les patients (53). Le suffixe « -omic » est dérivé de la biologie, et correspondait à l'origine à la compréhension du génome intra cellulaire et de ses processus dans le but de caractériser le « phénotype moléculaire (génomique, protéomique, etc). Le terme « radiomics » est donc défini comme la compréhension et la caractérisation du phénotype radiologique (54).

Le but est d'améliorer le diagnostic et notamment la survie, et de pouvoir prédire la réponse au traitement dans une optique de médecine personnalisée. Elle correspond à une prise en charge individualisée dans laquelle chaque patient reçoit un traitement adapté optimal compte-tenu des spécificités et des caractéristiques du patient et de la tumeur (55). Il est sous-tendu par le concept que l'image n'est qu'une expression phénotypique de la biologie sous-jacente (56). La radiomics peut être utilisée en TDM, en IRM (57) ainsi qu'en TEP (58), et même en échographie (59). Depuis 2012, de multiples études portant sur la radiomics émergent et se sont tout d'abord centralisées sur le cancer du poumon ou le glioblastome. Mais actuellement la radiomics touche toutes les spécialités que ce soit la sénologie (60) ou l'ORL. Le champ d'utilisation comporte des études pronostiques (61), génétiques (62), de classification « bénigne versus maligne » (63) ou même d'essais de classification histologique (64) (65). Elle est utilisée dans l'évaluation de la réponse après traitement tel que la chimiothérapie, radiothérapie ou radiofréquence (66). En néphrologie, chez l'adulte, elle étudie le carcinome à cellules rénales à l'IRM (67) et au TDM (68) pour sa stadification et son pronostic, ainsi que pour le différencier du sarcome rénal (69).

1.3.2. Le processus de la Radiomics

Il est constitué de plusieurs grandes étapes : l'acquisition, la segmentation, le prétraitement des images, l'extraction des données, la sélection des paramètres, la classification et enfin la validation (70).

1.3.2.1. Acquisition des images

C'est la première étape du développement d'une étude radiomics. Il faudra choisir quel type d'imagerie, et notamment quel temps d'acquisition (TDM) ou quelle séquence (IRM) sont les plus intéressantes pour l'analyse.

1.3.2.2. Segmentation du volume d'intérêt

Segmenter est le fait de délimiter une région d'intérêt (ROI : *region of interest*) de ses tissus environnants. C'est une étape clé car c'est à partir de là qu'on va extraire les données, et est plus ou moins difficile suivant que la tumeur possède des bordures plus ou moins distinctes (71). De ces ROI, il sera délimité des VOI (*volume of interest*). La segmentation peut être manuelle, automatique ou semi-automatique. La semi-automatique est intermédiaire : l'observateur délimite une ROI sur un plan et l'ordinateur extrapole pour donner un VOI qui sera redéfini par l'observateur. Ce type de segmentation est très utilisé pour les nodules pulmonaires (72).

1.3.2.3. Le prétraitement des images

Cette étape est nécessaire pour harmoniser l'hétérogénéité des paramètres d'acquisitions qui sont liés au centre, et qui comprend plusieurs sous-étapes.

1.3.2.3.1. Ré-échantillonnage

Avant l'analyse radiomics, il est nécessaire d'obtenir des voxels de même taille, c'est-à-dire les rendre isotropes, dans le but d'harmoniser la résolution entre tous les scanners qui a un effet important sur l'étude radiomics (73). Par exemple pour un TDM avec des voxels de $1 \times 1 \times 3$ mm³ : on peut soit les sous-échantillonner en $3 \times 3 \times 3$ mm³ mais ce qui entraîne une perte d'information, ou on peut les sur-échantillonner en $1 \times 1 \times 1$ mm³ mais nécessitant l'introduction d'informations supplémentaires artificiellement produites.

1.3.2.3.2. Discrétisation

La discrétisation consiste à diminuer et standardiser le nombre de niveaux de gris en regroupant ceux qui sont proches. Les intensités des voxels sont groupés dans des *bins* (plages espacées) dans le but de réduire le bruit de l'image et de normaliser les intensités de toutes les images. Une grande discrétisation offre beaucoup d'informations au détriment d'une augmentation du bruit alors qu'avec moins de 32 niveaux de gris on peut perdre beaucoup de détails importants. Il existe 2 techniques de discrétisation :

- La relative (*fixed bin number*) : toutes les images seront ré-échantillonnées en x niveaux de gris fixe (le plus souvent 32 ou 64). Ceci détermine aussi la taille de la matrice pour l'analyse de texture que nous verrons plus loin (74).
- L'absolue (*fixed bin size*) : la largeur des bornes des groupes d'échantillonnage est la même pour l'ensemble des examens, c'est donc le nombre de niveaux de gris qui varie selon le nombre. (On crée une unité d'intensité de niveaux de gris, un peu comme les Unités Hounsfield au TDM) (75).

1.3.2.4. Extraction des données et qualification des descripteurs

Les descripteurs (ou paramètres ou *features*) vont être extraits de la ROI ou du VOI.

1.3.2.4.1. Descripteurs de forme (*shape*)

Ce sont des données renseignant la forme, les contours, et les dimensions basées sur la ROI en 2D ; ainsi que sur le volume, la surface, la surface sur le volume, la sphéricité sur le VOI en 3D.

1.3.2.4.2. Descripteurs de premier ordre (*First order*)

Ces paramètres évaluent la distribution des valeurs d'intensité des niveaux de gris des voxels dans l'image sans s'intéresser à leur relation spatiale entre elles (50). Cela correspond donc à un histogramme avec la moyenne, la médiane, le minimum et le maximum, ainsi que la déviation standard (variance autour de la valeur moyenne). Il sera extrait l'*energy* qui apprécie l'uniformité ou l'*entropy* qui elle apprécie le caractère aléatoire ou inhomogénéité de l'image. La *skewness* juge l'asymétrie de l'histogramme tandis que le *kurtosis* estime le caractère pointu ou plat de la distribution (courbe gaussienne).

1.3.2.4.3. Descripteurs de deuxième ordre

Ils renseignent sur la texture de l'image. Ces descripteurs décrivent la distribution spatiale entre les voxels, et donc la variation spatiale des niveaux de gris.

- La matrice de co-occurrence de niveau de gris « *gray-level co-occurrence matrix* » (GLCM) : changement des niveaux de gris par translation.

C'est un des paramètres les plus utilisés. Elle décrit la relation spatiale d'une paire de voxels avec des intensités prédéfinies (voxel d'intensité i avec un autre voxel d'intensité j), dans une direction donnée avec une distance prédéfinie (76). La matrice est faite de numéros de ligne (i) et de colonne (j) qui représentent les valeurs de gris, et avec des cellules qui contiennent le nombre de fois où les valeurs de gris correspondantes se trouvent dans une certaine relation (angle, distance, etc.). Ceci donne une information sur les dimensions de zones homogènes pour chacun des niveaux de gris. Des descripteurs sont calculés à partir de cette matrice, comme par exemple l'entropie ou l'énergie de second ordre ainsi que le contraste (qui mesure variation locale entre la paire). Le *cluster shade* mesure lui l'asymétrie et l'uniformité de la matrice de co-occurrence (sensible à l'hétérogénéité) alors que le *cluster tendency* apprécie les groupes de pixels ayant une valeur de niveaux de gris similaires.

Figure 10. Matrice de co-occurrence de niveau de gris (GLCM) d'une paire de voxels d'intensité 1 et 2 dans une direction et distance donnée.

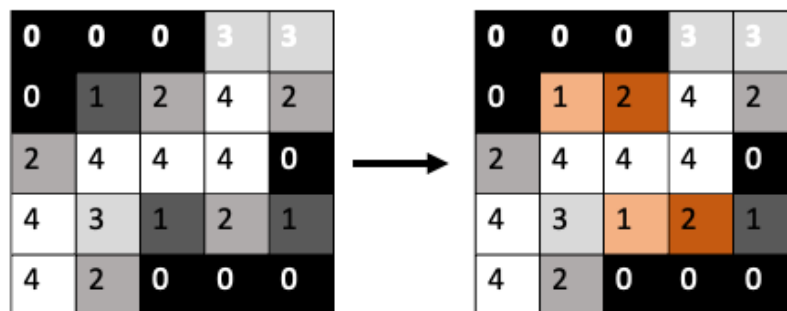
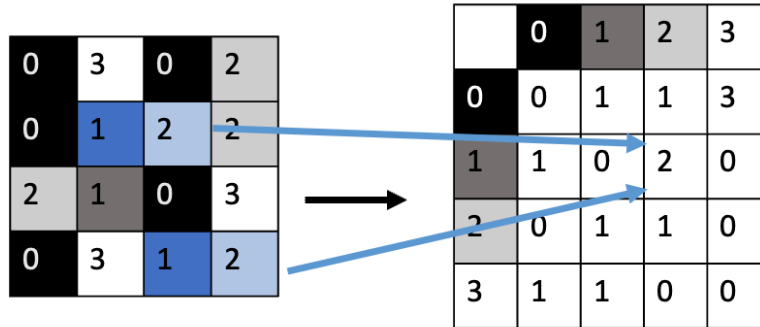


Figure 11 . Construction d'une Matrice de co-occurrence de niveau de gris (GLCM) de X par X (x : nombre de bin 4) pour une paire de voxels d'intensité i et j (ici 1 et 2) pour une direction (ici droite) et avec une distance (ici 1). La valeur de chaque point correspond au nombre de fois où cette paire de voxels est présente (ici 2 fois).

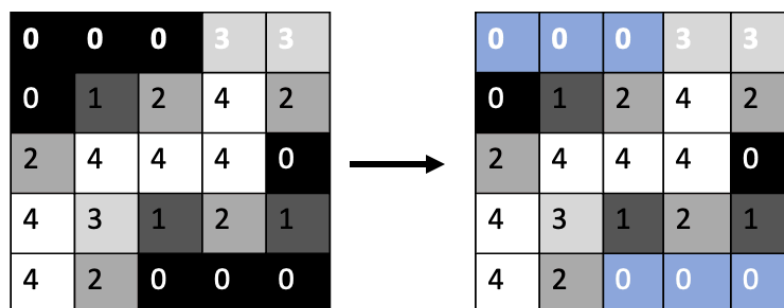


- La « gray-level run-length matrix » (GLRLM) : matrice de longueur de niveaux de gris

Elle évalue la disposition spatiale de la distribution de voxels consécutifs avec la même intensité de niveaux de gris dans une direction donnée. En effet, un *run* est une longueur de voxels consécutifs qui possède la même intensité pour une direction prédéfinie (77). La valeur de chaque point (i, j) d'une GLRLM décrit le nombre de fois qu'apparaît un *run* de longueur j pour un niveau de gris i (dans une direction donnée).

Des nombreux paramètres sont extraits de cette matrice (78), tel que le *Run Length Non-uniformity* (apprécie la non-uniformité des longueurs de runs) ou le *Short Run Low/High Gray Level Intensity* ou le *Long Run High/Low Gray Level Intensity*. On aura donc une texture « grossière » s'il existe des runs longs avec des intensité de gris différents alors que la texture sera dite « fine » si les runs sont plus courts avec des intensités de gris semblables.

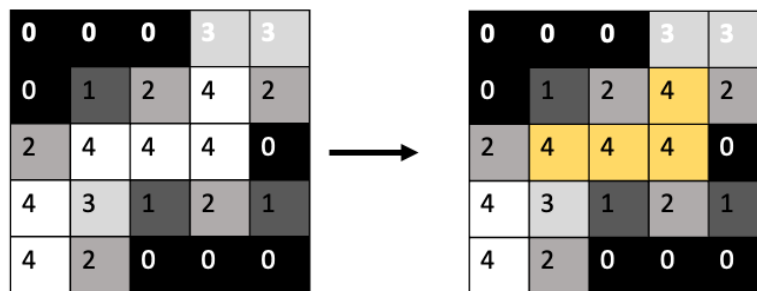
Figure 12 . « Gray-level run-length matrix » (GLRLM) avec un run de 3 voxels de même intensité 0.



- La « gray-level size zone matrix » (GLZM) : matrice de taille des zones homogènes de niveaux de gris

Elle évalue la distribution et le nombre de « zone » dans la ROI, qui correspond à un groupe de voxels de même intensité de gris connectés entre eux. La valeur du point $(i;j)$ correspond au nombre d'occurrences de zones de taille j de voxels d'intensité i . Elle apprécie l'homogénéité de l'image : une texture homogène va correspondre à une matrice large et plate, tandis qu'une matrice étroite correspondra une ROI hétérogène (79).

Figure 13 . « Gray-level size zone matrix » (GLZM) avec taille de la « zone » de 4 voxels d'intensité 4.



Par exemple, les paramètres calculés à partir de cette matrice sont la *small ou large zone emphasis* (décrit la distribution soit de petites soit de large zones) et la *low ou high grey level zone emphasis* (décrit la distribution des zones de basse ou de haute intensité).

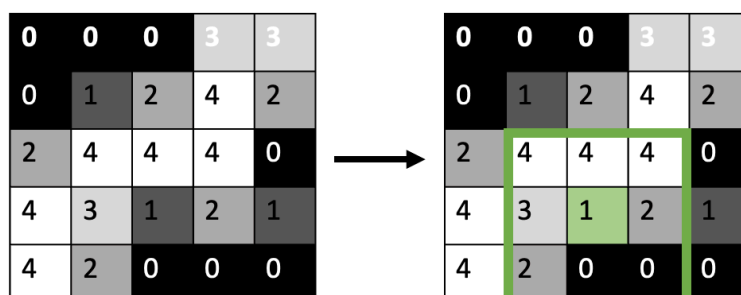
- La « gray-level distance zone based matrix » (GLDZM) :

Elle s'intéresse au nombre de zones de voxels connectés de même intensité de gris et de même distance par rapport à l'extrémité du VOI, comme la *small-distance high-gray-level emphasis* (80).

