



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Valeur diagnostique des paramètres d'analyse de textures  
des masses résiduelles rétro-péritonéales dans les  
tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) sur le  
scanner post-chimiothérapie concernant le résultat  
histologique de la lymphadénectomie**

Présentée et soutenue publiquement  
le jeudi 6 octobre 2022  
à 16h00 au pôle formation

**Par Clémence Fournier**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

**Asseseurs :**

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Madame le Docteur Sophie TAIEB

Monsieur le Docteur Jonathan OLIVIER

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Loïc LEBELLEC

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>ADP</b>      | Adénopathie   |
| <b>AFP</b>      | Alpha foeto-protéine                                      |
| <b>BEP</b>      | Bléomycine, Etoposide, Cisplatine                         |
| <b>CNIL</b>     | <i>French Data Protection Authority</i>                   |
| <b>CT</b>       | <i>Computed tomography</i>                                |
| <b>DICOM</b>    | <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>     |
| <b>EP</b>       | Etoposide, Cisplatine                                     |
| <b>GCT</b>      | <i>Germ cell tumor</i>                                    |
| <b>GLCM</b>     | <i>Grey level co-occurrence matrix</i>                    |
| <b>GLSZM</b>    | <i>Grey level size zone matrix</i>                        |
| <b>HCG</b>      | Gonadotrophine chorionique humaine                        |
| <b>HCGt</b>     | Gonadotrophine chorionique humaine totale                 |
| <b>IBSI</b>     | <i>Imaging Biomarker Standardization Initiative</i>       |
| <b>IGCCCCG</b>  | <i>International Germ Cell Cancer Collaborative Group</i> |
| <b>LDH</b>      | Lactate déshydrogénase                                    |
| <b>NGIS</b>     | Néoplasie germinale in situ                               |
| <b>NGTDM</b>    | <i>Neighbourhood grey tone difference matrix</i>          |
| <b>NSGCT</b>    | <i>Non-seminomatous germ cell tumor</i>                   |
| <b>PSGCT</b>    | <i>Pure seminomatous germ cell tumor</i>                  |
| <b>RR</b>       | Risque relatif  |
| <b>TAP scan</b> | <i>Thoraco-abdomino-pelvic scanner</i>                    |
| <b>TEP</b>      | Tomographie par émission de positons                      |
| <b>TG</b>       | Tumeur germinale  |
| <b>TGNS</b>     | Tumeur germinale non séminomateuse                        |

**TGS** Tumeur germinale séminomateuse

**VIP** Etoposide, Ifosfamide, Cisplatine

**VeIP** Vinblastine, Ifosfamide, Cisplatine

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Avertissement.....  | 2  |
| Sigles.....   | 3  |
| Sommaire .....  | 5  |
| Préambule.....  | 7  |
| Introduction.....   | 8  |
| 1 Cancer du testicule.....  | 8  |
| 1.1 Epidémiologie.....  | 8  |
| 1.2 Diagnostic et bilan pré-thérapeutique.....  | 9  |
| 1.3 Stadification et classification pronostique.....                                    | 10 |
| 2 Traitements des tumeurs germinales du testicule .....                                 | 14 |
| 2.1 Chimiothérapie .....  | 14 |
| 2.1.1 TG de stade I.....  | 14 |
| 2.1.2 TG métastatiques.....   | 14 |
| 2.2 Radiothérapie.....  | 16 |
| 2.3 Chirurgie.....  | 17 |
| 2.3.1 Orchidectomie.....  | 17 |
| 2.3.2 Chirurgie des masses résiduelles .....  | 17 |
| 3 Radiomique .....  | 21 |
| 3.1 Définition .....  | 21 |
| 3.2 Quelques exemples d'études concernant la radiomique .....                           | 22 |
| 3.3 Utilisation dans l'analyse des masses résiduelles post chimiothérapie des TGNS..... | 23 |
| 4 Objectif de l'étude.....  | 25 |
| Article en Anglais.....   | 26 |
| Introduction.....   | 26 |
| 1 Abstract .....  | 26 |
| 1.1 Background .....  | 26 |
| 1.2 Methods.....  | 26 |
| 1.3 Results .....   | 26 |
| 1.4 Conclusions.....  | 27 |
| 2 Keywords.....   | 27 |
| 3 Introduction.....   | 27 |
| 4 Material and methods .....  | 29 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 4.1 | Patients .....  | 29 |
| 4.2 | Texture analysis .....  | 30 |
| 4.3 | Statistical analysis .....  | 30 |
| 5   | Results .....   | 32 |
| 5.1 | Patient characteristics .....   | 32 |
| 5.2 | Radiomics feature selection and radiomics score building .....                  | 35 |
| 5.3 | Choice of probability threshold to maximize sensitivity .....                   | 37 |
| 5.4 | Validation of the radiomics-score on the test data set .....                    | 38 |
| 5.5 | Evaluation of the value of adding clinical factors to the radiomics score ..... | 38 |
| 6   | Discussion .....  | 41 |
|     | Discussion en Français.....   | 44 |
|     | Liste des tables.....   | 47 |
|     | Liste des figures .....   | 48 |
|     | Références .....  | 49 |

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fera l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

# Introduction

## 1 Cancer du testicule

### 1.1 Epidémiologie

Le cancer du testicule ne représente que 5% des tumeurs urologiques [1]. Cependant, il s'agit du cancer le plus fréquent chez les hommes âgés de 20 à 35 ans [2].

Les tumeurs malignes du testicule sont dans 98% des cas des tumeurs germinales (TG), réparties en 2 groupes [3]:

- TG séminomateuses pures (TGS), dans 55% des cas.
- TG non séminomateuses (TGNS), associant à des pourcentages variables différentes composantes tumorales (carcinome embryonnaire, tératome, tumeur du sac vitellin, choriocarcinome, et parfois une composante séminomateuse), dans 45% des cas.

Les 2% restants comprennent les tumeurs de Leydig, les tumeurs de Sertoli, les lymphomes, ...

En France, les TG restent des cancers rares, bien que leur incidence soit en augmentation, avec 2317 nouveaux cas en 2012 [4]. Le pic d'incidence se situe entre 30 et 34 ans [5], les séminomes purs se déclarant plus tardivement (vers 39 ans en moyenne).

Au niveau mondial, l'incidence des TG varie selon les pays, et les pays développés restent les plus touchés par ce type de tumeurs (Europe occidentale et du Nord, Etats Unis, Canada, Australie, et Nouvelle Zélande) [6]. Cependant, l'écart entre les pays à faible et à forte incidence semble se réduire progressivement. En effet, l'augmentation des taux dans les pays à forte incidence semble ralentir, tandis qu'elle s'accélère dans les pays à faible incidence [7].

Certains facteurs de risque de TG sont clairement identifiés comme le syndrome de dysgénésie testiculaire (cryptorchidie, hypospadias, hypo- ou infertilité), un antécédent personnel ou familial (1<sup>er</sup> degré, RR = 10) de TG, ou une atrophie testiculaire (<12mL) [5]. D'autres sont encore discutés, notamment la consommation intense de cannabis [8], les pesticides, et les solvants organiques [9].

## 1.2 Diagnostic et bilan pré-thérapeutique

Les TG sont généralement découvertes sur des symptômes locaux : palpation d'une masse scrotale dure, parfois au décours d'un épisode douloureux [9].

Dans moins de 5% des cas, le diagnostic est évoqué devant des symptômes régionaux ou généraux : douleur ou masse abdominale, détresse respiratoire, gynécomastie, ganglion de Troisier [10].

La maladie est localisée dans 60-70 % des cas au moment du diagnostic [9].

La dissémination métastatique des TG se fait essentiellement par voies lymphatique et hématogène, et les sites métastatiques les plus souvent retrouvés sont les adénopathies (ADP) sous-diaphragmatiques, le poumon, les ADP sus-diaphragmatiques, et le foie.

Le bilan paraclinique initial recommandé comprend [9] :

- Le dosage de 3 marqueurs sériques (avant et après orchidectomie) :
  - Alpha-foeto-protéine (AFP) :  
Principalement produite par les tumeurs vitellines et le carcinome embryonnaire, elle n'est pas sécrétée par le séminome ou le choriocarcinome. Elle n'est pas spécifique et peut être retrouvée en oncologie digestive et dans certaines hépatopathies non tumorales. Sa demi-vie est de 5 à 7 jours.
  - Gonadotrophine chorionique humaine totale (hCGt) :  
Systématiquement sécrétée par le choriocarcinome, elle peut être retrouvée dans certains carcinomes embryonnaires et dans 10-20 % des séminomes. Sa demi-vie est de 2 à 3 jours.
  - Lactates déshydrogénases (LDH) :  
Non spécifiques et corrélées au turn-over cellulaire et au volume tumoral.
- L'échographie scrotale :  
Elle permet de distinguer les lésions intra- et extra- testiculaires, et d'évoquer certaines lésions bénignes, avec une sensibilité > 95% lorsqu'elle est couplée à l'examen clinique [11].
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien :

Il permet l'évaluation du stade ganglionnaire rétro-péritonéal notamment (avec une sensibilité de 70-80% pour une cible seuil définie à 8-10 mm), ainsi que la détection de métastases ganglionnaires hors rétro-péritonéales et viscérales [11–13]

- L'imagerie cérébrale (scanner cérébral ou IRM cérébrale) :  
Seulement en cas de symptômes neurologiques, ou chez les sujets à risque.

Le diagnostic définitif repose sur l'analyse de la pièce d'orchidectomie.

L'analyse microscopique de cette pièce doit définir le type histologique selon la classification OMS 2016, mais aussi préciser l'infiltration lympho-vasculaire, l'atteinte de l'albuginée, de la vaginale, du rete testis, de l'épididyme et du cordon spermatique, et la présence de néoplasie germinale in situ (NGIS). En cas de doute, une analyse immuno-histochimique peut également être demandée, avec l'utilisation de marqueurs tels que : pankératine, cytokératine, vimentine, alpha foeto-protéine, phosphatase alcaline placentaire, et antigène épithélial membranaire.

La classification OMS 2016 distingue les tumeurs germinales de type pré-pubertaire, non dérivées de lésions de NGIS, et d'autre part les tumeurs germinales de type post-pubertaire, dérivées de lésions de NGIS (séminome et tumeurs non séminomateuses – carcinome embryonnaire, tumeurs vitellines, tératome et choriocarcinome principalement) [14].

### **1.3 Stadification et classification pronostique**

La classification utilisée pour évaluer l'étendue anatomique de la maladie est la classification TNM mise à jour en 2016 [5]. Elle est établie à partir de l'analyse histologique et du bilan d'extension Figure 1 [15].

La classification des marqueurs tumoraux sériques est également utile. Le dosage de ces marqueurs est réalisé en post-opératoire pour les cancers localisés et à J1 du premier cycle de chimiothérapie pour les cancers métastatiques, en tenant compte de la demi-vie plasmatique de chacun Figure 2 [15].

En France, le stade de la maladie – indispensable à la prise en charge thérapeutique – est établi selon la classification AJCC Figure 3 [15].

| <b>Tableau 1</b> Classification TNM 2017.  |  |
|--|--|
| Tumeur primitive – pT (suffixe <i>m</i> en cas de tumeurs multiples synchrones)  |  |
| <i>pTx</i>   | Non évaluable  |
| <i>pT0</i>   | Pas de tumeur primitive identifiée   |
| <i>pTis</i>  | Néoplasie germinale in situ  |
| <i>pT1</i>   | Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) sans invasion lymphovasculaire  |
| <i>pT1a<sup>a</sup></i>  | < 3 cm   |
| <i>pT1b<sup>a</sup></i>  | ≥ 3 cm   |
| <i>pT2</i>   | Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) avec invasion lymphovasculaire au sein du testicule ou du cordon <b>OU</b><br>Tumeur envahissant les tissus mous du hile ou l'épididyme ou pénétrant le feuillet viscéral de la vaginale sur l'albuginée avec ou sans invasion lymphovasculaire |
| <i>pT3</i>   | Tumeur envahissant le cordon spermatique par continuité (un envahissement discontinu serait considéré d'origine lymphovasculaire et relèverait d'un stade M1)  |
| <i>pT4</i>   | Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lymphovasculaire   |
| Ganglions rétropéritonéaux – classification clinique cN (suffixe <i>sn</i> en cas d'identification par sentinelle ou <i>f</i> en cas d'identification par cytoponction/biopsie)            |  |
| <i>cNx</i>   | Non évaluables   |
| <i>cN0</i>   | Pas de ganglion pathologique   |
| <i>cN1</i>   | Ganglion pathologique unique ou multiples, tous ≤ 2 cm de grand axe  |
| <i>cN2</i>   | Ganglion pathologique unique ou multiples, un au moins > 2 cm mais aucun ≤ 5 cm  |
| <i>cN3</i>   | Ganglion pathologique > 5 cm de grand axe  |
| Ganglions rétropéritonéaux – classification anatomopathologique Pn (suffixe <i>sn</i> en cas d'identification par sentinelle ou <i>f</i> en cas d'identification par cytoponction/biopsie) |  |
| <i>pNx</i>   | Non évaluables   |
| <i>Pn0</i>   | Pas de ganglion pathologique   |
| <i>Pn1</i>   | Ganglion pathologique unique ≤ 2 cm de grand axe <b>OU</b> ≤ 5 ganglions tous ≤ 5 cm   |
| <i>Pn2</i>   | Ganglion pathologique unique > 2 cm mais ≤ 5 cm <b>OU</b> > 5 ganglions tous ≤ 5 cm <b>OU</b> extension extra-ganglionnaire  |
| <i>Pn3</i>   | Ganglion pathologique > 5 cm de grand axe  |
| Métastases à distance  |  |
| <i>Mx</i>  | Non évaluables   |
| <i>M0</i>  | Absence de métastase   |
| <i>M1a</i>   | Métastases pulmonaires et ganglions en dehors du rétropéritoine  |
| <i>M1b</i>   | Autres sites métastatiques   |
| <sup>a</sup> La subdivision T1a/b ne s'applique qu'aux TGS.  |  |

