



Analyse radiomique du cancer de la prostate pour la prédiction du pronostic des patients avec un grand risque de récidence

Mémoire

Danahé LeBlanc

Maîtrise en physique - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

Analyse radiomique du cancer de la prostate pour la prédiction du pronostic des patients avec un grand risque de récurrence.

Mémoire

Danahé LeBlanc

Sous la direction de:

Louis Archambault, directeur de recherche
Dr. Frédéric Pouliot, codirecteur de recherche

Résumé

Les options thérapeutiques d'intention curative ont une faible probabilité de succès chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases ganglionnaires. Ainsi, l'obtention d'une méthode de prédiction de la présence ou l'apparition de métastases ganglionnaires est souhaitable. Ce document présente le développement d'un modèle de prédiction de la présence de métastases ganglionnaires à la prostatectomie radicale. Le modèle utilise les marqueurs radiomiques extraits de l'examen FDG-TEP/CT fait en préopératoire. Ces marqueurs issus de la radiomique – définie comme le processus d'extraction quantitative de données exploitables de haute dimension à partir d'images médicales – permettent de quantifier des caractéristiques invisibles à l'oeil tels que les paramètres de texture et d'intensité.

Dans un premier volet, afin de limiter les erreurs de recalage entre la TEP et le CT, une évaluation de l'extraction des marqueurs radiomiques a été effectuée en comparant la valeur maximale d'absorption standardisée (SUV_{max}) sur l'imagerie TEP. Une méthode de segmentation semi-automatique de la vessie en TEP a été développée de manière à soustraire la vessie de la segmentation de la prostate, ce qui permet une extraction plus juste des marqueurs radiomiques.

Dans un second volet, une méthode de sélection des marqueurs radiomiques a été développée afin de réduire les marqueurs redondants et de sélectionner les plus importants, ce qui a permis de sélectionner 17 marqueurs TEP. Lorsque combinés avec l'intelligence artificielle, les marqueurs radiomiques peuvent être utilisés pour la prédiction de différents paramètres cliniques. Un modèle de prédiction utilisant un classificateur par forêts aléatoires a permis d'obtenir des résultats démontrant le potentiel de l'algorithme et des marqueurs radiomiques en FDG-TEP/CT. Une fois couplé aux données cliniques, l'algorithme permet une meilleure prédiction. Une AUC de $(79 \pm 9)\%$ est obtenue lors de la combinaison du modèle de prédiction avec le stade clinique de la tumeur.

Abstract

Therapeutic options with curative intent have a low probability of success in patients with prostate cancer with lymph node metastases. Therefore, a method for predicting the presence or development of lymph node metastases is desirable. This document presents the development of a model for predicting the presence of lymph node metastases at radical prostatectomy. The model uses radiomic markers extracted from the preoperative FDG-PET/CT examination. These radiomic markers – defined as the process of quantitatively extracting high-dimensional usable data from medical images – allow the quantification of features invisible to the eye such as texture and intensity parameters.

In the first part, to limit the misalignment errors between PET and CT, an evaluation of the extraction of radiomic markers was carried out by comparing the standardized maximum absorption value (SUV_{\max}) on PET imaging. A semi-automatic PET bladder segmentation method was developed to subtract the bladder from the prostate segmentation, allowing a more accurate extraction of radiomic markers.