- La « neighborhood grey-tone difference based matrix » (NGTDM) : différence de niveau de gris avec le voisinage

Elle contient la somme des différences entre un voxel d'intensité i et la moyenne de l'intensité des niveaux de gris des voxels voisins dans un périmètre de rayon défini (75).

Figure 14 . « Neighborhood grey-tone difference based matrix » (NGTDM) : étude du voxel 1 avec un périmètre de voisinage de 1.



Les paramètres liés à cette matrice sont la *coarseness* (qui est augmentée si une image à un voisinage uniforme) la *busyness* (est augmentée s'il existe un nombre élevé de changement d'intensité) ainsi que la *complexity* et la *strength* de l'image (82).

- La “Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix” (NGLDM) : dépendance en niveau de gris

Elle évalue la relation en niveau de gris d'un pixel central i avec son voisinage dans un périmètre défini. Un pixel est considéré comme connecté au pixel central i s'il atteint un critère de dépendance. Ce critère de dépendance est défini par une différence d'intervalle de niveau de gris. Il en est extrait des paramètres comme la “*large dependence emphasis*” (hétérogénéité) et la « *small dependence emphasis* » (homogénéité) (80).

1.3.2.4.4. Descripteurs « d'ordre supérieur »

Ces indicateurs reposent sur l'application de filtres dans le but d'extraire des modèles répétitifs ou non (comme par exemple l'analyse fractale, la transformée de Fourier ou la technique des ondelettes) (83).

1.3.2.4.5. Delta-radiomics

Cette analyse a pour but d'examiner comment les variables radiomics changent dans le temps, notamment après un éventuel traitement, et donc apprécie leurs évolutions et si cela impacte les prédictions (84).

1.3.2.5. Sélection des descripteurs

Après l'extraction de centaines de données par image, le nombre de modèles de prédiction croît exponentiellement. Pour éviter le risque de surapprentissage (ou surajustement ou *overfitting*), une sélection des paramètres doit donc être réalisée afin d'en réduire le nombre, surtout s'il existe un petit nombre de patient (85). On dit qu'un modèle est sur-ajusté s'il a plus de descripteurs que ne peut justifier le nombre d'observation (hasard statistique) : il faut donc dix fois moins de paramètres analysés que d'évènements positifs.

Pour cela, il existe trois grandes techniques (86) :

- Le filtrage : sélection des paramètres selon certaines caractéristiques notamment la reproductibilité (mesure de leur variation après extraction de deux segmentations différentes et exclusion sous un seuil de stabilité (« *intra-class correlation coefficient* ») ou la non-redondance (certains descripteurs sont redondants, c'est-à-dire très corrélés les uns aux autres) (87).
- La transformation de paramètres : en plusieurs variables d'intérêt pour mieux décrire la population.
- L'inclusion dans le modèle de classification : les paramètres sont sélectionnés directement selon leur capacité discriminative (surtout dans *le deep learning*).

1.3.2.6. Classification

Grace au *machine learning*, les algorithmes peuvent s'entraîner afin d'identifier l'appartenance ou non d'un individu à un groupe n , réalisant des prédictions à partir d'un grand nombre de données. Ces méthodes de classification peuvent être supervisées ou non.

- Supervisée : décision à priori

L'arbre de décision est optimisé pour apprendre les caractéristiques des groupes à partir de données à prédire déjà labélisées et connues par l'algorithme. Il existe 2 grandes méthodes :

- Méthode de *bagging* (type random forest ou vsurf) : sous-échantillonnage aléatoire du jeu de données d'entraînement et création d'un modèle pour chaque sous-échantillon, puis choix de la meilleure prédiction.
- Méthode de *boosting* (type C5 tree ou adaboost ou gbm) : les classifieurs sont pondérés afin que ceux ayant prédit correctement auront un poids plus fort que ceux dont la prédiction est incorrecte.

- Non supervisée : décision à posteriori

Les données ne sont pas étiquetées : l'algorithme regroupe les variables les plus proches et sépare celles différentes pour créer des groupes similaires (*clustering*) utilisant une méthode type k-mean.

1.3.2.7. Validation

Afin de pouvoir généraliser le modèle de prédiction, il faut le tester sur un autre set de population, indépendant, mais ayant les mêmes caractéristiques. La méthode de référence consiste en un groupe test séparé du groupe d'entraînement à priori (n'ayant pas participé à l'entraînement donc). Si cela n'est pas possible, notamment avec une petite population, une méthode de validation croisée (*cross validation*) peut être utilisée pour évaluer les performances du modèle sans diminuer le set de patient d'apprentissage.

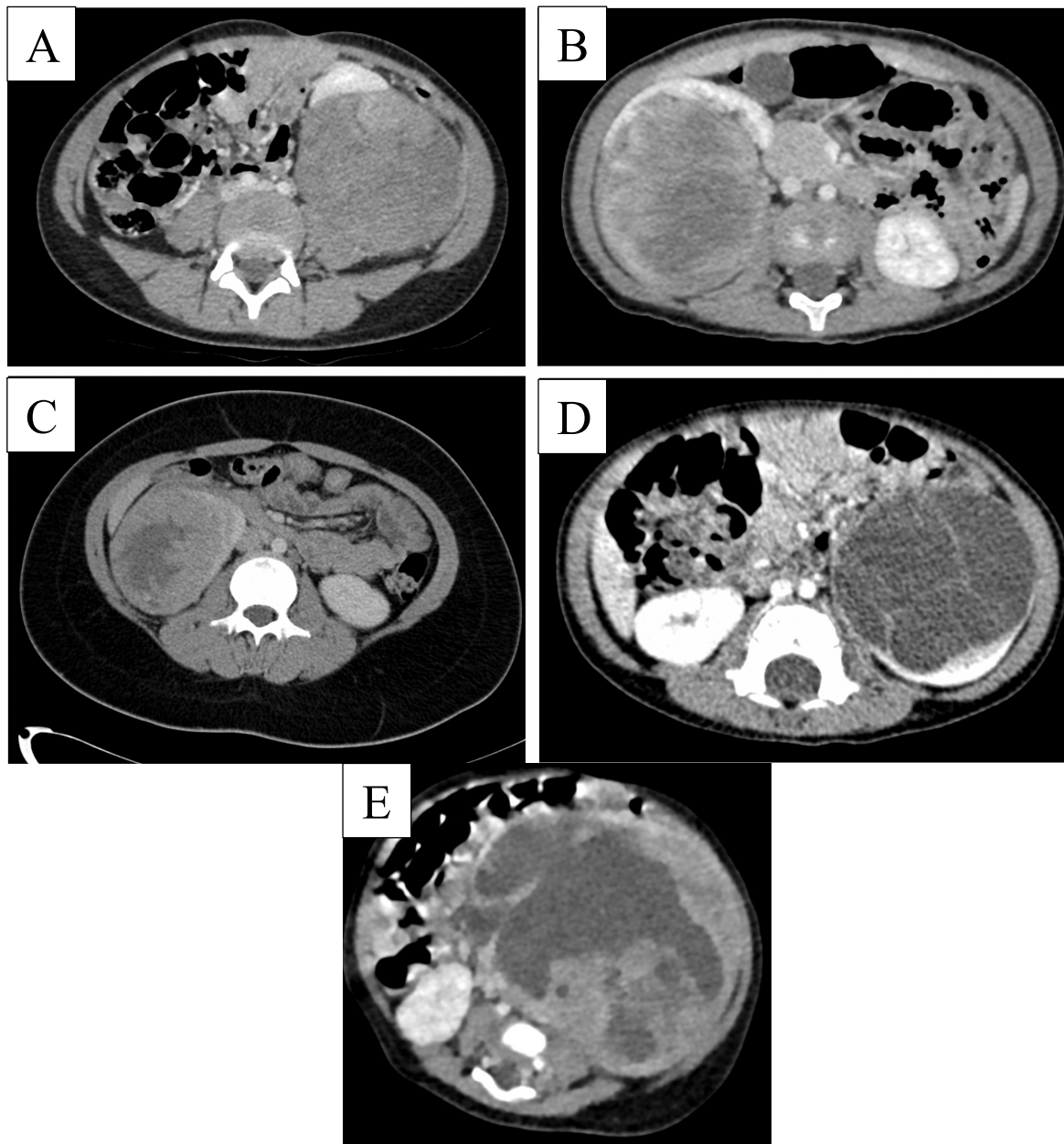
Il existe 2 types :

- La « *k fold cross validation* » : division de l'échantillon original en n blocs, puis un des n blocs est utilisé en set de validation pendant que les $n - 1$ sont utilisés en apprentissage. Cela est donc répété n fois.
- La technique « *Leave-One-Out Cross-Validation (LOOCV)* » ou un contre tous : l'échantillon de validation est composé d'un patient et l'échantillon d'apprentissage est composé du reste. Le processus est répété jusqu'à ce que chaque patient ait été dans la cohorte de validation.

1.4. Application de la radiomics dans le cadre des néphroblastomes

Dans de rares cas, d'autres tumeurs rénales pédiatriques peuvent être prises pour un néphroblastome et donc être traité tel quel. Comme la biopsie percutanée au diagnostic n'est pas recommandée (sauf si la présentation est atypique), une caractérisation non invasive du type histologique avant la chimiothérapie aiderait à un traitement adapté (88).

Figure 15 . Exemples de 5 tumeurs rénales différentes chez l'enfant en coupe axiale d'un TDM au temps portal après injection intraveineuse de produit de contraste.



- A : néphroblastome
- B : sarcome à cellules claires
- C : carcinome à cellules rénales
- D : néphrome kystique
- E : néphrome mésoblastique

De plus, il est très souvent difficile de différencier des nodules de néphroblastomatose de néphroblastome de petite taille alors que son traitement n'est pas chirurgical.

Figure 16 . Exemple d'un reste néphrogénique gauche de grande taille sur un TDM en coupes axiales au temps portal après injection intraveineuse de produit de contraste.

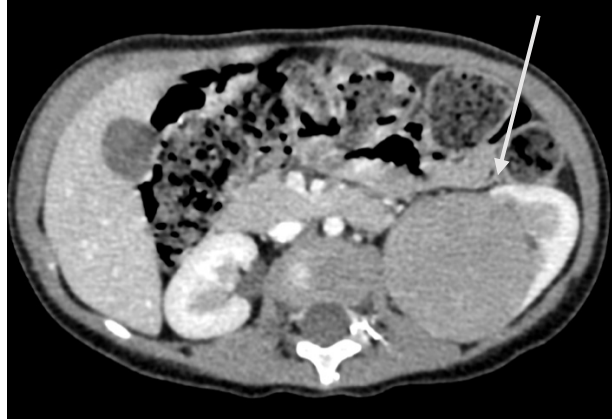


Figure 17 . Exemple de petits néphroblastomes bilatéraux sur un TDM en coupes axiales au temps portal après injection intraveineuse de produit de contraste.

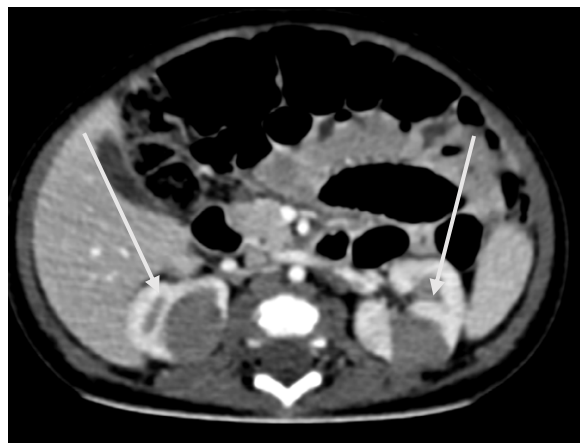


Figure 18 . Exemple de 2 néphroblastomes bilatéraux (étoiles) ; ainsi que d'un petit reste néphrogénique (flèche) qui est difficilement différenciable des petits néphroblastomes de la figure 17.



De plus, une gradification du sous-type ou la prédiction de la réponse à la chimiothérapie avant l'introduction de celle-ci permettrait de diminuer les effets indésirables pour des tumeurs à bas risque ; ou de booster la chimiothérapie pour celles à haut risque. C'est notamment pour cela que l'on peut également s'intéresser aux taux de nécrose après la chimiothérapie néo adjuvant car, par exemple, une nécrose totale a été montrée comme un prédicteur d'excellent devenir (89).

Par ailleurs, Hötker *et al*, (90) ont évalué l'analyse radiomics de la séquence de diffusion à l'IRM pré traitement des néphroblastomes pour prédire le reste de lésions blastémateuses après chimiothérapie néo adjuvante. Ils ont décrit qu'une valeur diminuée de la moyenne d'ADC, de la *skewness* et de *kurtosis* de l'histogramme ainsi que une augmentation du volume étaient associées à un nombre plus important de restes blastémateux après chimiothérapie.

2. ARTICLE

INTRODUCTION

Nephroblastoma or Wilms tumor (WT) represent 7% of malignant tumors in children, and more particularly about 90% of pediatric kidney cancer (2). WT develops from embryonic kidney cells, so it contains variable proportions of histopathological components that represent different stages of renal development (8). Thus, it appears to be a heterogeneous tumor on imaging studies, especially its enhancement, which appears lesser compared to the kidney (21).

Moreover, nephrogenic rests are undifferentiated embryonic associated lesions, which have the potential for malignant transformation into WT and, when diffuse, are called nephroblastomatosis (19). Besides, it is often challenging to differentiate small WT of nephrogenic rests with only US and CT imaging. Nevertheless, this differential diagnosis remains critical, seeing how its treatment is non-surgical (47).