Figure 1 – Classification TNM 2016 [15]

| <b>Tableau 2</b> Stadification des marqueurs tumoraux sériques. |                                |    |             |    |             |
|---|--------------------------------|----|-------------|----|-------------|
| <i>Sx</i>   | Non évaluables                 |    |             |    |             |
| <i>S0</i>   | Dans les limites de la normale |    |             |    |             |
|   | LDH (UI/L)                     |    | hCGt (UI/L) |    | AFP (ng/mL) |
| <i>S1</i>   | < 1,5 N                        | ET | < 5000      | ET | < 1000      |
| <i>S2</i>   | 1,5–10 N                       | OU | 5000–50 000 | OU | 1000–10 000 |
| <i>S3</i>   | > 10 N                         | OU | > 50 000    | OU | > 10 000    |

Figure 2 – Stadification des marqueurs tumoraux sériques [15]

| Stade 0   | pTis    | N0    | M0  | S0    |
|---|---------|-------|-----|-------|
| <b>Stade I – formes macroscopiquement localisées</b>      |         |       |     |       |
| Stade IA  | pT1     | N0    | M0  | S0    |
| Stade IB  | pT2–pT4 | N0    | M0  | S0    |
| Stade IS  | Tous pT | N0    | M0  | S1–S3 |
| <b>Stade II – atteinte ganglionnaire rétropéritonéale</b> |         |       |     |       |
| Stade IIA   | Tous pT | N1    | M0  | S0–1  |
| Stade IIB   | Tous pT | N2    | M0  | S0–1  |
| Stade IIC   | Tous pT | N3    | M0  | S0–1  |
| <b>Stade III – atteinte métastatique</b>                  |         |       |     |       |
| Stade III   | Tous pT | Nx    | M1  | Sx    |
| Stade IIIA  | Tous pT | Nx    | M1a | S0–1  |
| Stade IIIB  | Tous pT | N1–N3 | M0  | S2    |
|   | Tous pT | Nx    | M1a | S2    |
| Stade IIIC  | Tous pT | N1–N3 | M0  | S3    |
|   | Tous pT | Nx    | M1a | S3    |
|   | Tous pT | Nx    | M1b | Sx    |

Figure 3 – Classification AJCC 2009 [15]

Dans les stades localisés, les facteurs pronostiques sont :

- Le grand axe tumoral > 4 cm et l’invasion du rete testis pour les TGS.
- L’invasion lympho-vasculaire pour les TGNS ; le pourcentage élevé (>50%) de carcinome embryonnaire et l’index de prolifération peuvent être considérés comme facteurs de risque additionnels.

Dans les formes métastatiques, l’utilisation d’une classification pronostique basée sur les caractéristiques du site primitif de la tumeur, le taux des marqueurs, et les sites métastatiques, permet d’établir 3 groupes pronostiques (bon, intermédiaire, mauvais pronostic). Cette répartition en 3 groupes a pour objectif de déterminer la stratégie thérapeutique adaptée. Il s’agit de la classification IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) de 1997 Figure 4 [15].

| Tableau 4 Classification pronostique IGCCCG des formes métastatiques. |   |   |
|---|---|---|
| Groupe de bon pronostic   |   |   |
| TGNS  | Primitif testiculaire ou rétropéritonéal<br>ET<br>Absence de métastases viscérales non pulmonaires<br>ET<br>S1                                | 56 % des cas de TGNS<br>SSP à 5 ans 89 %<br>SG à 5 ans 92 % |
| TGS   | Tout primitif germinal<br>ET<br>Absence de métastases viscérales non pulmonaires<br>ET<br>AFP normale, quel que soit le taux d'hCGt et de LDH | 90 % des cas de TGS<br>SSP à 5 ans 82 %<br>SG à 5 ans 86 %  |
| Groupe de pronostic intermédiaire                                     |   |   |
| TGNS  | Primitif testiculaire ou rétropéritonéal<br>ET<br>Absence de métastases viscérales non pulmonaire<br>ET<br>S2                                 | 28 % des cas de TGNS<br>SSP à 5 ans 75 %<br>SG à 5 ans 80 % |
| TGS   | Tout primitif germinal<br>ET<br>Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire<br>ET<br>AFP normale, tous niveaux d'hCGt et de LDH      | 10 % des cas de TGS<br>SSP à 5 ans 67 %<br>SG à 5 ans 72 %  |
| Groupe de mauvais pronostic   |   |   |
| TGNS  | Primitif médiastinal<br>OU<br>Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire<br>OU<br>S3  | 16 % des cas de TGNS<br>SSP à 5 ans 41 %<br>SG à 5 ans 48 % |
| TGS   | Non applicable  |   |

*Figure 4 – Classification pronostique IGCCCG des formes métastatiques [15]*

## 2 Traitements des tumeurs germinales du testicule

### 2.1 Chimiothérapie

L'utilisation de la chimiothérapie à base de sels de platine a révolutionné la prise en charge des TG, et notamment des TG métastatiques qui représentent maintenant un modèle de maladie maligne hautement curable avec un taux de survie spécifique de 85 % après chimiothérapie +/- chirurgie secondaire [9].

#### 2.1.1 TG de stade I

Le risque de récurrence des TG de stade I est globalement faible (< 20%). Cependant, il varie en fonction de la taille de la tumeur initiale pour les TGS (pouvant s'élever jusqu'à 26%) [16], et en fonction de l'infiltration lympho-vasculaire pour les TGNS (pouvant s'élever jusqu'à 44%) [17].

Pour les TGNS de stade I, la surveillance est l'option recommandée en cas de faible risque (absence d'infiltration lympho-vasculaire) et si le patient est compliant ; et la chimiothérapie par 1 BEP (Bléomycine, Etoposide, Cisplatine) est l'option retenue en cas de haut risque (infiltration lympho-vasculaire) ou si les conditions de surveillance ne sont pas optimales. Quelle que soit la stratégie retenue, le taux de survie spécifique et globale est proche de 99% [9,16–21].

Pour les TGS de stade I, la surveillance est l'option recommandée en cas de faible risque ; et la chimiothérapie adjuvante par 1 cycle de Carboplatine AUC7 est l'option retenue en cas de haut risque (tumeur initiale de grande taille). Quelle que soit la stratégie retenue, le taux de survie spécifique et globale est proche de 100% [9].

#### 2.1.2 TG métastatiques

Le traitement des TG métastatiques dépend de leur groupe pronostique, obtenu selon la classification IGCCCG de 1997 (bon, intermédiaire, mauvais pronostic).

Pour les TGNS métastatiques de bon pronostic, le traitement repose sur 3 cycles de BEP, ou 4 cycles d'EP en cas de contre-indication à la Bléomycine, avec un cycle tous les 21 jours selon le schéma suivant [9] :

|                |                       |           |
|----------------|-----------------------|-----------|
| (B) Bléomycine | 30 mg                 | J1–J8–J15 |
| (E) Etoposide  | 100 mg/m <sup>2</sup> | J1 à J5   |
| (P) Cisplatine | 20 mg/m <sup>2</sup>  | J1 à J5   |

Pour les TGNS métastatiques de pronostic intermédiaire, le traitement repose sur 4 cycles de BEP, ou 4 cycles de VIP (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatine) tous les 21 jours en cas de contre-indication à la Bléomycine selon le schéma suivant [9] :

|                |                      |         |
|----------------|----------------------|---------|
| (V) Etoposide  | 75 mg/m <sup>2</sup> | J1 à J5 |
| (I) Ifosfamide | 1,2 g/m <sup>2</sup> | J1 à J5 |
| (P) Cisplatine | 20 mg/m <sup>2</sup> | J1 à J5 |
| Mesna          | 1,5 g/m <sup>2</sup> | J1 à J5 |

Pour les TGNS métastatiques de mauvais pronostic, un premier cycle de BEP est d'abord réalisé. Ensuite, les marqueurs sont dosés entre le J18 et J21 de ce premier cycle et, si la décroissance des marqueurs est favorable par rapport au dosage à J1, le patient recevra 3 nouveaux cycles de BEP, éventuellement suivis d'une chirurgie des masses résiduelles. En l'absence d'une décroissance satisfaisante des marqueurs, le patient recevra un protocole intensifié [22]. En cas de contre-indication à la Bléomycine, le patient recevra 4 cycles de VIP.

Pour les TGS métastatiques de faible volume (IIA-IIB < 3cm), 2 alternatives peuvent être discutées : chimiothérapie par 3 BEP (ou 4 EP en cas de contre-indication à la Bléomycine) ou radiothérapie. Pour les TGS métastatiques de haut volume (IIB ≥ 3cm-IIC-III), la prise en charge est identique aux TGNS métastatiques en fonction du groupe IGCCCG, par extrapolation [1,9,23].

Si ces chimiothérapies permettent de vrais succès en termes de guérison, il ne faut cependant pas négliger leurs effets indésirables potentiellement sévères, dans une population souvent jeune avec une espérance de vie longue. Ces effets secondaires doivent faire l'objet d'une surveillance particulière : risque de second cancer, de maladies cardiovasculaires, de perte auditive, d'acouphènes, de neurotoxicité, de néphrotoxicité, de toxicité pulmonaire, d'hypogonadisme, d'infertilité, d'anxiété, de dépression, de troubles cognitifs et de fatigue chronique [24,25].

## 2.2 Radiothérapie

La radiothérapie a une place relativement limitée dans la prise en charge des TG, en dehors des TGS, qui sont très radiosensibles.

Ainsi, pour les TGS, on peut retenir l'indication de radiothérapie dans 2 situations :

- TGS de stade I (en seconde intention):

Il s'agit alors d'une irradiation lombo-aortique exclusive à 20 Gy. La toxicité à long terme (< 2%) et le risque de second cancer doivent limiter son indication, notamment chez les patients jeunes. La surveillance et la chimiothérapie (1 cycle adjuvant de Carboplatine AUC7) doivent être choisies en première intention respectivement chez les patients de faible et haut risque [26,27].

- TGS métastatiques de faible volume (IIA-IIB < 3 cm):

Il s'agit d'une radiothérapie à 30 Gy en crosse de hockey, avec pour les stades IIB intégration des adénopathies pathologiques avec marges de sécurité de 1-1,5 cm, et boost de 6 Gy sur la zone pathologique. Elle permet d'obtenir des taux de survie sans récurrence de 92% (IIA) et 90% (IIB < 3cm). Cette radiothérapie représente une alternative à la chimiothérapie (3 BEP ou 4EP), avec moins de toxicités aiguës, mais plus de toxicités tardives. Pour les stades IIB de haut volume ( $\geq 3$  cm), la chimiothérapie doit être privilégiée [28,29].

Par ailleurs, la radiothérapie peut être proposée comme alternative à l'orchidectomie chez les patients monorchides. Il s'agit alors d'une irradiation scrotale de 16 à 20 Gy en fractions de 2 Gy. Elle entraîne une infertilité, et parfois un hypogonadisme [30].

## **2.3 Chirurgie**

### **2.3.1 Orchidectomie**

Le traitement de référence des TG du testicule est l'orchidectomie élargie par voie inguinale.

L'abord inguinal est impératif pour respecter le drainage lymphatique, et permettre la ligature du cordon à l'orifice inguinal interne (qui sera la limite inférieure du curage rétro-péritonéal s'il est nécessaire).

L'orchidectomie correspond généralement à la première étape de la prise en charge thérapeutique des TG du testicule. Dans certains cas (volume métastatique important ou symptomatique), une chimiothérapie première peut être nécessaire, et l'orchidectomie sera réalisée dans un deuxième temps.

### **2.3.2 Chirurgie des masses résiduelles**

Pour les TG métastatiques, 3 à 4 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, une réévaluation biologique et d'imagerie par scanner thoraco-abdomino-pelvien est nécessaire pour repérer d'éventuelles masses résiduelles. L'imagerie doit être interprétée selon les critères RECIST 1.1 (cf. infra pour les critères justifiant une chirurgie des masses résiduelles) [31].