In the second phase, a method for selecting radiomic markers was developed to reduce redundant markers and to select the most important ones, resulting in the selection of 17 PET markers. When combined with artificial intelligence, radiomic markers can be used for the prediction of various clinical parameters. A prediction model using a random forest classifier provided results demonstrating the potential of the algorithm and radiomic markers in FDG-PET/CT. Once coupled with clinical data, the algorithm allows a better prediction. AUC of $(79 \pm 9)\%$ is obtained when combining the prediction model with the clinical stage of tumor.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des acronymes	x
Avant-propos	xii
Introduction	1
1 Le cancer de la prostate de haut grade	4
1.1 Stades du cancer de la prostate	4
1.2 Facteurs pronostics	7
1.3 Base de données patient	12
2 Extraction des marqueurs radiomiques et segmentation de la prostate	13
2.1 Imagerie	14
2.2 Radiomique pour la caractérisation de la présence de métastases ganglionnaires	17
2.3 Segmentation de la prostate, de la vessie et du rectum en CT et en TEP	25
2.4 Méthodologie	25
2.5 Résultats	27
2.6 Conclusion	30
3 PET/CT Radiomic Analysis Performed Preoperatively to Predict Lymph Node Metastases at Radical Prostatectomy for High-Grade Prostate Cancers	31
Résumé	32

Abstract	33
3.1 Introduction	34
3.2 Materials and Methods	35
3.3 Results	40
3.4 Discussion	44
3.5 Conclusion	47
Supporting Information	48
Conclusion	51
A Termes DICOM de l'HDQ	53
B Exemple de seuil pour la segmentation de la vessie en TEP	55
Bibliographie	57

Liste des tableaux

1.1	Définition des différents stades clinique de la tumeur.	8
1.2	Analyse comparative de la somme de Gleason et de la classification ISUP.	10
2.1	Résumé des catégories de marqueurs radiomiques extraits par Pyradiomics.	18
2.2	Tableau résumé d’une sélection de manuscrits relatifs à l’utilisation des marqueurs radiomiques dans les études sur le cancer.	21
3.1	Patient baseline characteristics according to the absence (pN0) or presence (pN1) of lymph node metastases.	36
3.2	Number of radiomic markers selected after each additional selection layer.	41
3.3	Best markers for classification based on the selection method used for PET and PET-CT. The two tables present the characteristics after all marker selection layers for PET (right) and PET-CT (left). The markers are classified according to the filter applied to the imaging and the category of radiomic markers.	50
A.1	Nom des études et des séries d’images utilisées pour l’extraction des marqueurs radiomiques dans ce projet.	53
A.2	Information DICOM nécessaire pour le calcul du SUV_{max} à partir des équations 1.1 et 1.2.	54
B.1	Comparaison des SUV_{max} calculés à partir des 2 méthodes de segmentation de la prostate avec celui de référence identifié par un professionnel : 1. recalage sur TEP de la segmentation manuelle faite sur CT et 2. soustraction de la segmentation semi-automatique de la vessie sur l’imagerie TEP du recalage.	55

Liste des figures

1.1	Schéma des différents stades du cancer de la prostate qui déterminent l'étendue ou la propagation du cancer.	5
2.1	Composition d'un examen FDG-TEP/CT par une modalité d'imagerie fonctionnelle (FDG-TEP) avec une modalité d'imagerie anatomique (CT).	14
2.2	Exemple d'un développement d'une matrice GLCM : a) Image médicale 3x3 sous forme de matrice d'intensité des pixels (1 à 3), b) matrice GLCM calculée en comparant la disposition du pixel avec son voisin de droite, c) matrice GLCM symétrique obtenue en ajoutant les statistiques avec le pixel de gauche et d) matrice GLCM normalisée.	20
2.3	Diagramme de la méthode de création de la segmentation de prostate sur TEP à partir de celle faite manuellement sur l'imagerie CT.	26
2.4	Diagramme de la méthode semi-automatique de création d'une segmentation de la vessie sur l'imagerie TEP. Des ajustements manuels sont rarement nécessaires et dans la plupart des cas, il est seulement nécessaire de sélectionner la plus grande région.	27
2.5	Exemple de 3 patients avec différents seuils lors de la création de la segmentation de la vessie sur TEP en fonction de l'histogramme d'intensité. D'autres exemples de patients et de seuils sont présentés en annexe à la figure B.1.	28
2.6	Comparaison du SUV_{max} obtenu par le nucléiste par rapport à celui obtenu avec le marqueur radiomique (voir la section 1.2.4). En a) sont présentés les résultats obtenus avec le recalage de la segmentation CT sur TEP et en b) les résultats après la correction utilisant la segmentation semi-automatique de la vessie.	29
3.1	Diagram of the feature selection method used. Four layers of filtration were applied to the radiomic features: I) modification of the segmentation, II) multicollinearity analysis, III) mRMR and IV) feature importances with random forest. The variance inflation factor (VIF) and condition index (CI) are used as a tool to quantify the presence and severity of multicollinearity	37
3.2	Diagram of the multicollinearity method for features selection.	39