Indeed, the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) in Europe recommends preoperative chemotherapy for WT based only on clinical-radiological findings in typical cases, in order to decrease the size of the tumor and the risk of per-operative rupture (30). The oncological CT reevaluation is scheduled after 4 weeks of chemotherapy (6 weeks if metastatic), followed by surgical removal with a histopathological typing and staging. This is then decisive in determining the adjuvant treatment up to intensive chemotherapy and radiation in patients with high-risk tumors (diffuse anaplasia or blastemal type on histopathology) (91). Whereas regressive tumors (> 66% of necrosis) are considered as more responsive to chemotherapy. In rare cases, others rare pediatric renal tumors can be mistaken for nephroblastoma and treated as such. Since initial biopsy is not recommended (unless the presentation is atypical) (34), a non-invasive characterization of histopathological tumor (and subtype) before chemotherapy will allow us to approach the response to treatment and adapt it based on a personalized decision (88). For example, it could lead to decreasing chemotherapy side effects for low-risk tumors.

Radiomics (texture and shape analysis (92)) is used to approach this heterogeneity and quantify it by extracting from the images various information that may otherwise not easily be visible to the human eye (52). These sets of data are mined with the help of machine learning tools designed to develop statistical models. This is based on the concept that biomedical images contain information that reflects underlying pathophysiology (70). Radiomics is already evaluated in clinical research on adults to differentiate sarcomatoid renal cell carcinoma from clear cell on CT (69) or to assess histopathological or clinical outcomes in renal cell carcinomas (68). To the best of our knowledge, there is no previous report studying radiomics on CT about nephroblastoma.

Therefore, our first aim was to assess the performance of radiomics to differentiate nephroblastoma versus other differential diagnostics (including nephroblastomatosis) based on the baseline CT.

The second objective consisted in determining several profiles of volumetric evolution under chemotherapy for patients having nephroblastoma and trying to classify the identified profiles with the CT baseline.

The third objective consisted in classifying the pathologic type “regressive” against the other more aggressive WT types with the pre-operative CT and see if we could predict it with the baseline CT.

MATERIALS AND METHODS

Study design

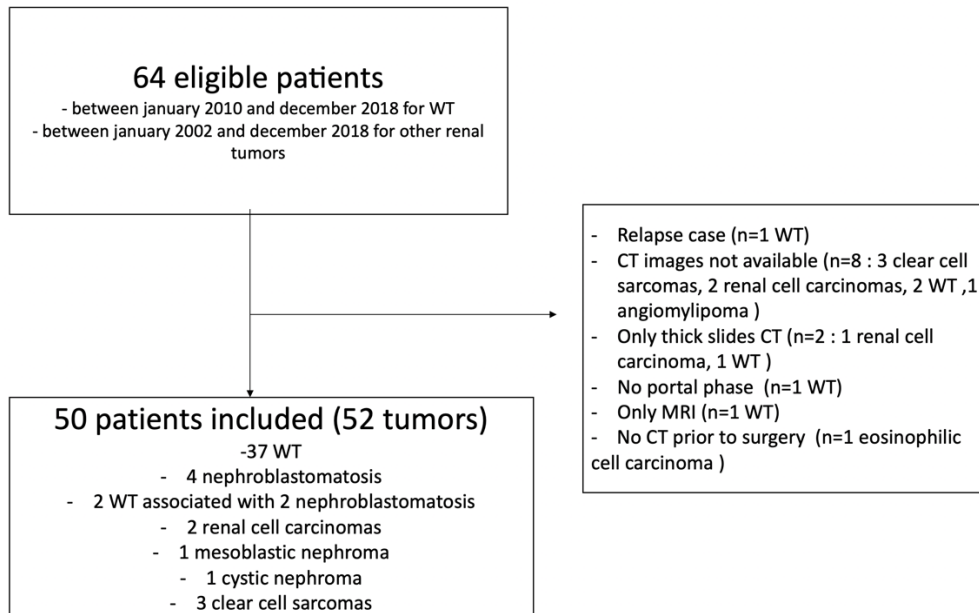
Our single-center retrospective observational feasibility study was approved by the Institutional Review Board of Radiology, CERIM (IRB: CRM-1911-034). Due to its retrospective nature, a non-opposition form was sent by post to all parents’ patients.

One radiologist resident recorded the previous clinical data from the electronic medical records and the imaging from the PACS software (Vue Reading®, Carestream, Noisy-Le-Grand, France). We included children who were diagnosed and treated for nephroblastoma in our center between January 2010 and December 2018; we also included other pediatric kidney tumors encountered between January 2002 and December 2018. We extended the period for these other tumors because of their rarer incidence.

Regarding WT, exclusion criteria were non histologically proven tumors, unavailability of the CT imaging before neoadjuvant chemotherapy, absence of portal phase on CT and treatment outside of the SIOP guidelines. For patients having WT on both kidneys, only the biggest tumor was considered.

Regarding differential diagnosis, exclusion criteria were unavailability of the CT baseline, non-histological proven tumor (except for the nephroblastomatosis), and absence of portal phase on CT. Final diagnosis was based on the report of the histological diagnosis reviewed by a pathologist acting as national referent, within two weeks after surgery, according to the SIOP standard. The diagnosis of nephroblastomatosis was based on clinical and radiological features, and with a hindsight of at least 4 years of follow-up. Thus, 64 children were eligible, but 14 did not fit all criteria (flowchart in Figure 19).

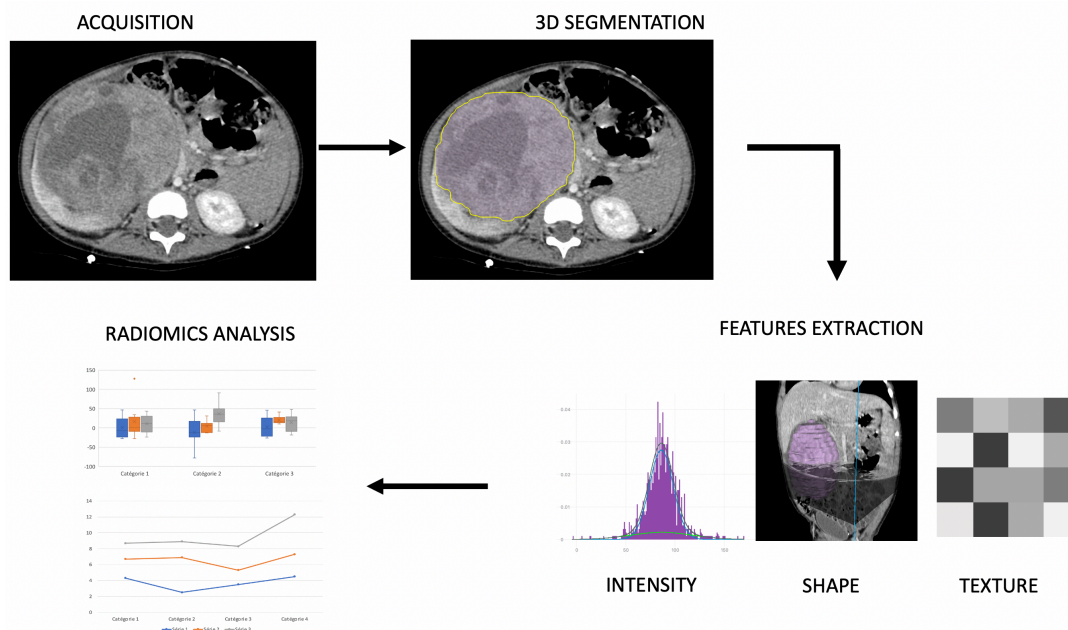
Figure 19. Flowchart of study population showing exclusion criteria.



WT: Wilms tumor
 CT: Computed Tomography
 MRI: Magnetic Resonance Imaging

The medical and imaging data was anonymized. The semi-automatic segmentation was performed with the SOPHIA GENETICS software (SOPHiA Radiomics®, v2.1.4, Suisse) and refined by a single reader (radiologist with 3 years of experience). It was performed on an abdominal viewing window, on a portal phase acquisition and on 1-millimeter slices (Figure 20).

Figure 20. Radiomics processing



Radiomics and statistical analysis

According to the IBSI (Image Biomarker Standardization Initiative) standards (73), we standardized voxel size to a $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ common spatial resolution (except for the features ended by `_Original.data`). This report shows the results obtained with 64 discretized grey levels. Regarding the imaging data, no variable was identified as an outlier. Variables which were highly correlated (kendall absolute correlation > 0.95) were removed.

For each objective, we performed a descriptive analysis in order to visualize the data with non-parametric tests and highlight significant associations between the distribution of features and the different classes (Wilcoxon-Mann-Whitney test for continuous covariates, Fisher's exact test for categorical covariates). A correction for multiplicity of tests was also applied through "adjusted p.value" (using the Benjamini & Hochberg correction). The data was weighted to ensure the first and third objectives could deal with the imbalanced dataset.

Then, an explanatory analysis was designed to extract those variables that were the most associated with the outcome and might play an important role within the predictions. Following these preliminary steps, a predictive analysis was performed using several ML algorithms, estimated using the *caret* package (v.6.0-86) of the R software (v 4.0.3 (2020-10-10)). The best model was identified and studied deeper in order to get more insights on how predictions were made. To evaluate the effect of the variables on the predictions obtained by the model, we used Partial Dependence Plots (PDP), which are shown in the appendix A. The hyperparameters of each ML algorithm were optimized using a Leave-One-Out Cross-Validation (LOOCV) procedure in order to maximize the overall Cohen's Kappa metric for the first and second objectives and using a nested cross-validation technique for the third objective.

RESULTS

Study population:

The entire database was composed of 50 patients (Table 1). The youngest patient was 1 month old, the oldest 13 years-old. The average age was 3 years and a half. As two of them had both nephroblastoma and nephroblastomatosis identified in the dataset, the total dataset included 52 tumors. There were no significant differences between the clinical data of patients with WT and the "other" class.

Table 1. Distribution of clinical data in the whole population.

	Overall (N=50)
Age (Months)	
Mean (SD)	42.740 (34.729)
Range	1.000 - 159.000
Weight (kg)	
Mean (SD)	16.448 (11.364)
Range	4.300 - 73.000
Hight (cm)	
NA	1
Mean (SD)	96.776 (23.535)
Range	55.000 - 159.000
Sex	
Female	27 (54%)
Male	23 (46%)
Biopsy	
NA	1
No	41 (83.7%)
Yes	8 (16.3%)
Pathology *	
Carcinoma	2 (3.8%)
Nephroblastomatosis	6 (11.5%)
Nephroblastoma	39 (75.0%)
Nephroma	2 (3.8%)
Sarcoma	3 (5.8%)
Kidney abnormality	
None	46 (92%)
Yes	4 (8%)
Genetic disorder	
NA	1
None	43 (87.8%)
Yes	6 (12.2%)
Side *	
Right	25 (48.1%)
Left	27 (51.9%)

	Overall (N=50)
Stade*	
NA	5
1	25 (53.2%)
2	13 (27.7%)
3	9 (19.1%)
Risk \$	
0	2 (4.9%)
1	37 (90.2%)
2	2 (4.9%)
Subtype \$	
blastemal	2 (4.9%)
epithelial	1 (2.4%)
mixed	18 (43.9%)
regressive	16 (39.0%)
stromal	4 (9.8%)
Lymph node	
No	45 (90%)
Yes	5 (10 %)
Nephrogenic rests*	
NA	8
No	19 (45.2%)
Yes	25 (54.8%)
Venous thrombosis	
No	47 (94.0%)
Yes	3 (6%)
Metastatic disease	
No	43 (86%)
Yes	7 (14%)
Relapse*	
Yes	5 (10%)
No	47 (90%)
Bilateral	
No	45 (90 %)
Yes	5 (10%)

*: overall n=52 (including 2 patients with both nephroblastomatosis and WT)

\$: only in WT

SD: standard deviation

NA: not available

NR: nephrogenic rests

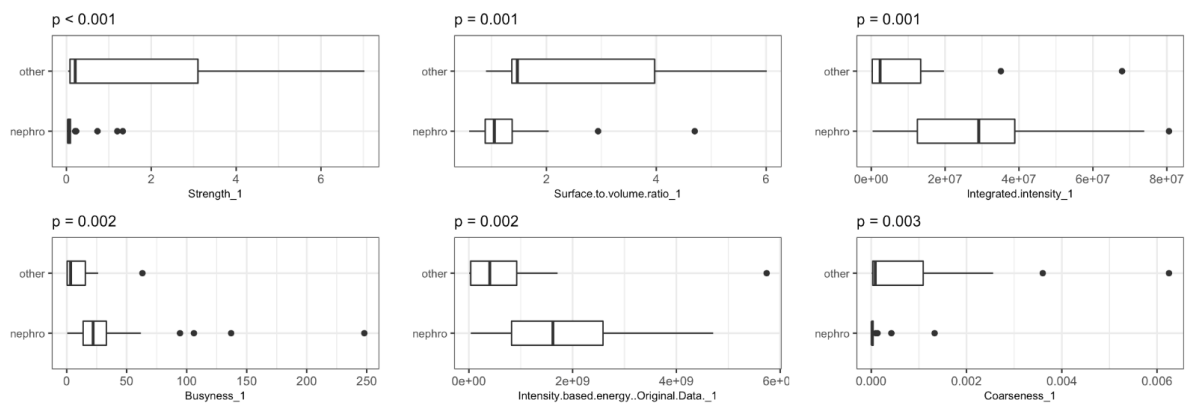
Cm: centimeter, kg: kilogram

First objective :

- **WT vs 13 others (n=52) thanks to the baseline data:**

Radiomics features were more characteristic of these classes, especially the ones related to the size, shape and texture of the tumor (Figure 21). The predictive performance of all models can be found in Table 2. The xgbLinear algorithm was selected with a sensitivity of 0.897, a specificity of 0.615 and an AUC of 0.771. On one hand, the PDP (Appendice A.1) showed a higher intensity led to a higher probability to predict WT, therefore the enhancement was more intense. On the other hand, a low variation showed a decrease in the probability of predicting WT, so WT seemed to be globally more heterogenous.