La chirurgie des masses résiduelles ne consiste pas uniquement en l'exérèse des masses macroscopiquement visibles, mais en une chirurgie régionale [32]. Elle doit être réalisée lorsque la maladie est stabilisée, et une augmentation des marqueurs doit faire privilégier une chimiothérapie. Dans 13,5% des cas, des gestes combinés à ce curage sont nécessaires (sacrifices d'organes de voisinage, chirurgie vasculaire ou osseuse) [33–35].

L'analyse des masses résiduelles en histologie retrouve [36] :

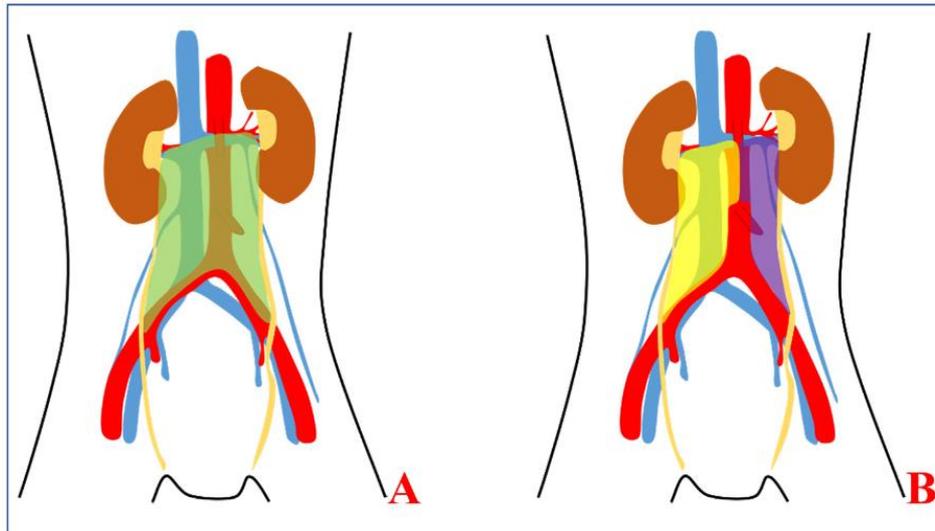
- Pour les TGS, jusqu'à 30% de tissu tumoral viable (les patients étant sélectionnés par TEP-18FDG)
- Pour les TGNS, du tératome dans 40% des cas, un autre contingent tumoral actif dans 10% des cas, et de la nécrose dans 50% des cas

Ce curage peut être à l'origine de plusieurs risques et complications : risques opératoires (anesthésie, geste chirurgical), hémorragies et hématomes, plaie de l'uretère ou digestive, ascite chyleuse, lymphocèle, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, anorexie prolongée, éventration, éjaculation rétrograde, ...

Le territoire standard de ce curage est bilatéral Figure 5 (Figure 5A) [9] avec une dissection complète jusqu'au ligament vertébral antérieur, une ligature des vaisseaux lombaires, et une résection totale du cordon spermatique pour limiter le risque de récurrence [37]. La préservation nerveuse est réalisée lorsqu'elle est possible.

Un territoire modifié Figure 5 (Figure 5B) [9] a été proposé afin de réduire la morbidité éjaculatoire du curage, et vise à préserver unilatéralement les fibres sympathiques post ganglionnaires lombaires. Elle ne peut être proposée qu'à des patients sélectionnés (masse initiale  $\leq 5$ cm, homolatérale à la tumeur primitive, absence de masse inter-aortico-cave) [38]. Le risque d'éjaculation rétrograde n'est cependant pas nul.

La chirurgie robot-assistée par voie laparoscopique des masses résiduelles a fait l'objet de publications récentes pour des cas sélectionnés [39]. Ces techniques doivent cependant être réservées aux centres experts du fait des difficultés techniques éventuelles et de l'absence de données à long terme.



**Figure 5 – Territoire de curage bilatéral complet (A) et modifiés (B) unilatéral droit (jaune) et gauche (violet) [9]**

Pour les TGS métastatiques, la régression en taille des masses résiduelles étant retardée, une nouvelle évaluation biologique et par scanner TAP est parfois utile à 3 mois pour évaluer la régression des cibles.

En cas de masse résiduelle < 3 cm, il n'est quasiment jamais retrouvé de tumeur viable, et une surveillance est alors recommandée. En cas de masse résiduelle  $\geq$  3 cm, une TEP-18FDG réalisée à 6 semaines de la dernière chimiothérapie permet de poser l'indication chirurgicale en cas d'hypermétabolisme des cibles [40]. La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, et AUC, de cette TEP-18FDG sont respectivement de 78%, 86%, 58%, 84% et 0,9 [41].

Pour les TGNS métastatiques, toute masse résiduelle mesurant plus d'1 cm de petit axe doit faire l'objet d'une résection chirurgicale. Contrairement aux TGS, l'utilisation du TEP-18FDG pour sélectionner les TGNS avec masse résiduelle à opérer n'est pas pertinente du fait des faux négatifs du tératome [42]. L'absence de sélection de ces patients conduit à une résection systématique des masses résiduelles > 1 cm de petit axe, malgré des résultats histologiques a posteriori retrouvant de la nécrose dans 50% des cas.

Plusieurs études ont tenté de déterminer des facteurs prédictifs (ou combinaison de facteurs prédictifs) de la nature des masses résiduelles, avec notamment : le dosage des marqueurs tumoraux pré et post chimiothérapie, la présence initiale de tératome, la taille de la masse résiduelle, la régression des masses pendant la chimiothérapie,... [43–46].

Deux modèles prédictifs se sont montrés particulièrement intéressants pour prédire l'histologie des masses résiduelles :

- Le modèle de Vergouwe, établi à partir de 6 facteurs prédictifs (histologie du primitif, taux sériques d'AFP avant chimiothérapie, HCG, LDH, taille des masses résiduelles mesurée par TDM, et variation de taille des masses), permet de distinguer la nature des masses résiduelles (nécrose/fibrose vs tératome/tumeur viable) avec une concordance statistique de plus de 0,80 dans les cohortes de validation (à l'exception d'un seul centre de validation) [47].
- Le modèle de Leão (Princess Margaret model), établi à partir de 4 facteurs prédictifs (présence de tératome dans l'orchidectomie, AFP pré-chimiothérapie, taille des masses avant chimiothérapie, et variation de taille des masses pendant la chimiothérapie), permet de prédire une histologie bénigne des masses résiduelles avec une concordance statistique de 0,88 et 0,80 dans les cohortes de validation [48].

Cependant, la capacité de ces 2 modèles à identifier la nature bénigne ou maligne des masses résiduelles n'est pas suffisante pour sélectionner en toute sécurité les patients nécessitant une chirurgie [49].

Plus récemment, l'intérêt du dosage des miARN après chimiothérapie pour déterminer la persistance de tumeur viable dans les masses résiduelles a été analysé. Dans une étude, le dosage du miR-371a-3p post-chimiothérapie a démontré la capacité discriminante la plus élevée pour identifier les tumeurs viables dans les masses résiduelles (AUC 0,874, IC à 95% 0,774-0,974,  $p < 0,0001$ ) ; avec un seuil de taille de masses résiduelles  $\leq 3$  cm, le miR-371a-3p a stratifié correctement tous les patients atteints de TGNS rétro-péritonéales viables résiduelles avec une sensibilité de 100% ( $p = 0,02$ ) [50].

## 3 Radiomique

### 3.1 Définition

La radiomique (Radiomics) est un domaine de recherche émergent qui vise à trouver des associations entre les informations qualitatives et quantitatives extraites de l'imagerie standard et les données clinico-biologiques, pour obtenir des informations prédictives et/ou pronostiques facilitant la prise de décisions médicales [51–53]. Le concept sous-jacent est que les images morphologiques et fonctionnelles contiennent des informations qualitatives et quantitatives, qui peuvent refléter la physiopathologie sous-jacente d'un tissu. Les analyses radiomiques peuvent être réalisées dans les régions tumorales primitives, les lésions métastatiques, ainsi que dans les tissus normaux.

Différents types de caractéristiques peuvent être dérivés des images radiologiques. Les caractéristiques qualitatives sont couramment utilisées en radiologie pour décrire les lésions avec une sémantique déterminée. Les caractéristiques quantitatives, extraites des images par des logiciels, présentent différents niveaux de complexité et expriment des propriétés différentes [53] :

- Forme de la lésion et histogramme d'intensité du voxel
- Disposition spatiale des valeurs d'intensité au niveau du voxel (texture)

La définition et l'utilisation des caractéristiques quantitatives n'est pas récente, de même que l'utilisation de filtres et les transformations mathématiques pour traiter les signaux.

La principale innovation de la radiomique tient à l'utilisation simultanée d'un grand nombre de paramètres extraits d'une seule lésion, traités mathématiquement avec des méthodes statistiques avancées, pour déterminer une combinaison de paramètres correspondant à des propriétés tissulaires particulières. La détermination de ces propriétés tissulaires peut ensuite être utilisée pour le diagnostic, le pronostic, ou le choix d'un traitement chez un patient donné. Le processus radiomique peut être divisé en étapes distinctes : acquisition et reconstruction d'images, segmentation d'images, extraction et qualification de fonctionnalités, analyse et construction de modèles [53].

Le domaine de la radiomique connaît depuis quelques années une croissance rapide, et les études radiomiques se multiplient. Cependant, cette discipline nouvelle pâtit d'un manque de reproductibilité et de critères d'évaluation rigoureux, à la fois de l'intégrité scientifique et de la pertinence clinique, indispensables pour pouvoir se développer. Plusieurs études ont déjà souligné la nécessité d'harmonisation des méthodes d'acquisition, de reconstruction, et de segmentation des images [53,54].

Certaines organisations internationales cherchent à normaliser l'extraction des biomarqueurs d'images à partir de l'imagerie acquise dans le but d'une analyse quantitative d'images à haut débit (radiomique). Ainsi, l'initiative de normalisation des biomarqueurs d'images (IBSI), par exemple, est une collaboration internationale qui propose une nomenclature et des définitions normalisées dans le domaine de la radiomique, un flux normalisé de traitement général des images, des outils pour vérifier la validité des logiciels de radiomique, et des lignes directrices pour les études radiomiques [55].

### **3.2 Quelques exemples d'études concernant la radiomique**

L'application de la radiomique en oncologie a déjà fait l'objet de nombreuses études.

Dans le cancer colorectal, l'association entre des caractéristiques de textures (entropie, uniformité, coefficient d'aplatissement, asymétrie et écart-type de l'histogramme de distribution des pixels) de la tumeur primitive – dérivées d'images scanographiques sans filtration et avec des valeurs de filtre correspondant à des textures fines, moyennes et grossières – et la survie globale à 5 ans a été étudiée. Il en ressort que les caractéristiques de texture fine sont associées à un taux de survie globale à 5 ans plus faible, suggérant l'utilisation potentielle de ces caractéristiques comme biomarqueurs de la survie à 5 ans dans les cancers colorectaux [56]. D'autres études ont aussi évalué les possibilités d'association de la radiomique à des facteurs cliniques ou radiologiques pour l'élaboration de scores prédictifs. Un nomogramme radiomique comprenant la signature radiomique, le statut ganglionnaire scanographique, et les facteurs de risque cliniques, a ainsi été mis au point pour la prédiction préopératoire des métastases ganglionnaires dans les cancers colorectaux, avec des résultats intéressants [57]. Un modèle pronostic associant un score radiomique (à partir du TDM initial) et des facteurs cliniques a également été évalué dans la prédiction du downstaging après radio-chimiothérapie chez des patients

atteints de cancer rectal localement avancé ; dans l'idée de pouvoir personnaliser la prise en charge néoadjuvante [58].

Dans le cancer du poumon, la radiomique a été évaluée pour différencier avec précision les ganglions médiastinaux malins et bénins – ce statut ganglionnaire ayant un impact majeur sur la prise en charge et le pronostic. Une étude a ainsi montré qu'une combinaison de caractéristiques de texture et de forme issues des images scannographiques pouvait identifier des ganglions médiastinaux malins avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 80% (AUC = 0,87,  $p < 0,0001$ ) [59]. Dans une autre étude, l'application d'un filtre pour la mise en évidence de textures fines à grossières, suivie de la quantification de l'intensité de niveau de gris moyenne du volume entier des ganglions lymphatiques, permettait de distinguer les ganglions bénins et malins avec une sensibilité de 53% et une spécificité de 97% dans la population test, avec une AUC = 0,83 ( $p = 0,0001$ ) [60].

La radiomique a également montré des résultats intéressants pour prédire la présence de métastases ganglionnaires préopératoire chez les patients atteints de carcinome épidermoïde œsophagien résécable [61], ou dans les cancers de vessie [62].