3.3	Comparison of pN number prediction models after the addition of each of the radiomic markers selection layers. The PN number indicates the presence of lymph node metastases. The number of markers after each layer is presented in Figure 3.2 in the supporting document.	41
3.4	Evaluation of the accuracy, sensitivity and specificity when predicting the presence of lymph node metastases with the final prediction model and with the combination of a clinical parameter.	42
3.5	Evaluation of the accuracy, sensitivity and specificity when predicting the presence of LN metastases with the final prediction model and with the combination of different clinical parameters. The chosen parameters are percentage of positive biopsy cores, SUV_{max} and preoperative ISUP.	43
3.6	Mean cross-validated receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of lymph node metastasis prediction according to PET features after the fourth layer of selection with add-on clinical parameters: a) of the training cohort and b) of the validation cohort.	44
3.7	Comparison of the difference obtained between the two segmentations made by two observers for radiomic markers extracted from PET and CT scans. In the upper graph, the differences are grouped according to the filter applied to the image during the extraction of the markers, while they are grouped according to the radiomic category in the lower graph.	48
3.8	To ensure that each of the selection layers is used in our system, a prediction for accuracy, sensitivity and specificity is made by removing each layer one at a time. The results obtained are compared with the models without variable selection (<i>None</i>) and with the final model (<i>All</i>) for PET in the top graph and PET-CT in the bottom one.	49
B.1	Exemple de seuil lors de la création de la segmentation de la vessie sur TEP en fonction de l’histogramme d’intensité. 5 des 7 exemples de patients ont nécessité un ajustement manuel, ce sont donc des cas particuliers.	56

Liste des acronymes

^{18}F -FDG	^{18}F -fluorodeoxyglucose
APS	Antigène prostatique spécifique
AUC	Area Under the ROC Curve
CAD	Computer-Aided Detection and Diagnosis
CAPRA	Cancer of the Prostate Risk Assessment
CT	Computed Tomography
D	Diagnostic
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FDG	Fluorodeoxyglucose
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix
GLDM	Gray Level Dependence Matrix
GLRLM	Gray Level Run Length Matrix
GLSZM	Gray Level Size Zone Matrix
HP	High-Pass
IBSI	Image Biomarker Standardisation Initiative
IRB	Institutional Review Board
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDA	Linear Discriminant Analysis
LN	Lymph Nodes
LoG	Laplacien of Gaussian
LP	Low-Pass
mRMR	maximum Relevance, Minimum Redundancy
NGTDM	Neighbourhood Gray Tone Difference Matrix
PACS	Picture Archive and Communication System

PCa	Cancer de la prostate
PET	Positron Emission Tomography
pN	Classification pathologique
pN0	Absences de métastases ganglionnaires
pN1	Invasion de métastases lymphatiques
PR	Prostatectomie radicale
PZ	Peripheral Zone
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
QSZHGE	Quantization algorithm + Short Zones High Gray level Emphasis
RF	Random Forest
RP	Radical Prostatectomy
ROI	Region Of Interest
SUV	Standardized Uptake Value
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positrons
TZ	Transition Zone
WT	Wavelets Transform

Avant-propos

Ce mémoire est rédigé par l'insertion d'un article écrit qui sera soumis prochainement dans un journal. Les renseignements sur les auteurs et sur le rôle qu'ils ont joué dans la préparation de cet article sont présentés ci-dessous.