Figure 21. Boxplots for the 6 radiomics features with most significant p-values to distinguish WT vs differential diagnosis:



Other: differential diagnosis

Nephro: nephroblastoma

WT tended to have:

- a strength value close to 0. (Strength of the image is high when grey levels of different intensities highly present in the image are closed to each other.)

- a lower surface to volume ratio value than the other types, so there are more spheric.

- a high value of “Integrated intensity” which corresponds to the average intensity in the ROI, multiplied by the volume (“Intensity based energy” is correlated to it.)

- a high value of busyness, which indicates a ‘busy’ image, with rapid changes of intensity between pixels and its neighbourhood.

Table 2. Estimated predictive performances of machine learning algorithms to distinguish WT from others:

Algorithms	Accuracy	Kappa	Sensivity	Specificiy	Precision	FIScore	ROC_AUC
kknn	0.788	0.389	0.897	0.462	0.833	0.864	0.622
C5.0Tree	0.712	0.25	0.795	0.462	0.816	0.805	0.691
rf	0.788	0.353	0.923	0.385	0.818	0.867	0.759
VSURF_interp	0.923	0.784	0.974	0.769	0.927	0.95	0.902
VSURF_pred	0.923	0.784	0.974	0.769	0.927	0.95	0.896
VSURF_interp_10cv	0.712	0.318	0.744	0.615	0.853	0.795	0.765
VSURF_pred_10cv	0.731	0.378	0.744	0.692	0.879	0.806	0.782
adaboost	0.808	0.355	0.974	0.308	0.809	0.884	0.618
gbm	0.808	0.429	0.923	0.462	0.837	0.878	0.704
xgbTree	0.769	0.385	0.846	0.538	0.846	0.846	0.755
xgbLinear	0.827	0.526	0.897	0.615	0.875	0.886	0.771
svmRadial	0.827	0.437	0.974	0.385	0.826	0.894	0.675
svmLinear	0.808	0.355	0.974	0.308	0.809	0.884	0.671

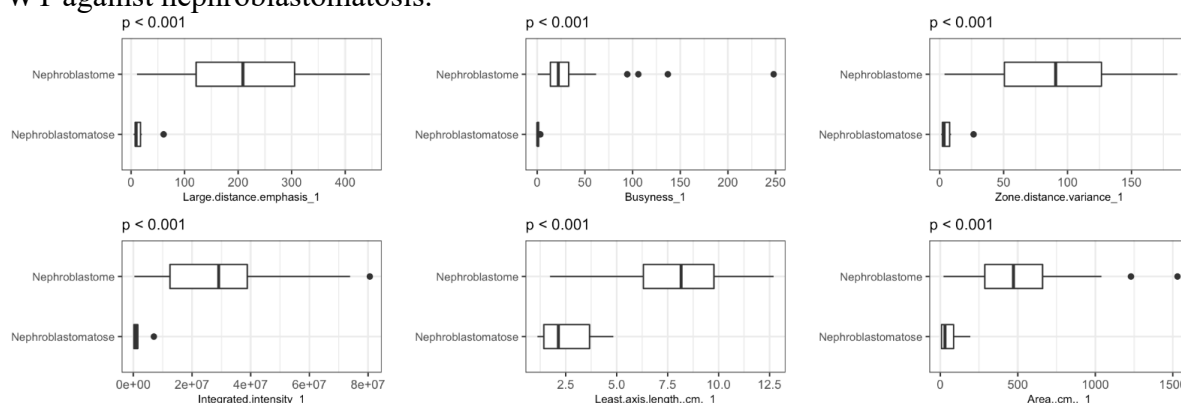
ROC AUC: area under the receiver operating characteristic curve

The VSURF model tended to overfit and the svmRadial showed great results, however the confusion matrix was imbalanced. Therefore, the xgbLinear algorithm was selected.

- **39 WT vs 6 nephroblastomatosis (n=45) thanks to the baseline data.**

Because of the highly imbalanced dataset, the models would more likely predict the majority class as they would better learn patients' characteristics. However, the distribution of the features was very different, so a simple model was sufficient to distinguish the 2 classes (Figure 22). Thanks to the projection (FAMD: *Factor Analysis of Mixed Data*), we saw that the classes were mainly characterized by the size and the texture of the tumor (Figure 23). Nephroblastoma, as attended, tended to be bigger than nephroblastomatosis, and to have larger changes in grey levels between neighboring voxels.

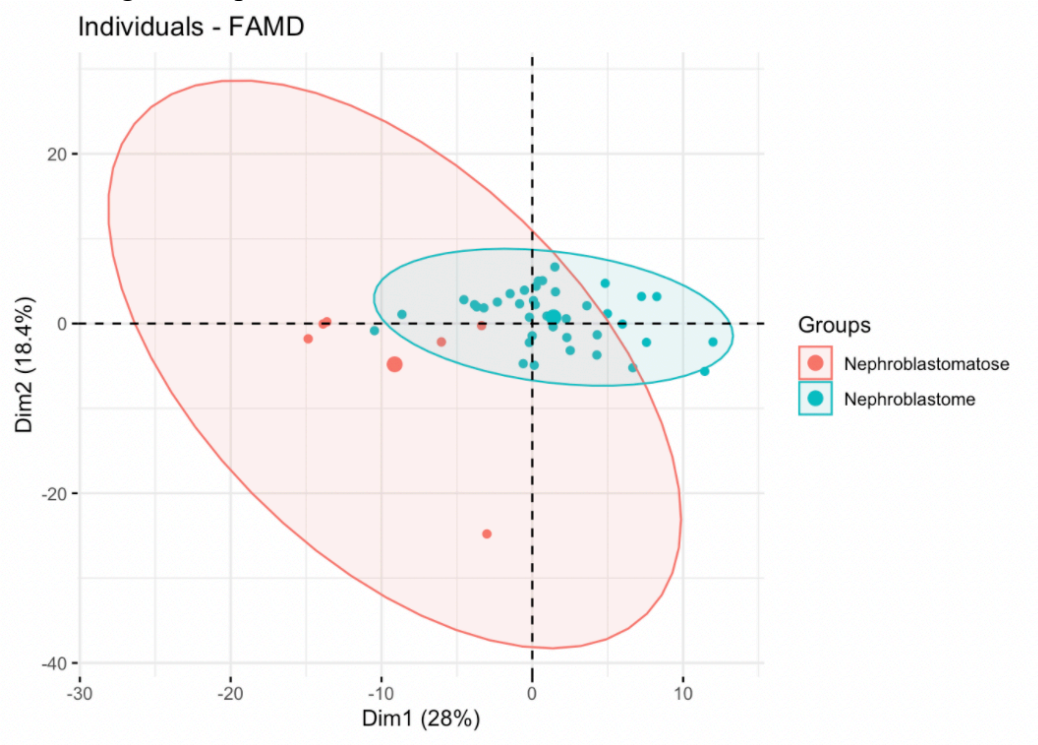
Figure 22. Boxplots for the 6 radiomics features with most significant p-values to distinguish WT against nephroblastomatosis:



WT tended to have:

- a larger distance emphasis than nephroblastomatosis
- larger changes in grey levels between neighboring voxels than nephroblastomatosis (busyness)
- a higher least axis length
- a higher integrated intensity (sum of intensities combined with size)

Figure 23. Projection on a lower dimensional space of the radiomics features to distinguish nephroblastoma against nephroblastomatosis.



FAMD: *Factor Analysis of Mixed Data*

Dim 1: dimension 1

Dim 2: dimension 2

(%): percentage of the contribution

The axes of this space, called principal components, summarize most of the information contained in the data. The order of the axes is important: the lower the number is, the more it can explain the variance of the data. More information is shown in appendice B.

The first axis (dimension 1) characterized the shape and the size of the tumor. The distinction was more visible on this axis. The most important variable for this axis was the maximum 3D diameter: WT tended to be bigger.

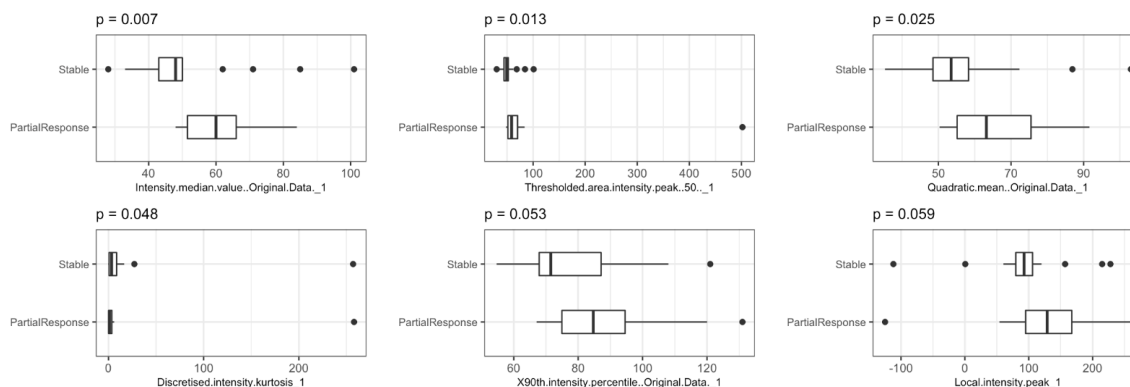
The second axis (dimension 2) was mainly related to the texture for bright grey levels. WT tended to be less contrasted. The 2 most important variables for this axis were the zone distance entropy (which was higher for WT) and the small distance high grey level emphasis (which was lower for WT).

Second objective (profiles of WT volumetric evolution after chemotherapy):

The dataset was composed of 36 tumors because of 3 missing values (no pre-operative CT). No volumetric profile could be identified with the exponential or linear modelization, but the volumetric growth rate was highly correlated with the evolution rate of the longest diameter of the tumor. From this observation, we defined 2 classes based on the RECIST criteria for the evolution rate of the diameter: “PartialResponse” (n=19) and “Stable” (n=17). The features related to the intensity of the voxels were the most characteristic of the 2 classes (5 most important variables), especially the value of the median intensity (Figure 24). The xgbTree algorithm was selected with a sensitivity of 0.789, a specificity of 0.824, and an AUC of 0.864

(Table 3). The higher the intensity was, the higher the probability that the model would predict a “PartialResponse” would be (Appendice A.2).

Figure 24. Boxplot for the radiomics features with most significant p-values in order to distinguish “partial response” after neo adjuvant chemotherapy against “stable”.



The 2 groups had different intensity characteristics. The stable tumors tended to have intensity median values lower than the one that responded partially to the treatment.

Table 3. Estimated predictive performances over all the tests machine learning algorithms regarding the second objective (PartialReponse against Stable).

Algorithms	Accuracy	Kappa	Sensitivity	Specificity	Precision	F1Score	ROC_AUC
kknn	0.611	0.22	0.632	0.588	0.632	0.632	0.502
C5.0Tree	0.583	0.161	0.632	0.529	0.6	0.615	0.475
rf	0.583	0.161	0.632	0.529	0.6	0.615	0.594
VSURF_interp	0.556	0.114	0.526	0.588	0.588	0.556	0.613
VSURF_pred	0.611	0.225	0.579	0.647	0.647	0.611	0.693
adaboost	0.639	0.278	0.632	0.647	0.667	0.649	0.703
gbm	0.611	0.22	0.632	0.588	0.632	0.632	0.672
xgbTree	0.806	0.611	0.789	0.824	0.833	0.811	0.864
xgbLinear	0.806	0.611	0.789	0.824	0.833	0.811	0.839
svmRadial	0.611	0.19	0.947	0.235	0.581	0.72	0.235

ROC AUC: area under the receiver operating characteristic curve

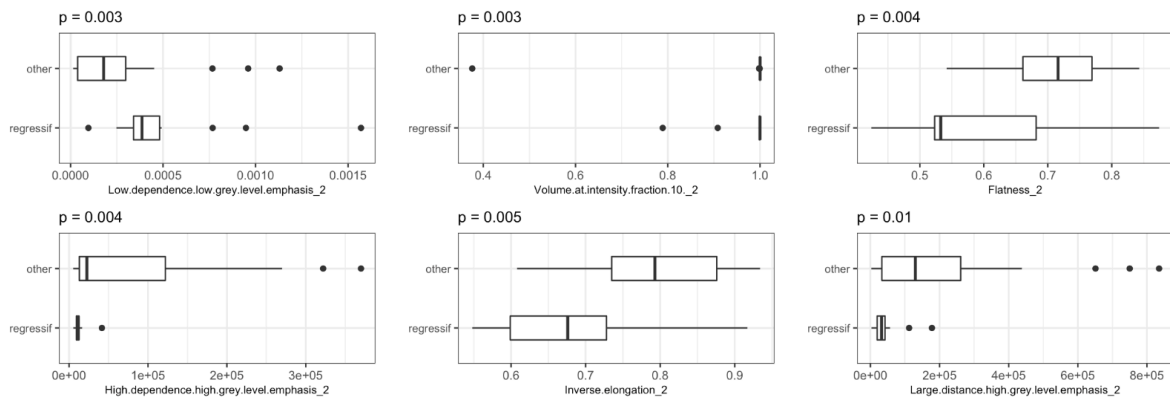
The performances of the xgbTree algorithm were the more accurate.

Third objective (“regressive” pathologic type vs more aggressive WT types):

This project aimed at distinguishing the pathologic type “regressive” (n=14) against the “other” (n=25) types thanks to the imaging of the second CT. The distribution of some features related to the shape, the size and the texture of the tumors were significantly associated with the subtype classes (Figure 25). The C5.0Tree showed a sensitivity of 0.714, a specificity of 0.84 and an AUC of 0.804 (Table 4). Regressive tumors tended to be “flatter” and to have a regular surface (Appendice A.3). Among the 14 tumors of “regressive” type, 10 were well-predicted.

21 tumors of “other” type were well predicted among the 25 tumors in this group. However, the performances of the better algorithm to predict regressive type with the baseline CT, were not accurate enough to use in clinical studies (Sensitivity: 0.714, Specificity: 0.6, AUC: 0.551).