L'utilisation de la radiomique pour la prise de décision en médecine ne se limite pas au domaine oncologique. Ainsi, son intérêt est aussi étudié dans d'autres spécialités, comme la cardiologie (diagnostic d'infarctus du myocarde subaigu/chronique, diagnostic de myocardite) [63,64].

### **3.3 Utilisation dans l'analyse des masses résiduelles post chimiothérapie des TGNS**

L'étude de Jérémie Lewin, présentée à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en juin 2017, présente un espoir d'utilisation de la radiomique dans les TGNS du testicule pour identifier les patients avec un risque élevé de fibrose dans les masses résiduelles, permettant ainsi d'éviter la résection de ces masses. Dans cette étude, 77 patients (inclus de 1995 à 2014) avec 102 ROI (regions of interest) ont été analysés. La capacité discriminante de la radiomique pour identifier tumeurs viables/téatome versus fibrose/nécrose était de  $72 \pm 2,2\%$  (AUC =  $0,74 \pm 0,028$ ), la sensibilité était de  $56,2 \pm 15,0\%$ , et la spécificité de  $81,9 \pm 9,0\%$  ( $p = 0,001$ ). Tandis que l'algorithme de prédiction utilisant uniquement des variables cliniques (présence de téatome sur la pièce d'orchidectomie, marqueurs tumoraux pré-chimiothérapie, taille de masse

résiduelle, pourcentage de régression de masse après chimiothérapie) présentait une AUC de 0,76. L'ajout des variables cliniques ne permettait pas d'améliorer le pouvoir discriminant de la signature radiomique pour l'ensemble des patients ; l'AUC n'était améliorée (0,80) que pour les patients ayant une masse résiduelle de < 2 cm en axial [65].

Plus récemment, l'étude de Bettina Baessler et Tim Nesler, publiée dans l'European Society of Radiology en décembre 2019, montre des résultats encore plus encourageants. Dans cette étude, 88 patients (inclus de 2008 à 2017) et 204 ganglions ont été analysés. Ces 204 ganglions ont été segmentés, et 97 caractéristiques radiomiques en ont été extraites.

Après réduction progressive du nombre de paramètres, le modèle développé par Machine Learning sur un échantillon d'apprentissage permettait une bonne prédiction dans l'échantillon de validation avec une capacité discriminante de 0,81 : classification erronée de 8 des 36 ganglions bénins comme malins et 4 des 25 ganglions malins comme bénins (sensibilité 88%, spécificité 72%, valeur prédictive négative 88%). Par analogie avec le critère de taille habituellement utilisé pour l'indication de chirurgie des masses résiduelles (> 1 cm de petit axe), un modèle clinique contenant uniquement le volume des ganglions a donné une capacité discriminante de 0,68 avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 68% [66]. Le modèle élaboré à partir des caractéristiques radiomiques semble donc plus pertinent. Cependant, ces résultats restent insuffisants pour conduire à un changement des pratiques, et nécessiteraient une évaluation dans des essais prospectifs de grande ampleur. La combinaison de cette approche radiomique à des marqueurs cliniques semble être une piste pour améliorer sa capacité discriminante.

## 4 Objectif de l'étude

Notre étude s'intéresse à l'élaboration d'un score radiomique permettant de déterminer la nature bénigne ou maligne des masses résiduelles rétropéritonéales après chimiothérapie dans les TGNS.

En effet, contrairement au TGS, la sélection par TEP scanner des patients nécessitant une chirurgie des masses résiduelles n'est pas efficace pour les TGNS du fait de l'absence d'hypermétabolisme des tératomes. Cette absence de sélection des patients conduit à la réalisation d'une résection chirurgicale chez tout patient présentant une masse résiduelle de > 1 cm de petit axe après chimiothérapie, malgré l'existence d'une nécrose/fibrose dans 50% des cas. Ainsi, une intervention lourde, avec des risques de complications et d'effets indésirables non négligeables, pourrait être évitée chez environ la moitié des patients.

L'utilisation de facteurs prédictifs cliniques et biologiques a fait l'objet de nombreuses études afin de déterminer un score permettant de sélectionner les patients ayant réellement des tumeurs viables dans les masses résiduelles, et ainsi éviter les sur-traitements. Cependant, aucune n'a montré de résultats suffisamment fiables pour éviter la chirurgie en toute sécurité.

L'émergence de la radiomique en oncologie, et notamment pour distinguer la nature bénigne ou maligne des ganglions résiduels correspond à un nouvel espoir pour distinguer les patients nécessitant réellement une résection chirurgicale après chimiothérapie dans les TGNS. Les premières études sur ce sujet ont d'ailleurs montré des résultats prometteurs.

Dans notre étude, à partir des données extraites des scanners post chimiothérapie réalisés chez des patients porteurs d'une TNGS avec présence de masses résiduelles supra-centimétriques et traités par lymphadénectomie rétropéritonéale, un score radiomique sera construit sur un échantillon d'apprentissage afin de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes. Nous évaluerons ensuite les performances de ce score dans un échantillon de validation indépendant. Enfin, nous comparerons les modèles en cas d'ajout des facteurs clinico-biologiques déjà décrits dans la littérature [47].

# Article en Anglais

## Introduction

### 1 Abstract

#### 1.1 Background

After chemotherapy, all patients with non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) with residual masses larger than 1 cm on computed tomography (CT) undergo surgery but in approximately 50% of cases, these masses consist only of necrosis/fibrosis. Thus, we aimed to develop a radiomic score to predict the benign/malignant character of residual masses to avoid surgical overtreatment.

#### 1.2 Methods

All consecutive patients were retrospectively identified from a unicentric database of patients with TGNS who underwent surgery for residual masses between September 2007 and October 2019. Residual masses were delineated on post-chemotherapy contrast-enhanced CT and tumor textures were obtained using the free software LifeX. Based on the selected model and penalized logistic regression in a training set, a radiomics score was constructed as a linear combination of selected features. It was then calculated and evaluated using a validation sample alone and with clinical factors.

#### 1.3 Results

Of the 283 patients identified, 76 were included in the study, with 149 residual masses (n=97, 65% malignant). After the analysis of the correlations, we reduced the number of texture variables from 105 to 32. In the training set (n=99 residual masses), the best model (ELASTIC-NET method) reduced the remaining texture features to eight to calculate a radiomic score for each mass. In the test set, area under the curve (AUC), sensibility and positive predictive value of this model were respectively estimated to be 0.82 (95% CI, 0.69-0.96), 90.6% (75.0-98.0) and 80.6% (64.0-91.8). Due to missing

data, the analysis of the addition of the clinical factors was limited to a few variables, and the AUC of the model was not improved (0.83, 95%CI 0.70-0.96,  $p=0.13$ ).

## 1.4 Conclusions

Our radiomics score may help in the prediction of the benign or malignant nature of residual post-chemotherapy masses in TGNS before surgery, and thus limit overtreatment. However, these results are insufficient to predict malignant lesions clinically. Further studies will be needed to validate the use of our radiomic score for this indication, with the addition of clinico-biological factors.

## 2 Keywords

Non-seminomatous germ cell tumor ; surgery ; residual lesions ; radiomics ; score ; prediction

## 3 Introduction

Testicular cancer is the most common malignancy among men aged between 20-35 years [2]. Malignant tumors of the testis are found in 98% of germ cell tumors (GCT) and can be divided into two groups: pure seminomatous germ cell tumors (PSGCT), which is more common, and non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) in 45% of cases. Non-seminomatous germ line tumors consist of embryonal carcinoma, teratoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma, and seminoma [3]. At the time of diagnosis, approximately 60-70% of patients have stage I disease (localized disease), and 30-40% of patients are diagnosed with metastatic disease. According to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) risk classification, patients with metastatic disease are treated with three or four cycles of platin-based polychemotherapy protocols (15), eventually followed by residual tumor resection according to the size and an objective response after chemotherapy.

Residual lesion should be evaluated using thoracoabdominopelvic computed tomography (TAP-CT). For NSGCT, any residual mass greater than 1 cm in the minor axis on post-chemotherapy re-evaluation computed tomography (CT) should be surgically removed [9]. Indeed, unlike PSGCT, the use of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18-FDG-PET) to select NSGCT with residual mass for

surgery is not relevant because of false-negative teratomas [42], the only selection criterion is therefore the size criterion on the scanner. Histological analysis of these residual masses revealed 50% necrosis/fibrosis, 40% teratomas, and 10% active cancer cells [36].

Residual tumor resection does not solely consist of tumor removal but also regional surgery [32], with combined procedures in 13.5% of cases with inherent risks (vascular, bone, and visceral surgery) [33–35].

Several studies have attempted to determine predictive factors to classify residual masses, including pre- and post-chemotherapy tumor marker assays, initial presence of teratoma, residual mass size, and regression of masses during chemotherapy [43–46]. Two predictive models have shown potential in predicting the histology of residual masses. Vergouwe's model, based on six predictive factors (histology of the primary tumor, serum alpha-fetoprotein (AFP) levels before chemotherapy, human chorionic gonadotrophin (HCG), lactate dehydrogenase (LDH), residual mass size measured by CT, and variation in mass size) [47]. Leão's model (Princess Margaret model), based on four predictive factors (presence of teratoma in the orchidectomy, pre-chemotherapy AFP, size of masses before chemotherapy, and variation in mass size during chemotherapy) [48]. However, the accuracy of both models for discriminating non-malignant/malignant residual lesions is not sufficient to safely select patients for resection and thus prevent overtreatment.[49].

Recently, a field of research known as radiomics has been developed. It involves identifying associations between qualitative and quantitative information extracted from standard imaging to identify predictive and/or prognostic information/factors to facilitate medical decision-making [51–53]. This analysis of different radiomic parameters, generally grouped in a predictive or prognostic algorithm, aims to improve the purely visual analysis performed by radiologists.

Several studies have suggested the predictive and/or prognostic value of radiomics (sometimes coupled with clinical data) in oncology, particularly on lymph node status in colorectal, lung, esophageal, and bladder cancers [57,59–62].

Radiomics in residual masses after chemotherapy in NSGCT, , possibly coupled with clinicopathological data, has been studied with promising results [65,66]. However, these models remain poorly described or consist of machine-learning methods that

limit their use in daily practice and the performance of these methods has remained insufficient to change practices.

The present study aimed to develop and validate a predictive model including a radiomics score based on post-chemotherapy contrast-enhanced CT texture analysis for the histopathological presence of malignant versus benign residual retroperitoneal masses in patients with NSGCT.

## **4 Material and methods**

### **4.1 Patients**

In this retrospective monocentric study, all consecutive patients with histologically proven NSGCT, between September 2007 and October 2019 at the Oscar Lambret Center were eligible for this study. Inclusion criteria were a primary testicular location and retroperitoneal lymph node involvement, patients who received platinum-based chemotherapy, and patients who underwent retroperitoneal lymphadenectomy. Participants were identified from a hospital database of patients with GCT who underwent surgery for residual masses after chemotherapy. Exclusion criteria were patients for whom the pathological results of orchidectomy were not available, those with a primary extra-testicular location, and those who had not received platinum-based chemotherapy were not eligible for participation in this study. Additionally, patients with post-chemotherapy injected CT scans unavailable or deemed to be of poor quality for defining residual masses and those who refused to participate in the study were also excluded.

Clinical, scanographic, and anatomopathological data were retrospectively extracted from hospital medical records. Data were collected for each patient and residual mass.

This study was conducted in compliance with the “reference methodology” (MR004) adopted by the French Data Protection Authority (Commission nationale de l'informatique et des libertés; CNIL), and patients did not object to the use of their clinical data for research purposes. All data were anonymized. No written consent was needed for this study, according to French regulations.

## 4.2 Texture analysis

Tumor texture analysis was performed on contrast-enhanced CT images acquired during the portal phase. After loading the DICOM (digital imaging and communications in medicine) anonymized files, each retroperitoneal residual mass with an available histopathological correlation was delineated in 3D using LifeX [www.lifexsoft.org](http://www.lifexsoft.org), a free software for calculating radiomic features in multimodal imaging. Trained radiologists reviewed and corrected all delineations. Residual masses were labelled as either “benign” (necrosis or fibrosis) or “malignant” (viable tumor or teratoma) on histopathology. Residual masses with inconclusive correlations between CT imaging and histopathology were excluded from further analysis.

Before feature extraction, all images underwent standardized preprocessing as follows: spatial resampling to  $2 \times 2 \times 2$  mm ; intensity discretization to a bin width of 10 ; and absolute intensity rescaling by using a scale from -1000 to 3000 [54].