Figure 25. Boxplot for the radiomics features with most significant p-values in order to distinguishing “regressive” against “other”:



Regressive type tended to have:

- a lower flatness than the “other” group
- a lower high dependance high grey level emphasis and large distance high grey level emphasis.

Table 4. Estimated predictive performances over all the tests machine learning algorithms regarding the third objective (regressive against other):

Algorithms	Accuracy	Kappa	Sensitivity	Specificity	Precision	F1Score	ROC_AUC
kknn	0.718	0.432	0.786	0.68	0.579	0.667	0.69
C5.0Tree	0.795	0.554	0.714	0.84	0.714	0.714	0.804
rf	0.795	0.54	0.643	0.88	0.75	0.692	0.741
VSURF_interp	0.897	0.77	0.786	0.96	0.917	0.846	0.81
VSURF_pred	0.897	0.77	0.786	0.96	0.917	0.846	0.811
adaboost	0.795	0.54	0.643	0.88	0.75	0.692	0.734
gbm	0.718	0.397	0.643	0.76	0.6	0.621	0.663
xgbTree	0.795	0.568	0.786	0.8	0.688	0.733	0.777
xgbLinear	0.795	0.568	0.786	0.8	0.688	0.733	0.783
svmRadial	0.692	0.235	0.286	0.92	0.667	0.4	0.64

The VSURF overfitted on one variable and the xgbLinear model tended to overfit as well. The C5.0Tree was selected.

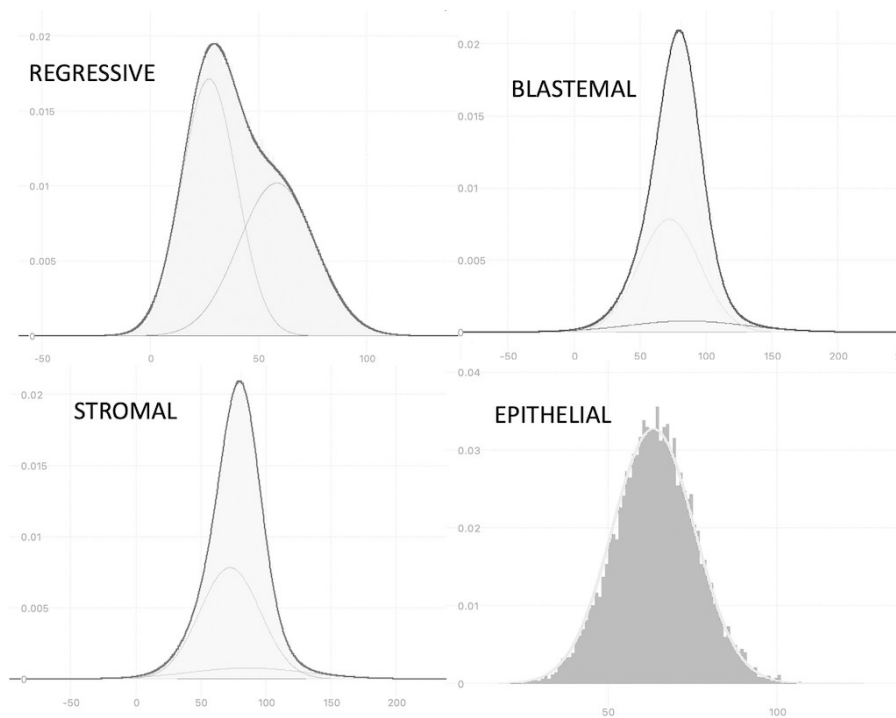
DISCUSSION

In this study, we were able to select a ML radiomics algorithm with good performance to discriminate nephroblastoma from its differential diagnosis. In fact, WT showed a tendency to have a more intense enhancement and appeared to be globally more heterogenous than the other tumors, but with large areas with the same grey level. With a simple visualization of radiomics features, we could differentiate WT from nephroblastomatosis: WT tended to be bigger and more heterogeneous. Regarding the size, this feature was not a surprise, because by definition nephroblastomatosis size is lesser than 2 cm (46).

Furthermore, we proposed an algorithm to predict the volumetric response to neoadjuvant chemotherapy with the baseline CT. This approach showed that partial responders enhanced more intensely than stable tumors. Most of the errors (4 out of 7) were made on patients with an evolution of the longest diameter around the threshold. Since preoperative tumor volume is a prognosis factor (27), this could help to indicate an intensive chemotherapy for non-responsive WT.

Finally, we were able to build a model with good performance, distinguishing the regressive type against the other types thanks to the pre-operative CT. We also examined the histograms of the distribution of intensity values according to the tumor subtype on pre-operative CT, which revealed several curves with one seemingly related to necrosis around 20 UH (Hounsfield Unit) (Figure 28). However, we were not able to predict the rate of necrosis after chemotherapy with the CT baseline. Indeed, necrosis of the tumor after chemotherapy is also informative of treatment response, especially when the tumor volume remains stable. Total necrosis after neoadjuvant chemotherapy is shown to be linked to an excellent outcome (89).

Figure 26. Histograms of the distribution of intensity values according to the tumor subtype on pre-operative CT:



The x-axis corresponds to the Hounsfield unit whereas the y-axis is the number of voxels. The regressive type shows a peak center by the water value (20 UH), which is related to the necrosis, that other types don't demonstrate. In this figure: regressive contained 80% of necrosis, blastemal 20% of necrosis, stromal 15 % and epithelial 0%.

There were several limitations to this study. First, because this was a single-center study, there were a limited number of patients involved, especially for other types of kidney tumors than WT given their rare occurrence (13). Thus, we had to artificially create the "other" group with different tumors and could not perfectly reflect the reality. In addition, no survival study was

performed because of the highly imbalanced dataset. The histologic class blastema, which has the worst prognosis (11), was too little represented in order to try to differentiate it from the others, and no anaplasia was present in the cohort.

Secondly, only one operator segmented the CT images, thus there was no reproducibility study. However, *Parmar et al* (93) showed more reproducible imaging descriptors using semi-automatic segmentation than with manual one. Another important limitation was the absence of external validation due to the small size of the cohort. Nevertheless, we used an internal validation “LOOCV” technique in order to compensate. Then, there were several missing data. We used the MICE (Multivariate Imputation by Chained Equations) algorithm which deduced the missing values by looking at the other columns (use of Random Forest). In addition, we did not compare the performance of radiomics analysis against a blinded radiologist to assess the relevance of the study.

Furthermore, the initial CT scans were not always acquired in our center, thus the variation of protocols has to be taken into account because it can reduce reproducibility (type of scanner, mA and kV, slide thickness, reconstruction algorithm, contrast agent administration) (94). In order to overcome this, we harmonized voxel size and discretized grey levels before the analysis. Indeed, to increase the robustness of radiomics studies, a standardized acquisition and reconstruction protocol is needed to smooth out input data variability (95).

An alternative method could be the characterization with MRI features. Furthermore, some feasibility studies have shown that blastemal and stromal components have a strong linear relationship with ADC markers and may be of value in identifying benign nephroblastomatosis (96). *Hötker et al* (90) described that pre-treatment skewness and kurtosis of ADC histogram analysis were significantly associated with a larger fraction of a blastemal remnant after neoadjuvant chemotherapy. Nevertheless, we should consider the lesser availability of this imaging modality and the fact that it often required a general anesthesia before the age of 7-years-old (97). MRI is usually more sensitive to detect nephrogenic rests (20) and does not use any ionizing radiation but needs to be associated with an additional chest CT to detect lung metastasis.

We noted another radiomics approach, on US images, which extracted several features from greyscale that had good performance in differentiating nephroblastoma to clear cell sarcomas and rhabdoid tumors (98).

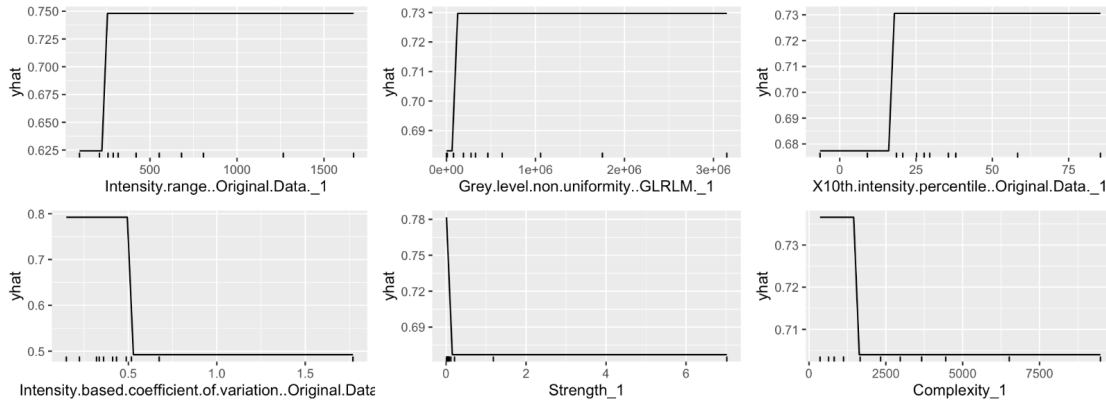
Yet, the link between the image properties of tumors and tumor biology is not straightforward. Most radiomics studies show statistical correlations between radiomic features and genetic footprint or prognosis, but correlation does not imply causation (54).

CONCLUSIONS:

This exploratory study shows that radiomics with ML model may help radiologists and clinicians to offer a personalized neoadjuvant chemotherapy to WT based on a non-invasive assessment, in order to decrease side effects of chemotherapy for low-risk tumors, or to boost treatment for high-risk tumors. It could also indicate the need of biopsy after the CT scan analysis in case of atypical features. Due to the small sample of patients, further multi-center and prospective studies are required to demonstrate the validity of this method.

APPENDICES

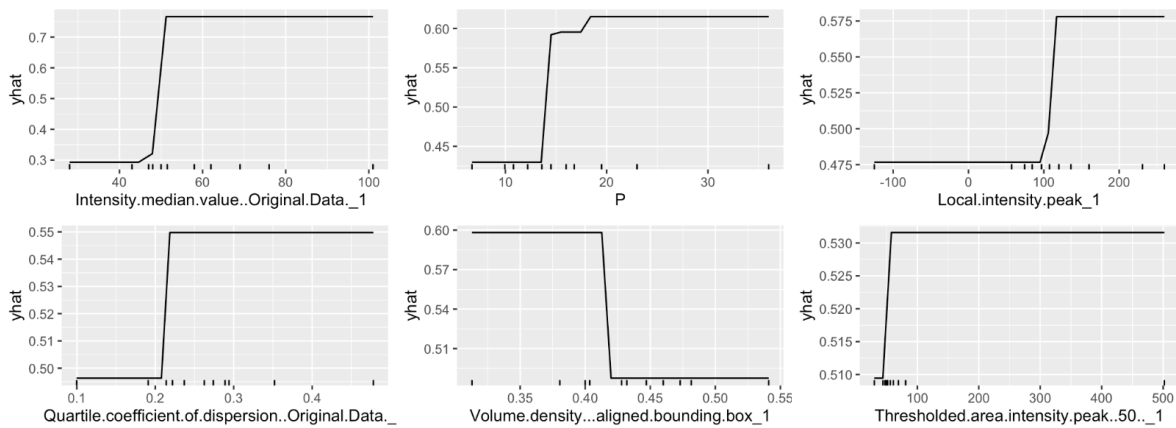
Figure A.1. Partial Dependence Plot of the 6 most important features of the xgbLinear algorithm to classifying WT from others:



The model used 31 features. These graphics shows the most important variables in forecast estimation and its relationship with the predicted response. The probability of predict WT increased

- with the increasing of the intensity range, grey level non uniformity, and X10th intensity percentile.
- with the decreasing of dispersion of grey level intensities, strength and complexity.

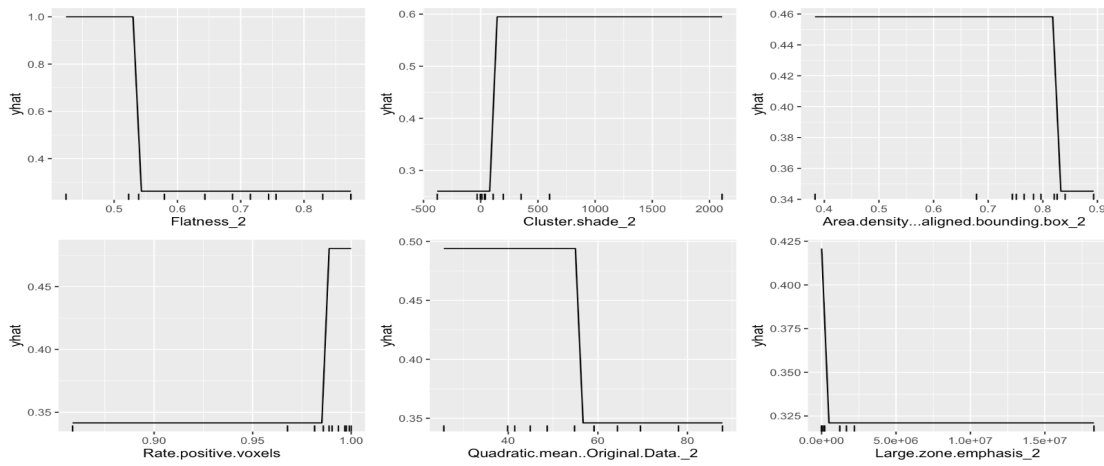
Figure A.2. Partial Dependence Plot of the xgbTree algorithm to distinguish “partial response” after neo adjuvant chemotherapy against “stable”:



P : weight

The model used 28 variables. These graphics shows the 5 most important variables in forecast estimation and its relationship with the predicted response. The higher the median intensity was, the more chances we had that the model would predict Responsive. Also, the heaviest patients were more likely to be predicted as Partial Response.

Figure A.3. Partial Dependence Plot of the C5.0Tree algorithm to distinguish “regressive” vs “other”:



The model used 28 variables. These graphics shows the 6 used variables in forecast estimation and its relationship with the predicted response.

On average, a low flatness led to an increase in the probability to predict the class “regressive” and a high rate of positive voxels in the tumor lead to an increase in the probability to predict “regressive”. The probability to classify into “regressive” was higher with a lower area density (which assess the regularity of the surface tumor) and quadratic mean (square root of the mean of the squares of intensity).

Figure B.1. Variances of the FAMD explained by principal components (or dimensions), in order to differentiate Wilms tumors from nephroblastomatosis.

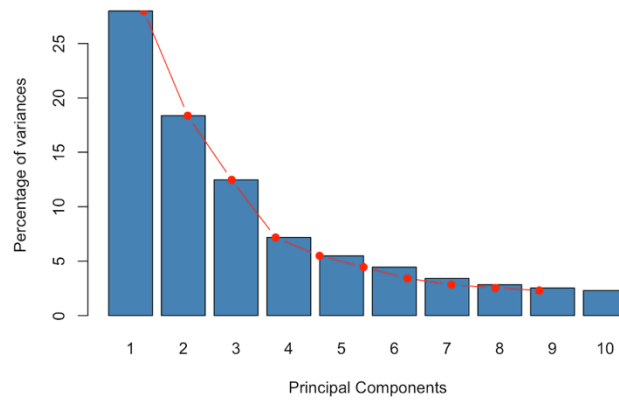


Figure B.2. Contribution of radiomics variables of the FAMD according to the x-axis (dimension 1), in order to differentiate Wilms tumors from nephroblastomatosis.

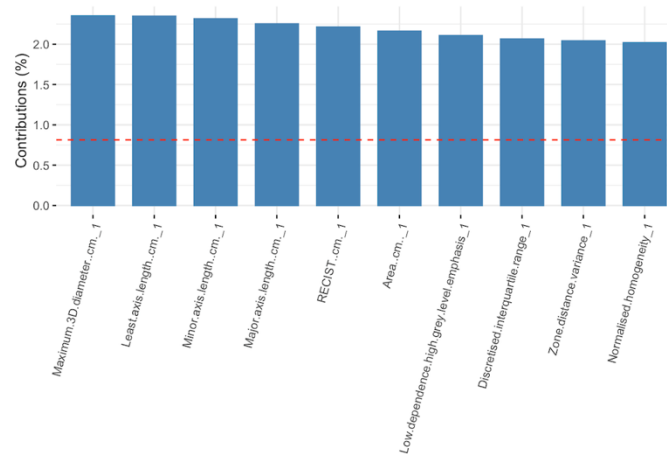
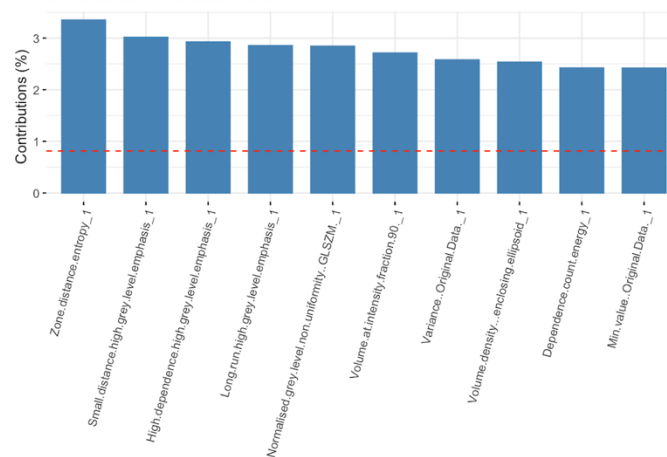


Figure B.3. Contribution of radiomics variables of the FAMD according to the y-axis (dimension 2), in order to differentiate Wilms tumors from nephroblastomatosis.



3. LIMITES ET OUVERTURES

Un des plus gros défis de la radiomics, du fait, le plus souvent, de la nature rétrospective de ses études, est la standardisation de l'acquisition des images. En effet, l'étude radiomics est étroitement liée aux paramètres d'acquisition comme la tension appliquée au tube, le milliampérage, la taille du champ de vue, la durée d'acquisition, l'épaisseur de chaque coupe, le type de reconstruction et par ailleurs à la molécule et à la quantité de produit de contraste iodé utilisé (99). De plus, cet effet varie selon le type de texture et de paramètre radiomics (100). Il diffère même entre différents TDM mais avec les mêmes paramètres de protocoles d'acquisition (87). Ceci est appelé le “*batch effect*” (101). Pour y remédier, il est nécessaire d'harmoniser les images avant l'analyse car un nombre non négligeable de descripteurs sont dépendants de la taille du voxel et du nombre de niveaux de gris (102). L'analyse est aussi segmentation-dépendante. La segmentation manuelle ou semi-automatique sont les méthodes les plus utilisées mais sont chronophages et observateur-dépendant. En effet, il a été montré une diminution de la robustesse de multiples paramètres de radiomics à cause de la variation inter et intra observateur de la délimitation des VOI (103). Néanmoins, *Parmar et al* (93) ont décrit une meilleure reproductibilité des descripteurs radiomics avec une segmentation semi-automatique plutôt que manuelle.

Par ailleurs, la deuxième grande difficulté est la reproductibilité des descripteurs radiomics, car un certain nombre ne sont pas reproductibles entre deux scanners acquis dans un laps de temps rapide (minutes) (104). *Balagurunathan et al* (105) ont estimé que sur 219 descripteurs radiomics extraits de 2 TDM réalisés à intervalle de 15 minutes, seuls 66 étaient stables (ICC ≥ 0.90). De plus, en raison de cohortes généralement de petites tailles et souvent déséquilibrées, il existe un risque de surapprentissage non négligeable, mais qui peut être réduit par une validation avec des cohortes d'entraînement et de validation indépendantes (106). Cela réduit également la puissance de l'étude (95).

Pour permettre une standardisation et des études de qualité, deux recommandations ont été élaborées. *Lambin et al* (94) ont créé un score de qualité appelé « *radiomics quality score* » (RQS) en 16 points pour déterminer la validité scientifique des études radiomics. Il contient notamment la reproductibilité des descripteurs et des acquisitions, l'utilité clinique ou biologique (cf annexe 2). *Collins et al* (107) ont quant à eux élaboré un score pour la qualité de la rédaction de l'article avec de nombreux objectifs, dénommé le « *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis* » (TRIPOD). Il encourage notamment à décrire avec précision le design de l'étude, les protocoles, et les procédures de standardisation. En 2020, une étude (108) a permis de souligner que dans la littérature, en moyenne, les études radiomics n'atteignaient que 26% du score idéal du RQS et 58 % de la note maximum des recommandations du TRIPOD (cf annexe 2).

L'une des limitations est également la nécessité d'un nombre très important de données, et donc d'un partage de données (*data sharing*). Il existe un certain nombre d'obstacles à franchir tel que le secret médical, les méthodes d'archivage des données, la différence de langage, le manque de temps ou de ressources, et même pour certains des raisons politiques (109).

Il est à noter que du fait d'études le plus souvent unicentriques, cela limite la généralisation des résultats qui peut être biaisée car ne représente pas forcément la population générale.

Le but de la radiomics est de pouvoir l'utiliser en pratique courante pour optimiser le diagnostic, le traitement, la surveillance, dans le cadre d'une médecine personnalisée tant au niveau génétique (présence d'une éventuelle mutation) que pronostique (booster un traitement pour une tumeur de mauvais pronostic). Ceci dans le but également de diminuer la toxicité des

traitements, par exemple cardiaque chez l'enfant après l'adriamycine. Mais cela ne remplacera par exemple pas une véritable biopsie en pratique clinique, et ne représente pour l'instant qu'une aide au diagnostic. En effet, la plus grande critique est que le lien entre les images et la biologie de la tumeur n'est pas toujours direct. En effet, une corrélation statistique n'implique pas forcément une relation de cause à effet.

Pour pouvoir généraliser la radiomics, il est nécessaire d'être strict sur la reproductibilité des protocoles et des descripteurs radiomics en suivant les recommandations. Il est aussi nécessaire de pouvoir réaliser des études sur des cohortes de validation prospective pour une augmentation de la puissance et de niveau de preuve des études.

4. CONCLUSION

Les résultats de notre étude, en particuliers pour le diagnostic et l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie via le volume tumoral, ouvre des perspectives pour le futur dans le but d'une médecine personnalisée chez des enfants où la biopsie et le traitement invasif ne sont à réaliser que si nécessaire. Cette étude doit être confirmée par une cohorte de validation multicentrique, notamment au niveau européen par exemple, notamment pour pouvoir évaluer une prédiction sur le sous-type blastémeux ou sur une anaplasie diffuse que nous n'avons pas pu réaliser du fait de la taille de la cohorte.

5. REFERENCES

1. Jemal D. Cancer Statistics, 2006. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2006;56(2):25.
2. Davis JT, Wagner LM. Imaging of childhood urologic cancers: current approaches and new advances. *Transl Androl Urol*. oct 2020;9(5):2348-57.
3. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCORE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. janv 2014;15(1):35-47.
4. Mitry E, Ciccolallo L, Coleman MP, Gatta G, Pritchard-Jones K. Incidence of and survival from Wilms' tumour in adults in Europe: Data from the EUROCORE study. *European Journal of Cancer*. sept 2006;42(14):2363-8.
5. Rampersad F, Diljohn J, Goetz C. The clinical presentation, imaging features and differential diagnoses of congenital Wilms tumour. *BMJ Case Rep*. mai 2019;12(5):e228651.
6. Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *cancer imaging*. déc 2015;15(1):5.
7. Dome JS, Fernandez CV, Mullen EA, Kalapurakal JA, Geller JI, Huff V, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Renal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2013;60(6):994-1000.
8. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med*. 2017;19:e8.
9. Owens CM, Brisse HJ, Olsen ØE, Begent J, Smets AM. Bilateral disease and new trends in Wilms tumour. *Pediatr Radiol*. janv 2008;38(1):30-9.
10. Davidoff AM, Interiano RB, Wynn L, Delos Santos N, Dome JS, Green DM, et al. Overall Survival and Renal Function of Patients With Synchronous Bilateral Wilms Tumor Undergoing Surgery at a Single Institution: *Annals of Surgery*. oct 2015;262(4):570-6.
11. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J, et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. janv 2008;38(1):2-17.
12. Srinivasan AS, Saade-Lemus S, Servaes SE, Acord MR, Reid JR, Anupindi SA, et al. Imaging surveillance for children with predisposition to renal tumors. *Pediatr Radiol*. oct 2019;49(11):1453-62.
13. Vujanac GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *Journal of Clinical Pathology*. 1 févr 2010;63(2):102-9.
14. Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW. Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Human Pathology*. oct 1988;19(10):1199-209.
15. Histopathology and prognosis of Wilms tumor Results from the first national wilms' tumor study. 1978;41(5):12.

16. Daw NC, Chi Y-Y, Kim Y, Mullen EA, Kalapurakal JA, Tian J, et al. Treatment of stage I anaplastic Wilms' tumour: a report from the Children's Oncology Group AREN0321 study. *European Journal of Cancer*. sept 2019;118:58-66.
17. Perlman EJ, Faria P, Soares A, Hoffer F, Sredni S, Ritchey M, et al. Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: Long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2006;46(2):203-21.
18. Caiulo S, Gargasole C, Gianfredi V, Caiulo VA. Nephrogenic remnants: occasional ultrasound diagnosis and follow-up. *Pediatr Med Chir [Internet]*. 31 août 2014 [cité 12 juin 2021];36(4). Disponible sur: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/article/view/92>
19. Lowe LH, Isuani BH, Heller RM, Stein SM, Johnson JE, Navarro OM, et al. Pediatric Renal Masses: Wilms Tumor and Beyond. *RadioGraphics*. nov 2000;20(6):1585-603.
20. Hennigar RA, O'Shea PA, Grattan-Smith JD. Clinicopathologic Features of Nephrogenic Rests and Nephroblastomatosis: Advances in Anatomic Pathology. sept 2001;8(5):276-89.
21. Servaes SE, Hoffer FA, Smith EA, Khanna G. Imaging of Wilms tumor: an update. *Pediatr Radiol*. oct 2019;49(11):1441-52.
22. Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar GL, Chowdhury T, Rechnitzer C, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer*. 15 févr 2021;127(4):628-38.
23. Bhutani N, Kajal P, Sharma U. Many faces of Wilms Tumor: Recent advances and future directions. *Annals of Medicine and Surgery*. avr 2021;64:102202.
24. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, et al. Loss of Heterozygosity for Chromosomes 1p and 16q Is an Adverse Prognostic Factor in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the National Wilms Tumor Study Group. *JCO*. 10 oct 2005;23(29):7312-21.
25. Gratias EJ, Dome JS, Jennings LJ, Chi Y-Y, Tian J, Anderson J, et al. Association of Chromosome 1q Gain With Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group. *JCO*. 10 sept 2016;34(26):3189-94.
26. Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, Offord KP, Shochat SJ, D'Angio GJ. Intracaval and Atrial Involvement with Nephroblastoma: Review of National Wilms Tumor Study-3. *Journal of Urology*. nov 1988;140(5 Part 2):1113-8.
27. on behalf of the International Society of Paediatric Oncology — Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG), van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. déc 2017;14(12):743-52.
28. Verschuur A, Tinteren HV, Graf N, Bergeron C, Sandstedt B, de Kraker J. Treatment of Pulmonary Metastases in Children With Stage IV Nephroblastoma With Risk-Based Use of Pulmonary Radiotherapy. *JCO*. 1 oct 2012;30(28):3533-9.