## 4.3 Statistical analysis

We modelled the risk of residual malignant lesions using logistic regression, with the explanatory variables as continuous variables leading to the construction of a score. It was not possible to calculate the number of patients required for this type of modelling, given the unknown parameters studied and the modelling chosen (penalization by ELASTIC-NET or another approach). However, we could ensure a certain power by considering a simplified approach consisting of reducing our model to the analysis of the association between the risk of residual malignant lesions and a binarized factor: high versus low score. Overall, the expected proportion of benign lesions is 50%. For a binary factor (R+/R-) equally distributed in the population ( $p_{R+}=p_{R-}=50\%$ ), a total of 110 lesions were necessary to ensure a power of 90% if this factor was associated with an OR of 5.4, such that the probability of a benign lesion was 70% if R- and 30% if R+ (or the reverse). The test was performed at the two-sided 0.001% threshold, to account for the multiplicity of the tests. Assuming that a patient would have an average lesion size of 1.5, 74 patients were required in the training sample to analyze 110 lesions. The validation sample had to include 65 lesions. Therefore, 110 patients were required to ensure the analysis of 165 residual masses. Assuming an annual recruitment of approximately 15 patients at the Oscar Lambret Center, the analysis of

patients over a period of 7.5 years (2013-2020) should allow for this number of patients to be reached.

The classical methods of descriptive statistics between the two groups (“benign” and “malignant”) were used. The residual masses were separated into two samples: a training sample (2/3) named “train” and a validation sample (1/3) named “test”. A predictive model to characterize the malignant or benign nature of the residual masses was developed on the training sample and then tested on the test sample.

Considering high-dimensional data, we first kept the relevant variables (removing extraction-specific features alone, those with more than 50% missing data, those identical for all lesions, and those not conforming to feature definitions described by the Imaging Biomarker Standardization Initiative (IBSI) [55]). Then, to make the distribution of feature values comparable and of the same order, the variables were centered and reduced. Second, the correlations between the remaining variables were analyzed. The Spearman correlation coefficient was calculated for each feature in each pair. After ordering the coefficients in descending order, for each coefficient, if the correlation was greater than strictly 0.9 (or  $< -0.9$ ), 2 Wilcoxon Mann Whitney tests were performed to test the difference in distribution of each feature according to the group: « benign » vs. « malignant » lesion. The feature obtaining the test with the lowest p-value was retained in the analysis. Finally, the selection of radiomic features associated with the malignant character of the histology of the residual masses was performed using penalized logistic regression in the training set [67]. We searched for the best penalized regression between ELASTIC-NET (with  $\alpha = 0.5$ ) and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO ;  $\alpha = 1$ ) methods. A five-fold cross-validation provided the alpha value and minimum value of the tuning parameter lambda for these methods and maximized the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve (ROC). Based on the selected model, a radiomics score was calculated as a linear combination of the selected features, weighted by their regression coefficients.

The performance of the final model built on the training data set. AUC, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values with their 95% confidence intervals (CI) was then evaluated on the test dataset through the ROC curve.

The impact of adding clinico-biological factors to the radiomics score on discriminative power was also analyzed within the limits of the available data by comparing the AUC of the two models [68].

The main analysis was performed by residual mass.

Stata v17.0 software (StataCorp. 2009. Stata statistical software: Release 11. College Station, TX, StataCorp LP) was used for the analyses. Unless otherwise mentioned, the reported statistical significance levels were all two-sided, with the statistical significance set at 0.05.

## 5 Results

### 5.1 Patient characteristics

Of 283 patients with GCT who underwent surgery for residual masses, 76 were finally included in the study Figure 6.

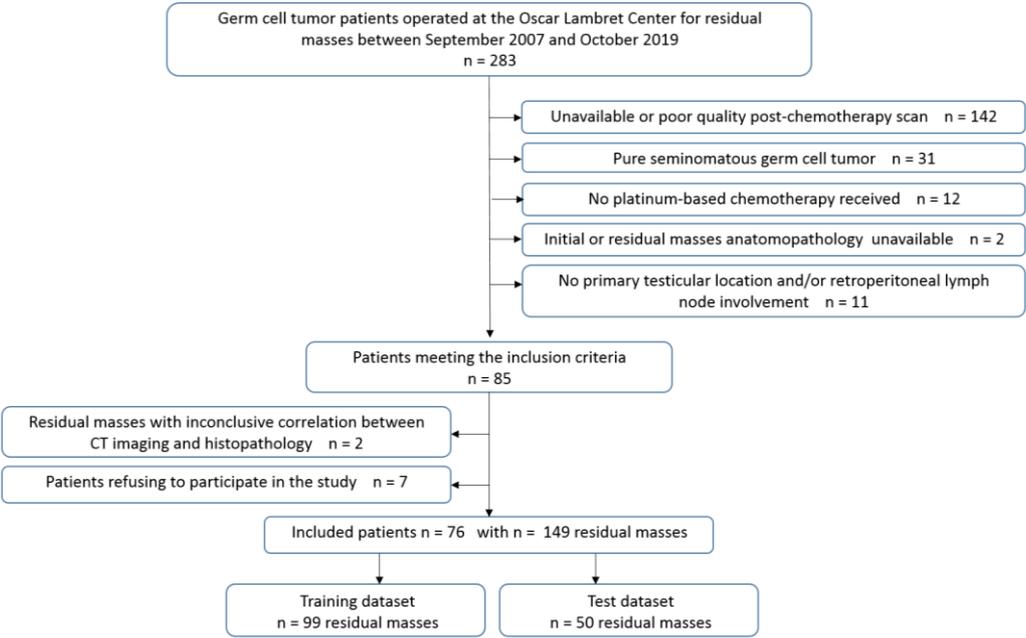


Figure 6 – The flowchart of patients included in the study

The patient and tumor characteristics are presented in Table 1. The median age of the patients was 28 years (range, 17-46) years. The initial anatomopathology of

orchidectomy described teratomas in 28.9% of the patients. All patients received cisplatin-etoposide-bleomycin (PEB) and at least three cycles of chemotherapy. Some patients (n = 7, 9.2%) received second-line chemotherapy with vinblastine-ifosfamide-cisplatin (VeIP) (n = 5) or participated in a clinical trial (n=2). CT was done at a median time of 4.5 (range, 0.3-364.9) weeks after chemotherapy, and lymphadenectomy was performed at a median time of 6.7 (range, 0.0-39.9) weeks after the CT-scan. Most patients presented with one residual mass (n=45, 59.2%) or two to five (n=28, 36.8%). The presence of a teratoma at diagnosis was significantly associated with the risk of a malignant residual mass (p = 0.02).

| Characteristics   | Absence of persistent malignant lesion (N=29) |               | Presence of at least one persistent malignant lesion (N=47) |                | Total (N=76) |               | p                    |
|---|---|---------------|---|----------------|--------------|---------------|----------------------|
| <b>Age at diagnosis</b>   |   |               |   |                |              |               | 0.051 <sup>(1)</sup> |
| Median - (Range)  | 26.0  | (17.0 ; 45.0) | 31.0  | (17.0 ; 46.0)  | 28.0         | (17.0 ; 46.0) |                      |
| Mean - SD   | 27.3  | 7.0           | 30.1  | 7.4            | 29.1         | 7.4           |                      |
| <b>Initial anatomopathology of the tumor</b>                                    |   |               |   |                |              |               | 0.02 <sup>(2)</sup>  |
| <b>Presence of teratoma</b>   | 4   | 13.8%         | 18  | 38.3%          | 22           | 28.9%         |                      |
| <i>Predominantly teratoma</i>   | 2   | 6.9%          | 8   | 17.0%          | 10           | 13.2%         |                      |
| <i>Mixed with teratoma</i>  | 2   | 6.9%          | 10  | 21.3%          | 12           | 15.8%         |                      |
| <b>Absence of teratoma</b>  | 25  | 86.2%         | 29  | 61.7%          | 54           | 71.1%         |                      |
| <i>Predominantly embryonal carcinoma</i>  | 17  | 58.6%         | 25  | 53.2%          | 42           | 55.3%         |                      |
| <i>Choriocarcinoma</i>  | 1   | 3.4%          | 0   |                | 1            | 1.3%          |                      |
| <i>Predominantly vitelline tumor</i>  | 2   | 6.9%          | 1   | 2.1%           | 3            | 3.9%          |                      |
| <i>Predominant seminoma</i>   | 3   | 10.3%         | 0   |                | 3            | 3.9%          |                      |
| <i>Burn-out tumor</i>   | 0   |               | 2   | 4.3%           | 2            | 2.6%          |                      |
| <i>Mixed without teratoma</i>   | 2   | 6.9%          | 1   | 2.1%           | 3            | 3.9%          |                      |
| <b>Chemotherapy</b>   |   |               |   |                |              |               |                      |
| ≥ 3 cycles of platinum-based chemotherapy                                       | 29  | 100%          | 47  | 100%           | 76           | 100%          |                      |
| <b>Time from end of chemotherapy to postchemotherapy scan (in weeks) (MD=8)</b> | N=24  |               | N=44  |                | N=68         |               | 0.95 <sup>(1)</sup>  |
| Median - (Range)  | 4.6   | (1.3 ; 18.4)  | 4.4   | (0.3 ; 364.9*) | 4.5          | (0.3 ; 364.9) |                      |
| Mean - SD   | 5.6   | 3.8           | 14.5  | 54.6           | 11.4         | 44.0          |                      |
| <b>Time from post-chemotherapy scan to surgery (in weeks)</b>                   |   |               |   |                |              |               | 0.72 <sup>(2)</sup>  |
| Median - (Range)  | 6.9   | (0.7 ; 27.9)  | 6.7   | (0.0 ; 39.9)   | 6.7          | (0.0 ; 39.9)  |                      |
| Mean - SD   | 7.2   | 5.5           | 7.9   | 6.5            | 7.6          | 6.1           |                      |
| <b>Number of persistent lesions</b>   |   |               |   |                |              |               | 0.80 <sup>(3)</sup>  |
| 1   | 19  | 65.5%         | 26  | 55.3%          | 45           | 59.2%         |                      |
| 2 à 5   | 9   | 31.0%         | 19  | 40.4%          | 28           | 36.8%         |                      |
| 6 à 10  | 1   | 3.4%          | 1   | 2.1%           | 2            | 2.6%          |                      |
| > 10  | 0   | 0.0%          | 1   | 2.1%           | 1            | 1.3%          |                      |

- (1) Wilcoxon Mann Whitney test  
(2) Chi square test  
(3) Fisher's exact test

MD = Missing Data  
\* Patient lost from sight for several years

**Table 1 – Patient and tumor characteristics**

The overall sample (n=149 residual masses) was split between the training set, which included 99 residual masses (n = 65 malignant), and the test set, which included 50 residual masses (n = 32 malignant). Descriptions of these two sets are presented in Table 2, and the anatomopathological results of the residual masses are summarized in Table 3.

| Characteristics  | Test (N=58)        |       | Train (N=35)       |       | Total (N=93)       |       |
|--|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| <b>Age at diagnosis</b>  | N=58               |       | N=35               |       | N=93               |       |
| Median - (Range)   | 28.5 (17.0 ; 46.0) |       | 28.0 (17.0 ; 44.0) |       | 28.0 (17.0 ; 46.0) |       |
| Mean - SD  | 29.5               | 7.5   | 29.2               | 7.3   | 29.4               | 7.4   |
| <b>Initial anatomopathology of the tumor</b>                                     |                    |       |                    |       |                    |       |
| Presence of teratoma   | 19                 | 32.8% | 8                  | 22.9% | 27                 | 29.0% |
| Absence of teratoma  | 39                 | 67.2% | 27                 | 77.1% | 66                 | 71.0% |
| <b>Chemotherapy</b>  |                    |       |                    |       |                    |       |
| ≥ 3 cycles of platinum-based chemotherapy  | 58                 | 100%  | 35                 | 100%  | 93                 | 100%  |
| <b>Time from end of chemotherapy to post-chemotherapy scan (in weeks) (MD=9)</b> | N=54               |       | N=30               |       | N=84               |       |
| Median - (Range)   | 4.6 (0.3 ; 47.3)   |       | 4.7 (1.3 ; 364.9)  |       | 4.6 (0.3 ; 364.9)  |       |
| Mean - SD  | 6.3                | 7.6   | 18.1               | 65.8  | 10.5               | 39.7  |
| <b>Time from post-chemotherapy scan to surgery (in weeks)</b>                    | N=58               |       | N=35               |       | N=93               |       |
| Median - (Range)   | 6.7 (0.0 ; 27.9)   |       | 6.0 (1.0 ; 39.9)   |       | 6.7 (0.0 ; 39.9)   |       |
| Mean - SD  | 7.6                | 5.1   | 7.6                | 7.0   | 7.6                | 5.9   |
| <b>Number of persistent lesions</b>  |                    |       |                    |       |                    |       |
| 1  | 29                 | 50.0% | 16                 | 45.7% | 45                 | 48.4% |
| 2 à 5  | 26                 | 44.8% | 16                 | 45.7% | 42                 | 45.2% |
| 6 à 10   | 2                  | 3.4%  | 2                  | 5.7%  | 4                  | 4.3%  |
| > 10   | 1                  | 1.7%  | 1                  | 2.9%  | 2                  | 2.2%  |

MD = Missing Data

*Table 2 – Clinical data by train/test sample*

| Characteristics                            | Train (N=99) |       | Test (N=50) |       | Total (N=149) |       |
|--|--------------|-------|-------------|-------|---------------|-------|
| <b>Anatomopathology of residual masses</b> |              |       |             |       |               |       |
| Active tissue                              | 10           | 10.1% | 2           | 4.0%  | 12            | 8.1%  |
| Teratoma                                   | 55           | 55.6% | 30          | 60.0% | 85            | 57.0% |
| Necrosis/fibrosis                          | 34           | 34.3% | 18          | 36.0% | 52            | 34.9% |
| <b>Malignant lesion</b>                    |              |       |             |       |               |       |
| No   | 34           | 34.3% | 18          | 36.0% | 52            | 34.9% |
| Yes  | 65           | 65.7% | 32          | 64.0% | 97            | 65.1% |

*Table 3 – Anatomopathological characteristics of residual masses*

## 5.2 Radiomics feature selection and radiomics score building

A total of 178 radiomic features per lymph node were extracted. As previously described, only 105 radiomic features remained after removal.