29. Watson T, Oostveen M, Rogers H, Pritchard-Jones K, Olsen Ø. The role of imaging in the initial investigation of paediatric renal tumours. *The Lancet Child & Adolescent Health*. mars 2020;4(3):232-41.
30. la Monneraye Y, Michon J, Pacquement H, Aerts I, Orbach Daniel, Doz F, et al. Indications and results of diagnostic biopsy in pediatric renal tumors: A retrospective analysis of 317 patients with critical review of SIOP guidelines. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2019;66(6):e27641.
31. van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Rehorst H, Coulombe A, Patte C, de Camargo B, et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: A report of the SIOP renal tumour study group: MRTK in SIOP. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2011;56(5):733-7.
32. Kang C, Shin HJ, Yoon H, Han JW, Lyu CJ, Lee M-J. Differentiation between Clear Cell Sarcoma of the Kidney and Wilms' Tumor with CT. *Korean J Radiol*. 2021;22:e38.
33. Chung EM, Lattin GE, Fagen KE, Kim AM, Pavo MA, Fehring AJ, et al. Renal Tumors of Childhood: Radiologic-Pathologic Correlation Part 2. The 2nd Decade: *From the Radiologic Pathology Archives*. *RadioGraphics*. sept 2017;37(5):1538-58.
34. on behalf of the International Society of Paediatric Oncology–Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG), Vujančić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, et al. The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. nov 2018;15(11):693-701.
35. Wang J, Li M, Tang D, Gu W, Mao J, Shu Q. Current treatment for Wilms tumor: COG and SIOP standards. *World Jnl Ped Surgery*. sept 2019;2(3):e000038.
36. Fernandez CV, Mullen EA, Chi Y-Y, Ehrlich PF, Perlman EJ, Kalapurakal JA, et al. Outcome and Prognostic Factors in Stage III Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN0532. *JCO*. 20 janv 2018;36(3):254-61.
37. Brok J, Lopez-Yurda M, Tinteren HV, Treger TD, Furtwängler R, Graf N, et al. Relapse of Wilms' tumour and detection methods: a retrospective analysis of the 2001 Renal Tumour Study Group–International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumour protocol database. *The Lancet Oncology*. août 2018;19(8):1072-81.
38. Hol JA, Lopez-Yurda MI, Van Tinteren H, Van Grotel M, Godzinski J, Vujanic G, et al. Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001. Alonso MM, éditeur. *PLoS ONE*. 19 août 2019;14(8):e0221373.
39. Graf N, van Tinteren H, Bergeron C, Pein F, van den Heuvel-Eibrink MM, Sandstedt B, et al. Characteristics and outcome of stage II and III non-anaplastic Wilms' tumour treated according to the SIOP trial and study 93-01. *European Journal of Cancer*. nov 2012;48(17):3240-8.
40. Green DM, Breslow NE, D'Angio GJ, Malogolowkin MH, Ritchey ML, Evans AE, et al. Outcome of patients with stage II/favorable histology wilms tumor with and without local tumor spill: A report from the National Wilms Tumor Study Group: Outcome After Localized Wilms Tumor Spill. *Pediatr Blood Cancer*. janv 2014;61(1):134-9.

41. Vujani? GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol.* févr 2002;38(2):79-82.
42. Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, van den Heuvel-Eibrink MM, Acha T, Godzinski J, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II–III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet.* sept 2015;386(9999):1156-64.
43. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic Rests, Nephroblastomatosis, and the Pathogenesis of Wilms' Tumor. *Pediatric Pathology.* janv 1990;10(1-2):1-36.
44. Perlman E, Dijoud F, Boccon-Gibod L. Restes néphrogéniques et néphroblastomose. *Annales de Pathologie.* déc 2004;24(6):510-5.
45. Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: Clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(3):158-68.
46. Sandberg JK, Chi Y-Y, Smith EA, Servaes S, Hoffer FA, Mullen EA, et al. Imaging Characteristics of Nephrogenic Rests Versus Small Wilms Tumors: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN03B2. *American Journal of Roentgenology.* mai 2020;214(5):987-94.
47. White KS, Grossman H. Wilms' and associated renal tumors of childhood. *Pediatr Radiol.* févr 1991;21(2):81-8.
48. Vicens J, Iotti A, Lombardi MG, Iotti R, de Davila MTG. Diffuse Hyperplastic Perilobar Nephroblastomatosis. *Pediatr Dev Pathol.* mai 2009;12(3):237-8.
49. Parekh VS, Jacobs MA. Deep learning and radiomics in precision medicine. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development.* 4 mars 2019;4(2):59-72.
50. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging.* déc 2012;3(6):573-89.
51. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature.* 19 sept 2013;501(7467):338-45.
52. 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.
53. Giger ML. Machine Learning in Medical Imaging. *Journal of the American College of Radiology.* mars 2018;15(3):512-20.
54. Napel S, Giger M. Radiomics and Imaging Genomics: Quantitative Imaging for Precision Medicine. *Journal of Medical Imaging.* 2015;2:4.
55. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *RadioGraphics.* sept 2017;37(5):1483-503.

56. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 22 sept 2014;5(1):4006.
57. 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.
58. Bogowicz M, Vuong D, Huellner MW, Pavic M, Andratschke N, Gabrys HS, et al. CT radiomics and PET radiomics: ready for clinical implementation? *Q J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. déc 2019 [cité 7 févr 2021];63(4). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R39Y2019N04A0355>
59. Shen Y-T, Chen L, Yue W-W, Xu H-X. Artificial intelligence in ultrasound. *European Journal of Radiology.* juin 2021;139:109717.
60. Wang X-Y, Cui L-G, Feng J, Chen W. Artificial intelligence for breast ultrasound: An adjunct tool to reduce excessive lesion biopsy. *European Journal of Radiology.* mai 2021;138:109624.
61. Ahn SY, Park CM, Park SJ, Kim HJ, Song C, Lee SM, et al. Prognostic Value of Computed Tomography Texture Features in Non-Small Cell Lung Cancers Treated With Definitive Concomitant Chemoradiotherapy: *Investigative Radiology.* oct 2015;50(10):719-25.
62. Choe J, Lee SM, Kim W, Do K-H, Kim S, Choi S, et al. CT radiomics-based prediction of anaplastic lymphoma kinase and epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *European Journal of Radiology.* juin 2021;139:109710.
63. Chianca V, Cuocolo R, Gitto S, Albano D, Merli I, Badalyan J, et al. Radiomic Machine Learning Classifiers in Spine Bone Tumors: A Multi-Software, Multi-Scanner Study. *European Journal of Radiology.* avr 2021;137:109586.
64. Xiong Z, Jiang Y, Che S, Zhao W, Guo Y, Li G, et al. Use of CT radiomics to differentiate minimally invasive adenocarcinomas and invasive adenocarcinomas presenting as pure ground-glass nodules larger than 10 mm. *European Journal of Radiology.* août 2021;141:109772.
65. Wang R, Liu H, Liang P, Zhao H, Li L, Gao J. Radiomics analysis of CT imaging for differentiating gastric neuroendocrine carcinomas from gastric adenocarcinomas. *European Journal of Radiology.* mai 2021;138:109662.
66. Staal FCR, Taghavi M, van der Reijd DJ, Gomez FM, Imani F, Klompenhouwer EG, et al. Predicting local tumour progression after ablation for colorectal liver metastases: CT-based radiomics of the ablation zone. *European Journal of Radiology.* août 2021;141:109773.
67. de Leon AD, Kapur P, Pedrosa I. Radiomics in Kidney Cancer. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* févr 2019;27(1):1-13.
68. Lubner MG, Stabo N, Abel EJ, del Rio AM, Pickhardt PJ. CT Textural Analysis of Large Primary Renal Cell Carcinomas: Pretreatment Tumor Heterogeneity Correlates With Histologic Findings and Clinical Outcomes. *American Journal of Roentgenology.* juill 2016;207(1):96-105.

69. Schieda N, Thornhill RE, Al-Subhi M, McInnes MDF, Shabana WM, van der Pol CB, et al. Diagnosis of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma With CT: Evaluation by Qualitative Imaging Features and Texture Analysis. *American Journal of Roentgenology*. mai 2015;204(5):1013-23.
70. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. févr 2016;278(2):563-77.
71. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Annals of Oncology*. juin 2017;28(6):1191-206.
72. Rios Velazquez E, Aerts HJWL, Gu Y, Goldgof DB, De Ruyscher D, Dekker A, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: Comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiotherapy and Oncology*. nov 2012;105(2):167-73.
73. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. mai 2020;295(2):328-38.
74. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2017;44(1):151-65.
75. Coroller TP, Agrawal V, Narayan V, Hou Y, Grossmann P, Lee SW, et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. juin 2016;119(3):480-6.
76. Haralick, R., K. Shanmugam and I. Dinstein. "Textural Features for Image Classification." *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* 3 (1973): 610-621.
77. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing*. juin 1975;4(2):172-9.
78. Ypsilantis P-P, Siddique M, Sohn H-M, Davies A, Cook G, Goh V, et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy with PET Imaging Using Convolutional Neural Networks. Anto RJ, éditeur. *PLoS ONE*. 10 sept 2015;10(9):e0137036.
79. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges J-P, et al. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline ¹⁸F-FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med*. mars 2011;52(3):369-78.
80. Thibault G, Angulo J, Meyer F. Advanced Statistical Matrices for Texture Characterization: Application to Cell Classification. *IEEE Trans Biomed Eng*. mars 2014;61(3):630-7.
81. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 1989;19:1264-74.
82. Bashir U, Siddique MM, Mclean E, Goh V, Cook GJ. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *American Journal of Roentgenology*. sept 2016;207(3):534-43.

83. Sifuzzaman M, Islam MR, Ali MZ. Application of Wavelet Transform and its Advantages Compared to Fourier Transform. :14.
84. Fave X, Zhang L, Yang J, Mackin D, Balter P, Gomez D, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):588.
85. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* avr 2020;61(4):488-95.
86. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep.* oct 2015;5(1):13087.
87. Berenguer R, Castro-García M, Villas MV, Legorburo FM, Sabater S. Radiomics of CT Features May Be Nonreproducible and Redundant: Influence of CT Acquisition Parameters. 2018;288(2):9.
88. Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* mai 2014;(34):215-23.
89. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: Report of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Nephroblastoma Trial and Study 9. :8.
90. Hötker AM, Mazaheri Y, Lollert A, Schenk J-P, Zheng J, Capanu M, et al. Diffusion-weighted MRI and histogram analysis: assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in nephroblastoma. *Abdom Radiol* <http://link.springer.com/10.1007/s00261-021-03032-9>
91. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K. Wilms tumor: “State-of-the-art” update, 2016. *Seminars in Pediatric Surgery.* oct 2016;25(5):250-6.
92. Yap FY, Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Lei X, Desai B, et al. Shape and texture-based radiomics signature on CT effectively discriminates benign from malignant renal masses. *Eur Radiol.* févr 2021;31(2):1011-21.
93. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation. *Woloschak GE, éditeur. PLoS ONE.* 15 juill 2014;9(7):e102107.
94. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2017;14(12):749-62.
95. Avanzo M, Stancanello J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Physica Medica.* juin 2017;38:122-39.
96. Hötker AM, Lollert A, Mazaheri Y, Müller S, Schenk J-P, Mildenerger PC, et al. Diffusion-weighted MRI in the assessment of nephroblastoma: results of a multi-center trial. *Abdom Radiol.* oct 2020;45(10):3202-12.
97. Stanescu AL, Acharya PT, Lee EY, Phillips GS. Pediatric Renal Neoplasms: Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. mai 2019;27(2):279-90.

98. Shin HJ, Kwak JY, Lee E, Lee M-J, Yoon H, Han K, et al. Texture Analysis to Differentiate Malignant Renal Tumors in Children Using Gray-Scale Ultrasonography Images. *Ultrasound in Medicine & Biology*. août 2019;45(8):2205-12.
99. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging*. déc 2020;11(1):91.
100. Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, et al. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features: *Investigative Radiology*. nov 2015;50(11):757-65.
101. Orlhac F, Frouin F, Nioche C, Ayache N, Buvat I. Validation of A Method to Compensate Multicenter Effects Affecting CT Radiomics. *Radiology*. avr 2019;291(1):53-9.
102. Shafiq-ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys*. mars 2017;44(3):1050-62.
103. Baeßler B, Weiss K, Pinto dos Santos D. Robustness and Reproducibility of Radiomics in Magnetic Resonance Imaging: A Phantom Study. *Investigative Radiology*. avr 2019;54(4):221-8.
104. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 7 juill 2016;61(13):R150-66.
105. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, et al. Test–Retest Reproducibility Analysis of Lung CT Image Features. *J Digit Imaging*. déc 2014;27(6):805-23.
106. Clarke R, Ressom HW, Wang A, Xuan J, Liu MC, Gehan EA, et al. The properties of high-dimensional data spaces: implications for exploring gene and protein expression data. *Nat Rev Cancer*. janv 2008;8(1):37-49.
107. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons K. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMC Med*. 2015;13(1):1.
108. Park JE, Kim D, Kim HS, Park SY, Kim JY, Cho SJ, et al. Quality of science and reporting of radiomics in oncologic studies: room for improvement according to radiomics quality score and TRIPOD statement. *Eur Radiol*. janv 2020;30(1):523-36.
109. Budin-Ljøsne I, Burton P, Isaeva J, Gaye A, Turner A, Murtagh MJ, et al. DataSHIELD: An Ethically Robust Solution to Multiple-Site Individual-Level Data Analysis. *Public Health Genomics*. 2015;18(2):87-96.