Variable selection was then performed. The radiomic features are summarized in Figure 7. Based on these, we reduced the number of radiomic features to 32.

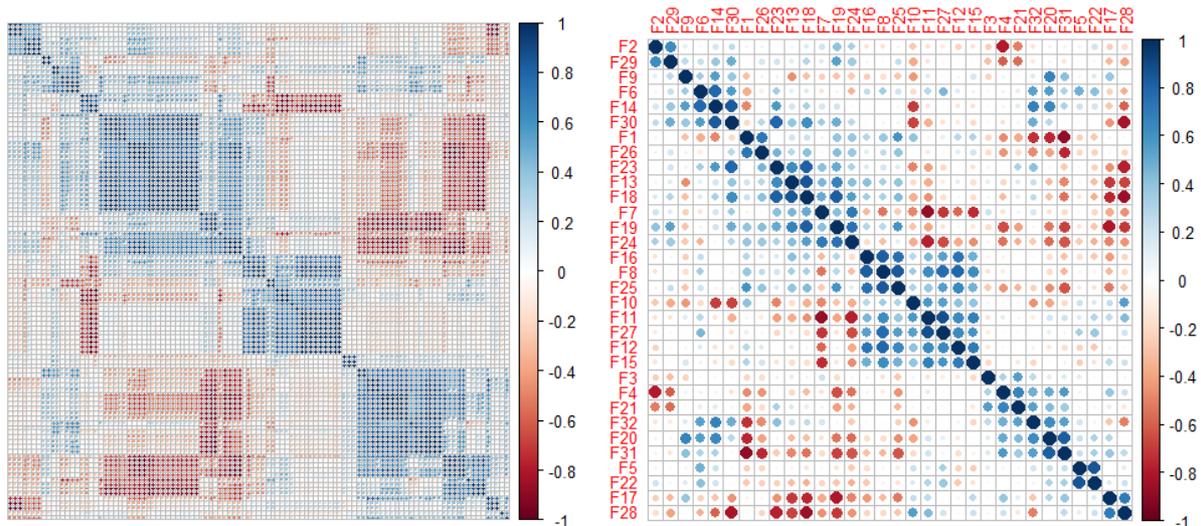


Figure 7 – Correlation matrix of the 105 radiomics features and of the 32 radiomics features associated

Finally, based on the training set, the best model (ELASTIC-NET with alpha = 0.5) reduced the 32 remaining texture features to a combination of eight factors. The formula for the resulting radiomics score was defined as follows:

The 8 variables kept in the model are :

- MORPHOLOGICAL\_SurfaceToVolumeRatio (IBSI:2PR5) noted  $X_1$
- INTENSITY-BASED\_QuartileCoefficientOfDispersion (IBSI:9S40) noted  $X_2$
- GLCM (Grey level co-occurrence matrix)\_JointMaximum (IBSI:GYBY) noted  $X_3$
- GLCM\_NormalisedInverseDifferenceMoment (IBSI:1QCO) noted  $X_4$
- GLCM\_Correlation (IBSI:NI2N) noted  $X_5$
- NGTDM (Neighbourhood grey tone difference matrix)\_Strength (IBSI:1X9X) noted  $X_6$
- GLSZM (grey level size zone matrix )\_ Normalized GreyLevelNonUniformity (IBSI:Y1RO) noted  $X_7$
- GLSZM\_ZoneSizeEntropy (IBSI:GU8N) noted  $X_8$

The equation of the model obtained is :  $P(\text{residual mass is malignant} | X = x) =$

$$\frac{e^{f(x)}}{1+e^{f(x)}}, \text{ with :}$$

$$- X = (X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8)$$

$$- f(X) = 0.7910568 - 0.4787364 \times X_1 + 0.0041544 \times X_2 - 0.0136558 \times X_3 + 0.2026077 \times X_4 + 0.1076146 \times X_5 - 0.0306858 \times X_6 - 0.0081377 \times X_7 + 0.4502361 \times X_8$$

### 5.3 Choice of probability threshold to maximize sensitivity

The probability threshold chosen to classify the predictions as benign/malignant (0,5621) was selected to maximize sensitivity and specificity, but favoring sensitivity. If the probability calculated by the model was greater than or equal to the threshold, the lesion was classified as malignant. A good performance was observed in the training set with an AUC of 85.6% (77.2-93.9%) but a misclassification of seven malignant residual masses as benign and 11 benign residual masses as malignant with the threshold chosen. The model performance is summarized in Table 4.

| Modèle final sélectionné  | AUC (95% CI)        | Sensibility (95% CI) | Specificity (95% CI) | PPV (95% CI)      | NPV (95% CI)      |
|---------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Base train (65 M vs 34 B) | 0.856 (0.772-0.939) | 89.2% (79.1-95.6)    | 67.6% (49.5-82.6)    | 84.1% (73.3-91.8) | 76.7% (57.7-90.1) |
| Base test (32 M vs 18 B)  | 0.823 (0.693-0.953) | 90.6%(75.0-98.0)     | 61.1% (35.7-82.7)    | 80.6% (64.0-91.8) | 78.6% (49.2-95.3) |

AUC = Area Under the ROC Curve ; CI = Confidence interval

*Table 4 – Performance of the final model with selected threshold (0.5621)*

Using the threshold that maximized the Youden index, the best compromise between sensitivity and specificity, we determined a sensitivity of 86.2% (75.3-93.5) and a specificity of 76.5% (58.8-89.3), with nine residual malignant masses classified as benign and 10 residual benign masses as malignant Table 5. In contrast, when using the threshold that maximized a weighted mean giving twice the weight to sensitivity

(0.5095), only five residual malignant masses were classified as benign and 12 residual benign masses as malignant Table 6.

| Modèle final sélectionné  | AUC (95% CI)        | Sensibility (95% CI) | Specificity (95% CI) | PPV (95% CI)      | NPV (95% CI)      |
|---------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Base train (65 M vs 34 B) | 0.856 (0.772-0.939) | 86.2% (75.3-93.5)    | 76.5% (58.8-89.3)    | 87.5% (76.8-94.4) | 74.3% (56.7-87.5) |
| Base test (32 M vs 18 B)  | 0.823 (0.693-0.953) | 84.4% (67.2-94.7)    | 66.7% (41.0-86.7)    | 81.8% (64.5-93.0) | 70.6% (44.0-89.7) |

AUC = Area Under the ROC Curve ; CI = Confidence interval

**Table 5 – Performance of the final model with threshold maximizing the Youden index (0.5966)**

| Modèle final sélectionné  | AUC (95% CI)        | Sensibility (95% CI) | Specificity (95% CI) | PPV (95% CI)      | NPV (95% CI)      |
|---------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Base train (65 M vs 34 B) | 0.856 (0.772-0.939) | 92.3% (83.0-97.5)    | 64.7% (46.5-80.3)    | 83.3% (72.7-91.1) | 81.5% (61.9-93.7) |
| Base test (32 M vs 18 B)  | 0.823 (0.693-0.953) | 93.8% (79.2-99.2)    | 44.4% (21.5-69.2)    | 75.0% (58.8-87.3) | 80.0% (44.4-97.5) |

AUC = Area Under the ROC Curve ; CI = Confidence interval

**Table 6 – Performance of the final model with threshold maximizing a weighted mean giving twice weight to sensitivity (0.5095)**

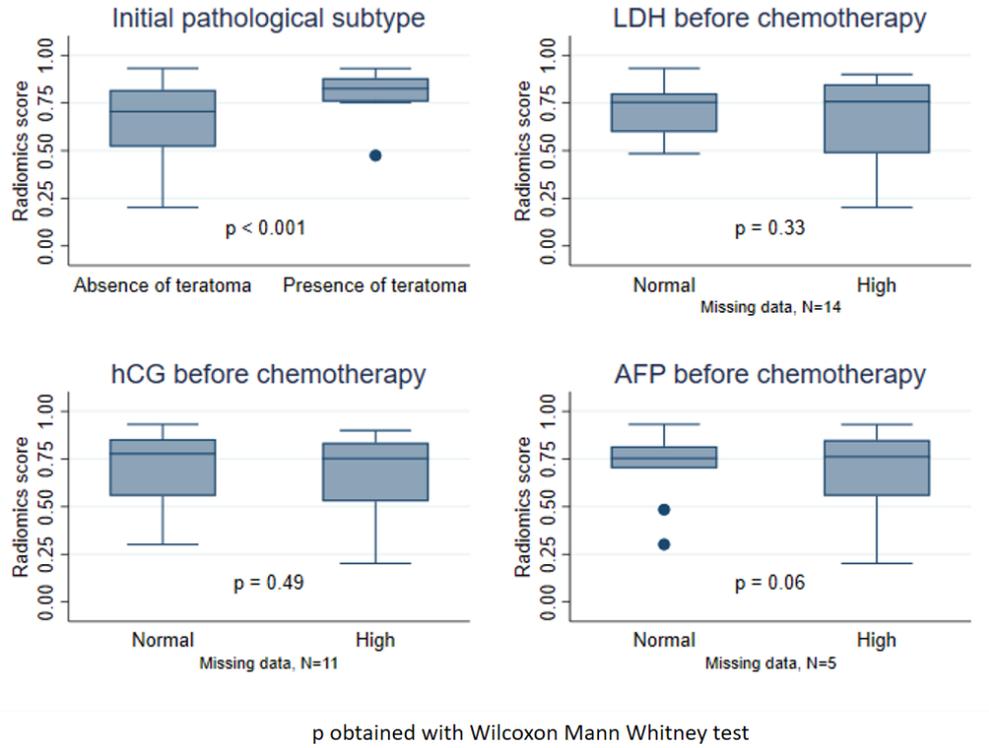
## 5.4 Validation of the radiomics-score on the test data set

The model was applied to an independent validation test sample containing 50 residual masses (18 benign and 32 malignant). The AUC in the validation dataset was good at 82.3% (69.3-95.3%). Using a threshold of 0.5621, we found a false-positive classification of seven benign residual masses and a false-negative classification of three malignant residual masses (Table 4). Using the threshold maximizing Youden index, we found false-positive classification of six benign residual masses and false-negative classification of five malignant residual masses (Table 5). When using a threshold that maximized a weighted mean giving twice weight to sensitivity, we found false-positive classification of 10 benign residual masses and false-negative classification of two malignant residual masses (Table 6).

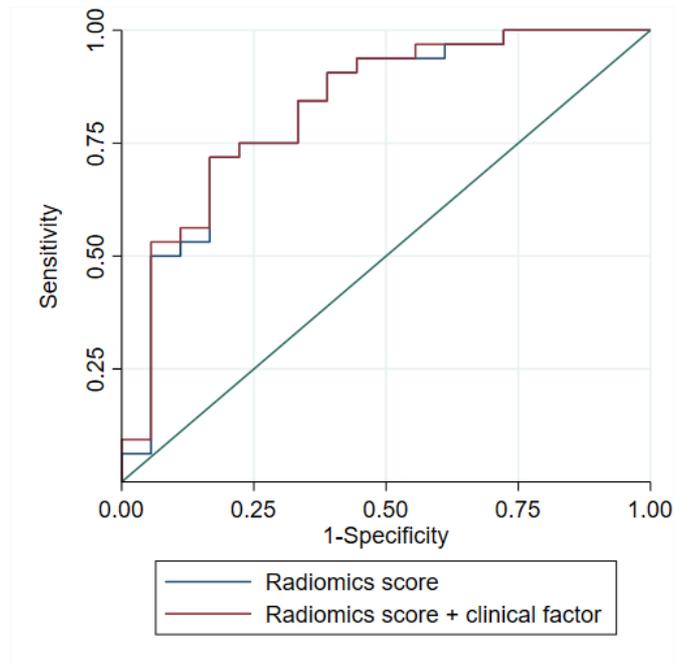
## 5.5 Evaluation of the value of adding clinical factors to the radiomics score

To improve our model, we included the clinico-biological variables validated in other studies [47]. Unfortunately the only available clinic-biological variable was the presence of teratoma in the orchidectomy as the other variables had too many missing

data Figure 8. However, this addition did not improve the performance of the test in the training sample and the AUC of the two models (with and without the addition of the clinical factor) on the test set were not significantly different ( $p=0.13$ , AUC equality test) Figure 9.



**Figure 8 – Boxplots of the radiomic score according to clinical factors on the test basis**



**Figure 9 – ROC curves of the two models on the test base**

| Characteristics                             | Absence of persistent malignant lesion (N=29) |        | Presence of at least one persistent malignant lesion (N=47) |        | Total (N=76) |        |
|---|---|--------|---|--------|--------------|--------|
|   |   |        |   |        |              |        |
| <b>LDH pre-chemotherapy (MD=22)</b>         |   |        |   |        |              |        |
| Normal                                      | 9   | 45.0%  | 14  | 41.2%  | 23           | 42.6%  |
| Elevated (> 250 UI/L)                       | 11  | 55.0%  | 20  | 58.8%  | 31           | 57.4%  |
| <b>LDH post-chemotherapy (MD=10)</b>        |   |        |   |        |              |        |
| Normal                                      | 18  | 69.2%  | 33  | 82.5%  | 51           | 77.3%  |
| Elevated                                    | 8   | 30.8%  | 7   | 17.5%  | 15           | 22.7%  |
| <b>HCG pre-chemotherapy (MD=17)</b>         |   |        |   |        |              |        |
| Normal                                      | 12  | 54.5%  | 15  | 40.5%  | 27           | 45.8%  |
| Elevated                                    | 10  | 45.5%  | 22  | 59.5%  | 32           | 54.2%  |
| <b>Type of HCG pre-chemotherapy (MD=22)</b> |   |        |   |        |              |        |
| Total HCG                                   | 8   | 40.0%  | 18  | 52.9%  | 26           | 48.1%  |
| Béta HCG                                    | 12  | 60.0%  | 16  | 47.1%  | 28           | 51.9%  |
| <b>HCG post-chemotherapy (MD=3)</b>         |   |        |   |        |              |        |
| Elevated                                    | 28  | 100.0% | 45  | 100.0% | 73           | 100.0% |
| <b>Type HCG post-chemotherapy (MD=23)</b>   |   |        |   |        |              |        |
| Total HCG                                   | 11  | 52.4%  | 18  | 56.3%  | 29           | 54.7%  |
| Béta HCG                                    | 10  | 47.6%  | 14  | 43.8%  | 24           | 45.3%  |
| <b>AFP pre-chemotherapy (MD=12)</b>         |   |        |   |        |              |        |
| Normal                                      | 10  | 43.5%  | 10  | 24.4%  | 20           | 31.3%  |
| Elevated                                    | 13  | 56.5%  | 31  | 75.6%  | 44           | 68.8%  |
| <b>AFP post-chemotherapy (MD=2)</b>         |   |        |   |        |              |        |
| Normal                                      | 27  | 96.4%  | 43  | 93.5%  | 70           | 94.6%  |
| Elevated                                    | 1   | 3.6%   | 3   | 6.5%   | 4            | 5.4%   |

MD = Missing data

*Table 7 – Description of pre- and post-chemotherapy biological data*

## 6 Discussion

The objective of our study was to establish a radiomics score from a training set to distinguish the benign or malignant nature of residual post-chemotherapy masses in NSGCT. and to evaluate its performance in a validation sample. it is the first study performed in France on radiomics in the classification of residual masses post chemotherapy in NSGCT and would limit the overtreatment of patients in whom only necrosis remains.

The radiomics score model developed in our study achieved a good performance with an AUC of 85.6% (0.772-0.939), sensitivity of 89.2% (79.1-95.6), and specificity of

67.6% (49.5-82.6) in the training sample, and AUC of 82.3% (0.693-0.953), sensitivity of 90.6% (75.0-98.0), and specificity of 61.1% (35.7-82.7) in the validation test sample.

The addition of the validated clinical variable available in our study (presence of teratoma during orchidectomy) did not improve the discriminative ability of our score ( $p=0.13$ ).

Our study has several strengths: the entirety of each mass has been delineated, which allows a global consideration of its texture, all delineations were reviewed by experienced radiologists and the discriminative capacity of the score was evaluated on a validation test sample.

The results of our study are similar to the two previous studies on the subject in terms of patient characteristics and discriminative capacity [65,66]. These results are also consistent with those of other studies evaluating the discriminative ability of radiomic scores for lymph node status in other cancers, such as lung, colon, and esophageal squamous cell carcinomas (between 76 and 84%) [57–61].

However, our study has some limitations. This was a retrospective study and , the required number of participants was not reached. However, we included 76 patients, for a total 149 of residual masses of 149 (about 2 lesions per patient), and 38% benign lesions. This proportion of benign lesions was lower than that reported in other studies. An additional bias may explain part of this difference, as patients operated on in a reference center are potentially at a higher risk than patients treated in other centers. A larger sample size would likely have improved the power of our radiomic score. In addition, harmonization of the data could have been achieved, but there is currently no consensus on these harmonization's. However, to generalize the results, we have standardized the preprocessing of the images[54] and only retained features that conformed with the definitions of IBSI features [55]. We chose to find a threshold that favors sensitivity while maintaining a high specificity, but we could also have chosen to maximize sensitivity at the expense of specificity to maximize the chances of diagnosing malignant residual masses. However, by decreasing specificity, we move away from the goal of selecting patients for surgery. Finally, there were too few clinic-biological factors available in our present study to be correctly evaluated. Indeed, the patients in our study were operated on at the Oscar Lambret Center (reference center for this type of surgery), but their initial management had often been performed in other

centers, and thus, the radio-clinico-biological data prior to surgery (in particular, the pre-chemotherapy CT scan) was often missing.

The application of radiomics to post-chemotherapy scans in NSGT can be used to predict the nature of residual masses before surgery (benign/malignant) to avoid overtreatment in a young population. However, these results remain insufficient for better selection of patients for surgery.

Further large-scale studies are needed to validate this radiomics score before its use in routine practice. The association with validated clinical factors [47,48] or post-chemotherapy miRNA concentration (miR-371a-3p) [50] provides new opportunities to improve the discriminatory capacity of radiomics.

In general, several studies have shown interest in harmonizing image acquisition, reconstruction, and delineation methods [53,54]. Even if some authors are currently trying to develop criteria for good practice in this field in order to promote the reproducibility of data, there has been little consensus until now. This will likely be necessary to allow the emergence and reliability of this new tool.

## Discussion en Français

L'objectif de notre étude était d'établir dans un échantillon d'apprentissage un score radiomique à partir des paramètres de texture de l'image, afin de prédire la nature bénigne/maligne des masses résiduelles post-chimiothérapie dans les TGNS, puis d'évaluer les performances de ce score dans un échantillon de validation.

L'hypothèse était que ce score radiomique pourrait permettre de mieux sélectionner les patients nécessitant une chirurgie des masses résiduelles en raison de la persistance de cellules tumorales viables ou de tératome, et ainsi d'éviter une chirurgie potentiellement lourde aux patients pour lesquels ne persistait que de la nécrose ou de la fibrose.

L'évaluation de ce score radiomique, élaboré dans l'échantillon d'apprentissage, a atteint une précision de classification de 85,6% dans cet échantillon (sensibilité de 89,2%, spécificité de 67,6%, valeur prédictive positive de 87% pour le seuil choisi de 0,5621). Dans l'échantillon de validation, la précision de classification était de 82,3% (sensibilité de 90,6%, spécificité de 61,1%, valeur prédictive positive de 80,6%, valeur prédictive négative 78,6% pour le seuil choisi de 0,5621).

Notre étude présente plusieurs forces. Tout d'abord, il s'agit de la première étude réalisée en France sur l'intérêt des Radiomics dans la classification des masses résiduelles post chimiothérapie dans les TGNS, avec une cohorte de patients de taille similaire aux 2 autres études actuellement disponibles sur le sujet. D'un point de vue méthodologique, les masses ont été délinées entièrement permettant une prise en compte globale de leur texture ; toutes les délinéations ont été relues par des radiologues expérimentés ; et les performances de notre algorithme ont été évaluées ensuite dans un échantillon de validation. Pour finir, contrairement aux 2 études préexistantes sur le sujet, notre algorithme est clairement mentionné et est donc disponible pour être évalué directement dans d'autres cohortes de plus grande ampleur.

Concernant la cohérence externe de cette étude, celle-ci apparaît robuste. En effet, les résultats observés dans notre travail sont en accord avec ceux des 2 autres études disponibles sur la radiomique et la nature des masses résiduelles post-chimiothérapie dans les TGNS [65,66].

Ces résultats sont également concordants avec ceux d'autres études évaluant la capacité discriminante de scores radiomiques pour le statut ganglionnaire dans d'autres cancers, tels que le cancer du poumon, du colon, et les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage (entre 76 et 84%) [57–61]. Ces données suggèrent le potentiel de la radiomique pour classer les lésions ganglionnaires en bénignes et malignes en oncologie de manière générale.

Cependant, notre étude présente également certaines limites, à commencer par son caractère rétrospectif et les biais qu'il implique. Par ailleurs, nous n'avons pas atteint le nombre de sujets et de masses initialement fixé, même si nous nous en approchons. Un nombre de sujets plus important aurait probablement permis d'améliorer la puissance de nos résultats. En outre, une harmonisation des données aurait pu être effectuée, mais il n'existe actuellement pas de consensus francs concernant ces harmonisations. Dans une volonté de généralisation des résultats, nous avons en revanche appliqué un prétraitement standardisé des images [54] et retenu des caractéristiques radiomiques conformes aux définitions des caractéristiques IBSI [55]. Pour finir, concernant l'analyse secondaire évaluant l'intérêt de l'ajout des facteurs cliniques au score radiomique pour améliorer les performances du score, il semble qu'il y ait trop peu de facteurs disponibles dans notre présente étude pour démontrer une amélioration significative. Ces données manquantes sont en partie liées au fait que la prise en charge initiale n'avait pas été réalisée au Centre Oscar Lambret (patients adressés au centre de référence pour la chirurgie, mais données radio-clinico-biologiques préalables non transmises).

La principale conclusion de notre étude est que l'application de la radiomique aux scanners post-chimiothérapie dans les TGNS peut représenter une aide intéressante pour améliorer la prédiction de la nature (bénignes/malignes) des masses résiduelles avant chirurgie. Cet outil représente donc un espoir pour éviter les sur-traitements dans cette population de patients souvent jeunes. Cependant, ces résultats restent insuffisants pour conduire à un changement des pratiques en sélectionnant les patients à opérer en toute sécurité.

Le choix du seuil à sélectionner pour classer les masses en bénignes et malignes reste encore à affiner en fonction de la sensibilité et de la spécificité souhaitées.

D'autres études de plus grande ampleur seront nécessaires pour affiner et valider un score radiomique permettant de déterminer la nature bénigne/maligne des masses

résiduelles. L'ajout de facteurs cliniques à ce type de scores pourrait permettre d'augmenter leur performance, et mériterait d'être étudié dans les études ultérieures sur le sujet [47,48]. Une autre piste plus récente est celle des miRNA, et notamment du miR-371a-3p [50]. L'association de ce dosage à un score radiomique pourrait potentiellement permettre de déterminer avec plus de précision la persistance ou non de tumeur viable dans les masses résiduelles.

Concernant la radiomique, plusieurs études ont montré l'intérêt d'harmoniser les méthodes d'acquisition, de reconstruction, et de délinéation des images [53,54]. Même si certains auteurs tentent actuellement d'élaborer des critères de bonnes pratiques dans le domaine afin de favoriser la reproductibilité des données, peu de consensus existent à l'heure actuelle. Ceux-ci seront probablement nécessaires pour permettre l'émergence et la fiabilité d'utilisation de ce nouvel outil.