6. ANNEXES

Annexe 1 : Récapitulatif des tables et figures

TABLES :

Table 1. Distribution of clinical data in the whole population.....	30
Table 2. Estimated predictive performances of machine learning algorithms to distinguish WT from others.....	32
Table 3. Estimated predictive performances over all the tests machine learning algorithms regarding the second objective (PartialResponse againt Stable).....	34
Table 4. Estimated predictive performances over all the tests machine learning algorithms regarding the third objective (regressive against other).....	35

FIGURES :

Figure 1. Images d'échographie d'un néphroblastome gauche chez une enfant de 1 mois.....	6
Figure 2. Image échographique d'un enfant de 6 mois présentant un néphroblastome multifocal et bilatéral.....	7
Figure 3. Signe de l'éperon en coupes axiales d'un TDM en phase portal après injection de produit de contraste iodé.....	8
Figure 4. Ilots graisseux intra tumoraux en coupes axiales d'un TDM en phase portal après injection de produit de contraste iodé.....	8
Figure 5. Large plage de nécrose après chimiothérapie (sous-type régressif) en coupes axiales d'un TDM en phase portal après injection de produit de contraste iodé.....	8
Figure 6. Enfant de 6 mois présentant un néphroblastome multifocal et bilatéral à l'IRM.....	9
Figure 7. Autre exemple d'un néphroblastome bilatéral à l'IRM	10
Figure 8 : Exemple d'une néphroblastomatose à l'IRM	13
Figure 9. Schématisation de l'intelligence artificielle et de ses sous-domaines	15
Figure 10. Matrice de co-occurrence de niveau de gris (GLCM) d'une paire de voxels d'intensité 1 et 2 dans une direction et distance donnée.....	18
Figure 11. Construction d'une Matrice de co-occurrence de niveau de gris (GLCM).....	19
Figure 12. « <i>Gray-level run-length matrix</i> » (GLRLM) : run de 3 voxels de même intensité 0.....	19
Figure 13. « <i>Gray-level size zone matrix</i> » (GLZM) : taille de la « zone » de 4 voxels d'intensité 4.....	20
Figure 14. « <i>Neighborhood grey-tone difference based matrix</i> » (NGTDM) : étude du voxel 1 avec un périmètre de voisinage de 1.....	20
Figure 15. Exemples de 5 tumeurs rénales différentes chez l'enfant en coupe axiale d'un TDM au temps portal après injection intraveineuse de produit de contraste.....	23
Figure 16. Exemple d'un reste néphrogénique gauche de grande taille sur un TDM en coupes axiales au temps portal après injection intraveineuse de produit de contraste.....	24
Figure 17. Exemple de petits néphroblastomes bilatéraux sur un TDM en coupes axiales au temps portal après injection intraveineuse de produit de contraste.....	24
Figure 18. Exemple de 2 néphroblastomes bilatéraux, ainsi que d'un petit reste néphrogénique	24
Figure 19. Flowchart of study population showing exclusion criteria.....	28
Figure 20. Radiomics processing.....	28

Figure 21. Boxplots for the 6 radiomics features with most significant p-values to distinguish WT vs differential diagnosis.....	31
Figure 22. Boxplots for the 6 radiomics features with most significant p-values to distinguish WT against nephroblastomatosis.....	32
Figure 23. Projection on a lower dimensional space of the radiomics features to distinguish nephroblastoma against nephroblastomatosis.....	33
Figure 24. Boxplot for the radiomics features with most significant p-values in order to distinguish “partial response” after neo adjuvant chemotherapy against “stable”.....	34
Figure 25. Boxplot for the radiomics features with most significant p-values in order to distinguishing “regressive” against “other”.....	35
Figure 26. Histograms of the distribution of intensity values according to the tumor subtype on pre-operative CT.....	36

APPENDICES

Figure A.1. Partial Dependence Plot of the 6 most important features of the xgbLinear algorithm to classifying WT from others:.....	38
Figure A.2. Partial Dependence Plot of the xgbTree algorithm to distinguish “partial response” after neo adjuvant chemotherapy against “stable”.....	38
Figure A.3. Partial Dependence Plot of the C5.0Tree algorithm to distinguish “regressive” vs “other”.....	39
Figure B.1. Variances of the FAMD explained by principal components (or dimensions), in order to differentiate Wilms tumors from nephroblastomatosis.....	40
Figure B.2. Contribution of radiomics variables of the FAMD according to the x- axis (dimension 1), in order to differentiate Wilms tumors from nephroblastomatosis.....	40
Figure B.3. Contribution of radiomics variables of the FAMD according to the y-axis (dimension 2), in order to differentiate Wilms tumors from nephroblastomatosis.....	40

Annexe 2 : Données supplémentaires

Tableau 1. Score de qualité radiomics (RQS), tiré de l'article "Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine." (94)

Criteria	Points
1 Image protocol quality - well-documented image protocols (for example, contrast, slice thickness, energy, etc.) and/or usage of public image protocols allow reproducibility/replicability	+ 1 (if protocols are well-documented)+ 1 (if public protocol is used)
2 Multiple segmentations - possible actions are: segmentation by different physicians/algorithms/software, perturbing segmentations by (random) noise, segmentation at different breathing cycles. Analyse feature robustness to segmentation variabilities	+ 1
3 Phantom study on all scanners - detect inter-scanner differences and vendor-dependent features. Analyse feature robustness to these sources of variability	+ 1
4 Imaging at multiple time points - collect images of individuals at additional time points. Analyse feature robustness to temporal variabilities (for example, organ movement, organ expansion/shrinkage)	+ 1
5 Feature reduction or adjustment for multiple testing - decreases the risk of overfitting. Overfitting is inevitable if the number of features exceeds the number of samples. Consider feature robustness when selecting features	- 3 (if neither measure is implemented) + 3 (if either measure is implemented)
6 Multivariable analysis with non radiomics features (for example, EGFR mutation) - is expected to provide a more holistic model. Permits correlating/inferencing between radiomics and non radiomics features	+ 1
7 Detect and discuss biological correlates - demonstration of phenotypic differences (possibly associated with underlying gene-protein expression patterns) deepens understanding of radiomics and biology	+ 1
8 Cut-off analyses - determine risk groups by either the median, a previously published cut-off or report a continuous risk variable. Reduces the risk of reporting overly optimistic results	+ 1
9 Discrimination statistics - report discrimination statistics (for example, C-statistic, ROC curve, AUC) and their statistical significance (for example, p-values, confidence intervals). One can also apply resampling method (for example, bootstrapping, cross-validation)	+ 1 (if a discrimination statistic and its statistical significance are reported) + 1 (if a resampling method technique is also applied)
10 Calibration statistics - report calibration statistics (for example, Calibration-in-the-large/slope, calibration plots) and their statistical significance (for example, P-values, confidence intervals). One can also apply resampling method (for example, bootstrapping, cross-validation)	+ 1 (if a calibration statistic and its statistical significance are reported) + 1 (if a resampling method technique is also applied)
11 Prospective study registered in a trial database - provides the highest level of evidence supporting the clinical validity and usefulness of the radiomics biomarker	+ 7 (for prospective validation of a radiomics signature in an appropriate trial)
12 Validation - the validation is performed without retraining and without adaptation of the cut-off value, provides crucial information with regard to credible clinical performance	- 5 (if validation is missing) + 2 (if validation is based on a dataset from the same institute) + 3 (if validation is based on a dataset from another institute) + 4 (if validation is based on two datasets from two distinct institutes) + 4 (if the study validates a previously published signature) + 5 (if validation is based on three or more datasets from distinct institutes) *Datasets should be of comparable size and should have at least 10 events per model feature
13 Comparison to 'gold standard' - assess the extent to which the model agrees with/is superior to the current 'gold standard' method (for example, TNM-staging for survival prediction). This comparison shows the added value of radiomics	+ 2
14 Potential clinical utility - report on the current and potential application of the model in a clinical setting (for example, decision curve analysis).	+ 2
15 Cost-effectiveness analysis - report on the cost-effectiveness of the clinical application (for example, QALYs generated)	+ 1
16 Open science and data - make code and data publicly available. Open science facilitates knowledge transfer and reproducibility of the study	+ 1 (if scans are open source) + 1 (if region of interest segmentations are open source) + 1 (if code is open source) + 1 (if radiomics features are calculated on a set of representative ROIs and the calculated features and representative ROIs are open source)
Total points (36 = 100%)	

Tableau 2. Listes d'items à inclure dans la rédaction d'un article développant ou validant un modèle de prédiction à multiples variables dans un but diagnostique ou pronostique.

Ce tableau est tiré de l'article « Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) : the TRIPOD Statement. »(107)

Table 1 Checklist of items to include when reporting a study developing or validating a multivariable prediction model for diagnosis or prognosis*

Section/topic	Item	Development or validation?	Checklist item	Page
Title and abstract				
Title	1	D;V	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	
Abstract	2	D;V	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	
Introduction				
Background and objectives	3a	D;V	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	
	3b	D;V	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model, or both.	
Methods				
Source of data	4a	D;V	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	
	4b	D;V	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	
Participants	5a	D;V	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	
	5b	D;V	Describe eligibility criteria for participants.	
	5c	D;V	Give details of treatments received, if relevant.	
Outcome	6a	D;V	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	
	6b	D;V	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	
Predictors	7a	D;V	Clearly define all predictors used in developing the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	
	7b	D;V	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	
Sample size	8	D;V	Explain how the study size was arrived at.	
Missing data	9	D;V	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	
Statistical analysis methods	10a	D	Describe how predictors were handled in the analyses.	
	10b	D	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	
	10c	V	For validation, describe how the predictions were calculated.	
	10d	D;V	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	
	10e	V	Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.	
Risk groups	11	D;V	Provide details on how risk groups were created, if done.	
Development vs. validation	12	V	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.	

Results			
Participants	13a	D;V	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.
	13b	D;V	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.
	13c	V	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).
Model development	14a	D	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.
	14b	D	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.
Model specification	15a	D	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).
	15b	D	Explain how to use the prediction model.
Model performance	16	D;V	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.
Model updating	17	V	If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).
Discussion			
Limitations	18	D;V	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).
Interpretation	19a	V	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.
	19b	D;V	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.
Implications	20	D;V	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.
Other information			
Supplementary information	21	D;V	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.
Funding	22	D;V	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.

*Items relevant only to the development of a prediction model are denoted by *D*, items relating solely to a validation of a prediction model are denoted by *V*, and items relating to both are denoted *D;V*. We recommend using the TRIPOD Checklist in conjunction with the TRIPOD explanation and elaboration document.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Approche de la radiomics chez les néphroblastomes et son apport dans le diagnostic différentiel

Objectif : Évaluer une analyse basée sur l'étude radiomics de TDM chez l'enfant dans le but de différencier les néphroblastomes des autres tumeurs rénales pédiatriques avant la chimiothérapie néo adjuvante, ainsi que d'estimer la réponse au traitement.

Méthodes : Cette étude mono-centrique et rétrospective consistait en l'analyse de TDM baseline et préopératoires, segmentés, de 37 enfants atteints de néphroblastomes (entre 2010 et 2018) ainsi que 13 enfants atteints d'autres tumeurs rénales (entre 2002 et 2018). Les données de l'imagerie ont été extraites et associées aux données médicales (incluant le compte-rendu anatomopathologique relu par une référente nationale) dans le but de créer des modèles prédictifs en utilisant l'apprentissage automatique. Des tests non paramétriques ont été réalisés pour souligner les associations significatives entre la distribution des paramètres et les différentes classes (Test exact de Fisher et test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Une procédure type *Leave One Out Cross-Validation* a été utilisée pour en évaluer la performance.

Résultats : Les performances de l'algorithme prédictif pour distinguer les néphroblastomes de ses diagnostics différentiels étaient une sensibilité de 0.897, une spécificité de 0.615 et une aire sous courbe ROC de 0.771. Le critère le plus important était l'hétérogénéité. L'algorithme pour prédire les répondeurs partiels à la chimiothérapie néo adjuvante grâce au TDM baseline, en utilisant les critères RECIST, a montré une sensibilité de 0.789, une spécificité de 0.824 et une aire sous la courbe de 0.864. Le résultat le plus remarquable était que les répondeurs partiels se rehaussaient de manière plus intense que les tumeurs stables.

Conclusion : Cette étude préliminaire a démontré la capacité de la radiomics pour aider les radiologues pour le diagnostic différentiel, mais pourrait aussi aider les oncologues pour personnaliser le traitement. Comme cette étude a été effectuée sur une cohorte de petite taille, les résultats pourront être confirmés par des études multicentriques.

MOTS-CLES : Néphroblastome, radiomics, intelligence artificielle, TDM

Combined approach of radiomics features and machine learning applied to nephroblastoma in children and its contribution in the differential diagnosis

ABSTRACT:

Purpose: To evaluate a CT-based radiomics analysis in children to differentiate Wilms tumor (WT) from other pediatric kidneys tumors before neo-adjuvant chemotherapy and to assess treatment response.

Methods: This monocentric retrospective study consisted in analysis of segmented baseline and pre-operative CT scans of 37 children with WT (between 2010 and 2018) and 13 children with other renal tumors (between 2002 and 2018). Imaging data were extracted and associated with medical records (including the histopathological report reviewed by a national referent) to create models using machine learning. Non-parametric tests were performed in order to highlight significant associations between the distribution of features and the different classes (Wilcoxon-Mann-Whitney test and Fisher's exact test). A Leave One Out Cross-Validation procedure was used to evaluate performance.

Results: The predictive algorithm to distinguish WT from its differential diagnosis had a sensitivity of 0.897, a specificity of 0.615 and an AUC of 0.771. The most valuable criterion was based on heterogeneity. We were also able to predict partial responders to chemotherapy thanks to the baseline CT, using RECIST criteria: the algorithm showed a sensitivity of 0.789, a specificity of 0.824 and an AUC of 0.864. The main result was that partial responders enhanced more intensely than stable tumors.

Conclusions: This preliminary study demonstrated the ability of radiomics to help radiologists for the differential diagnosis but could also help oncologists in order to personalize treatment. This study was performed on a small cohort, which could be confirmed by further multi-center studies.

KEY WORDS: Wilms Tumor, Machine Learning, radiomics, CT