# Liste des tables

|  |    |
|--|----|
| Table 1 – Patient and tumor characteristics.....   | 34 |
| Table 2 – Clinical data by train/test sample .....   | 35 |
| Table 3 – Anatomopathological characteristics of residual masses.....  | 35 |
| Table 4 – Performance of the final model with selected threshold (0.5621) .....  | 37 |
| Table 5 – Performance of the final model with threshold maximizing the Youden index (0.5966) .....                                   | 38 |
| Table 6 – Performance of the final model with threshold maximizing a weighted mean giving twice weight to sensitivity (0.5095) ..... | 38 |
| Table 7 – Description of pre- and post-chemotherapy biological data .....  | 41 |

# Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 – Classification TNM 2016 [15].....   | 11 |
| Figure 2 – Stadification des marqueurs tumoraux sériques [15].....   | 11 |
| Figure 3 – Classification AJCC 2009 [15].....  | 12 |
| Figure 4 – Classification pronostique IGCCCG des formes métastatiques [15].....  | 13 |
| Figure 5 – Territoire de curage bilatéral complet (A) et modifiés (B) unilatéral droit (jaune) et gauche (violet) [9]..... | 19 |
| Figure 6 – The flowchart of patients included in the study.....  | 32 |
| Figure 7 – Correlation matrix of the 105 radiomics features and of the 32 radiomics features associated.....               | 36 |
| Figure 8 – Boxplots of the radiomic score according to clinical factors on the test basis.....                             | 39 |
| Figure 9 – ROC curves of the two models on the test base.....  | 40 |

# Références

- [1] M.P. Laguna (Chair), P. Albers, F. Algaba, C. Bokemeyer, J.L. Boormans, D. di Nardo (Patient advocate), S. Fischer, K. Fizazi, H. Gremmels (Patient advocate), R. Leão, D. Nicol, N. Nicolai, J. Oldenburg, T. Tandstad, Guidelines Associates: J. Mayor de Castro, C.D. Fankhauser, et al. EAU Guidelines on testicular cancer 2022.
- [2] Inserm. Cancer et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2008, XVII- 889 p. -(Expertise collective) 2008.
- [3] Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann K-P. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 2014;32:33.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.12.002>.
- [4] Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. [Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2013;23 Suppl 2:S57-65. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(13\)70047-2](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(13)70047-2).
- [5] Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int* 2009;104:1329–33. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08854.x>.
- [6] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International testicular cancer incidence trends: generational transitions in 38 countries 1900-1990. *Cancer Causes Control CCC* 2015;26:151–8. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0486-z>.
- [7] Gurney JK, Florio AA, Znaor A, Ferlay J, Laversanne M, Sarfati D, et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol* 2019;76:615–23. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.07.002>.
- [8] Callaghan RC, Allebeck P, Akre O, McGlynn KA, Sidorchuk A. Cannabis Use and Incidence of Testicular Cancer: A 42-Year Follow-up of Swedish Men between 1970 and 2011. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2017;26:1644–52. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0428>.
- [9] Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2020;30:S136–251. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(20\)30752-1](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(20)30752-1).
- [10] Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama H, Ohyama C, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2014;21:S1-6. <https://doi.org/10.1111/iju.12441>.
- [11] Hilton S. Contemporary radiological imaging of testicular cancer. *BJU Int* 2009;104:1339–45. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08856.x>.

- [12] McDonald MW, Reed AB, Tran PT, Evans LA. Testicular tumor ultrasound characteristics and association with histopathology. *Urol Int* 2012;89:196–202. <https://doi.org/10.1159/000338771>.
- [13] Kreydin EI, Barrisford GW, Feldman AS, Preston MA. Testicular cancer: what the radiologist needs to know. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:1215–25. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10319>.
- [14] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70:93–105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>.
- [15] Murez T, Fléchon A, Savoie P-H, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel N, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Testicular germ cell tumors]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2018;28 Suppl 1:R149–66. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.01.009>.
- [16] Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015;4:155–60. <https://doi.org/10.1002/cam4.324>.
- [17] Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32:3817–23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5831>.
- [18] Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:51–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2116>.
- [19] Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1996;14:1106–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.4.1106>.
- [20] Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz H-U, Dieckmann K-P, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:2966–72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0899>.
- [21] Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25:2167–72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu375>.
- [22] Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1442–50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70490-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70490-5).

- [23] Siddiqui BA, Zhang M, Pisters LL, Tu S-M. Systemic therapy for primary and extragonadal germ cell tumors: prognosis and nuances of treatment. *Transl Androl Urol* 2020;9:S56–65. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.09.11>.
- [24] Fung C, Dinh PC, Fossa SD, Travis LB. Testicular Cancer Survivorship. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2019;17:1557–68. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7369>.
- [25] Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Thiery-Vuillemin A, Orillard E, Coquan E. [Side effects of chemotherapy for testicular cancers and post-cancer follow-up]. *Bull Cancer (Paris)* 2019;106:805–11. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.004>.
- [26] Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:1200–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.003>.
- [27] Beard CJ, Travis LB, Chen M-H, Arvold ND, Nguyen PL, Martin NE, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. *Cancer* 2013;119:2771–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.28086>.
- [28] Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl M-L, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21:1101–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.065>.
- [29] Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26:657–68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu447>.
- [30] Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005;16:863–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi175>.
- [31] Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2009;45:261–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.028>.
- [32] Tremeau L, Mottet N. [Management of residual masses of testis germ cell tumors]. *Bull Cancer (Paris)* 2020;107:215–23. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.10.010>.
- [33] Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, Pape C, Neumann U, Pfister D. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:362–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw605>.
- [34] Winter C, Pfister D, Busch J, Bingöl C, Ranft U, Schrader M, et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. *Eur Urol* 2012;61:403–9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.045>.

- [35] Nini A, Konieczny M, Winter C, Lusch A, Krauspe R, Albers P. Surgical management and outcomes of patients with bone metastases in germ cell tumors: A case series. *Urol Oncol* 2018;36:82.e1-82.e5. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.016>.
- [36] Chéry L, Dash A. The Role of Postchemotherapy Surgery in Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42:331–42. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.04.007>.
- [37] Haarsma R, Blok JM, van Putten K, Meijer RP. Clinical outcome of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic nonseminomatous germ cell tumour: A systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2020;46:999–1005. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.035>.
- [38] Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, Thüer D, Albers P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55:217–24. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.027>.
- [39] Mittakanti HR, Porter JR. Robot-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a minimally invasive surgical approach for testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9:S66–73. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.12.36>.
- [40] De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22:1034–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.188>.
- [41] Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Caldarella C, Bertagna F, Giovanella L. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int* 2014;2014:852681. <https://doi.org/10.1155/2014/852681>.
- [42] Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:5930–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.1157>.
- [43] Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1990;1:281–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a057749>.
- [44] Steyerberg EW, Gerl A, Fossá SD, Sleijfer DT, de Wit R, Kirkels WJ, et al. Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in nonseminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998;16:269–74. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.269>.
- [45] Steyerberg EW, Vergouwe Y, Keizer HJ, Habbema JD, ReHiT Study Group. Residual mass histology in testicular cancer: development and validation of a

- clinical prediction rule. *Stat Med* 2001;20:3847–59. <https://doi.org/10.1002/sim.915>.
- [46] Albers P, Weissbach L, Krege S, Kliesch S, Hartmann M, Heidenreich A, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004;171:1835–8. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000119121.36427.09>.
- [47] Vergouwe Y, Steyerberg EW, Foster RS, Sleijfer DT, Fosså SD, Gerl A, et al. Predicting retroperitoneal histology in postchemotherapy testicular germ cell cancer: a model update and multicentre validation with more than 1000 patients. *Eur Urol* 2007;51:424–32. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.06.047>.
- [48] Leão R, Nayan M, Punjani N, Jewett MAS, Fadaak K, Garisto J, et al. A New Model to Predict Benign Histology in Residual Retroperitoneal Masses After Chemotherapy in Nonseminoma. *Eur Urol Focus* 2018;4:995–1001. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.01.015>.
- [49] Paffenholz P, Nestler T, Hoier S, Pfister D, Hellmich M, Heidenreich A. External validation of 2 models to predict necrosis/fibrosis in postchemotherapy residual retroperitoneal masses of patients with advanced testicular cancer. *Urol Oncol* 2019;37:809.e9-809.e18. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.07.021>.
- [50] Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, Jewett MAS, Fadaak K, Sweet J, et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. *J Urol* 2018;200:126–35. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.068>.
- [51] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:749–62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.
- [52] Bourgier C, Colinge J, Aillères N, Fenoglietto P, Brengues M, Pèlegri A, et al. [Radiomics: Definition and clinical development]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2015;19:532–7. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.06.008>.
- [53] Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp* 2018;2:36. <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0068-z>.
- [54] Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn Reson Imaging* 2004;22:81–91. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2003.09.001>.
- [55] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 2020;295:328–38. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>.
- [56] Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology* 2013;266:177–84. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120254>.

- [57] Huang Y-Q, Liang C-H, He L, Tian J, Liang C-S, Chen X, et al. Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:2157–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9128>.
- [58] Vandendorpe B, Durot C, Lebellec L, Le Deley M-C, Sylla D, Bimbai A-M, et al. Prognostic value of the texture analysis parameters of the initial computed tomographic scan for response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2019;135:153–60. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.011>.
- [59] Bayanati H, E Thornhill R, Souza CA, Sethi-Virman V, Gupta A, Maziak D, et al. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? *Eur Radiol* 2015;25:480–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3420-6>.
- [60] Andersen MB, Harders SW, Ganeshan B, Thygesen J, Torp Madsen HH, Rasmussen F. CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987 2016;57:669–76. <https://doi.org/10.1177/0284185115598808>.
- [61] Tan X, Ma Z, Yan L, Ye W, Liu Z, Liang C. Radiomics nomogram outperforms size criteria in discriminating lymph node metastasis in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 2019;29:392–400. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5581-1>.
- [62] Wu S, Zheng J, Li Y, Yu H, Shi S, Xie W, et al. A Radiomics Nomogram for the Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Bladder Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2017;23:6904–11. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1510>.
- [63] Baessler B, Mannil M, Oebel S, Maintz D, Alkadhi H, Manka R. Subacute and Chronic Left Ventricular Myocardial Scar: Accuracy of Texture Analysis on Nonenhanced Cine MR Images. *Radiology* 2018;286:103–12. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170213>.
- [64] Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, von Roeder M, de Waha S, et al. Cardiac MRI Texture Analysis of T1 and T2 Maps in Patients with Infarctlike Acute Myocarditis. *Radiology* 2018;289:357–65. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180411>.
- [65] Lewin J, Dufort P, Halankar J, O'Malley M, Jewett MAS, Hamilton RJ, et al. Applying Radiomics to Predict Pathology of Postchemotherapy Retroperitoneal Nodal Masses in Germ Cell Tumors. *JCO Clin Cancer Inform* 2018;2:1–12. <https://doi.org/10.1200/CCI.18.00004>.
- [66] Baessler B, Nestler T, Pinto Dos Santos D, Paffenholz P, Zeuch V, Pfister D, et al. Radiomics allows for detection of benign and malignant histopathology in patients with metastatic testicular germ cell tumors prior to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Radiol* 2020;30:2334–45. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06495-z>.
- [67] Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building. *Stat Med* 2007;26:5512–28. <https://doi.org/10.1002/sim.3148>.

- [68] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.

**AUTEUR : Nom : Fournier Prénom : Clémence**

**Date de Soutenance : 06/10/2022**

**Titre de la Thèse : Valeur diagnostique des paramètres d'analyse de textures des masses résiduelles rétro-péritonéales dans les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) sur le scanner post-chimiothérapie concernant le résultat histologique de la lymphadénectomie**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Oncologie médicale**

**DES + FST ou option : Oncologie médicale**

**Mots-clés : non-seminomatous germ cell tumor ; surgery ; residual lesions ; radiomics ; score ; prediction**

**Résumé :**

**Contexte :** Après chimiothérapie, tous les patients atteints de tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) avec des masses résiduelles de plus d'un centimètre sont opérés. Dans environ 50% des cas, ces masses ne sont constituées que de nécrose/fibrose. Dans une étude réalisée sur les patients opérés, nous avons cherché à élaborer un score radiomique permettant de prédire le caractère bénin/malin des masses résiduelles dans le but d'éviter un sutraitement.

**Matériel et Méthodes :** Les patients ont été sélectionnés dans une base de données unicentrique de patients atteints de TGNS opérés pour des masses résiduelles entre septembre 2007 et octobre 2019. Les masses résiduelles ont été délinées, et les caractéristiques radiomiques obtenus grâce à un logiciel gratuit, LifeX. Après sélection des caractéristiques radiomiques dans un échantillon d'entraînement, un score radiomique a été construit. Il a ensuite été calculé et évalué sur un échantillon de validation, seul puis avec des facteurs cliniques

**Résultats :** 149 masses résiduelles (issues de 76 patients) ont été analysées. Celles-ci ont été réparties en 2 échantillons : un échantillon d'apprentissage (2/3) et un échantillon de validation (1/3). Dans l'ensemble d'apprentissage, 8 variables ont été sélectionnées afin de calculer un score radiomique pour chaque masse. Dans l'échantillon test, l'aire sous la courbe (AUC), la sensibilité et la valeur prédictive positive ont été estimées respectivement à 0,82 (IC 95%, 0,69-0,96), 90,6% (75,0-98,0) et 80,6% (64,0-91,8). En raison de données manquantes, l'analyse de l'ajout des facteurs cliniques a été limitée l'AUC du modèle n'a pas été améliorée (0,83, 95 % IC 0,70-0,96, p=0,13).

**Conclusion :** L'utilisation de la radiomique semble constituer une aide intéressante pour améliorer la prédiction de la nature bénigne ou maligne des masses résiduelles post-chimiothérapie dans les TGNS avant chirurgie, et donc éviter les sur-traitements. Cependant, ces résultats restent insuffisants pour sélectionner les patients à opérer en toute sécurité.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Docteur David PASQUIER**

**Madame le Docteur Sophie TAIEB**

**Monsieur le Docteur Jonathan OLIVIER**

**Directeur :**

**Monsieur le Docteur Loïc LEBELLEC**