Chapitre 3 : PET/CT Radiomic Analysis Performed Preoperatively to Predict Lymph Node Metastases at Radical Prostatectomy for High-Grade Prostate Cancers

Danahé LeBlanc^{1,2}, Fatemeh Rasekh^{3,4}, Gabriel Couture^{1,2}, Philippe Després^{1,2}, Frédéric Pouliot^{3,4}, Louis Archambault^{1,2}

¹ Département de physique, de génie physique et d'optique, et Centre de recherche sur le cancer, Université Laval, Québec, Canada,

² Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, Québec, Canada,

³ Département de chirurgie, division d'urologie, Université Laval, Québec, Canada,

⁴ Département de radiologie et de médecine nucléaire et Centre de recherche sur le cancer, Université Laval, Québec, Canada,

La mise en page, la numérotation des figures, des tableaux et la numérotation des références ont subi des modifications afin de permettre l'insertion de l'article dans le mémoire. Afin de produire cet article, Louis Archambault, Dr. Frédéric Pouliot, Fatemeh Rasekh et moi-même avons participé à l'élaboration du plan de recherche, à l'analyse des résultats et à la révision du manuscrit. Les segmentations de la prostate, de la vessie et du rectum sont faites en grande majorité par Fatemeh Rasekh, étudiante en médecine. En tant que première auteure dans cet article, j'ai implémenté la méthode d'extraction et de sélection des marqueurs radiomiques et contribué à la segmentation des patients. De plus, j'ai effectué l'analyse des résultats et la rédaction de l'article. Gabriel Couture et Philippe Després ont contribué par le biais de l'utilisation de l'interface Orthanc qui permet l'extraction et la manipulation des fichiers DICOM. Orthanc est le PACS (*Picture archive and communication system*) du groupe de recherche.

Introduction

Le cancer de la prostate (PCa) est le cancer le plus répandu chez les hommes au Canada. En effet, la Société canadienne du cancer estime qu'environ un Canadien sur sept sera atteint par ce cancer et qu'un sur 29 en mourra [1]. En raison du vieillissement de la population et de la disponibilité de l'antigène prostatique spécifique (APS) comme biomarqueur du cancer de la prostate, l'incidence et la prévalence du PCa ont considérablement augmenté de 1983 à 2003 [2]. Afin de détecter ou d'aider à diagnostiquer un cancer, des séances d'imagerie sont de plus en plus utilisées pour l'obtention d'un bon diagnostic. Celles-ci sont également utilisées pour observer et suivre l'évolution de la maladie.

La tomographie par émission de positrons (TEP) combinée à la tomodensitométrie (TDM ou CT pour *computerized tomography*) est une modalité d'imagerie couramment employée en oncologie. La TEP permet d'obtenir beaucoup d'informations sur le fonctionnement du corps à l'aide du traceur injecté. Par exemple, le fluorodésoxyglucose (FDG) est l'un des traceurs les plus couramment utilisés en TEP puisqu'il est absorbé par les cellules malignes en raison de l'augmentation du métabolisme du glucose.

Il est possible de mesurer quantitativement les informations obtenues des modalités d'imagerie grâce à la radiomique. Les marqueurs radiomiques sont des biomarqueurs volumétriques, morphologiques et texturaux extraits d'images médicales. Les marqueurs radiomiques sont pratiques puisqu'ils permettent une analyse non invasive, sans douleur, à faible coût et en 3D.

Lorsque combinés avec l'apprentissage automatique, les marqueurs radiomiques peuvent être utilisés pour la prédiction de différents paramètres cliniques [3; 4; 5]. En effet, les méthodes de classification, qu'elles soient supervisées ou non, permettent d'entraîner un algorithme afin d'identifier l'appartenance ou non à un certain groupe (présence ou absence de maladie, lésion bénigne ou maligne, etc.). Les prédictions sont réalisées à partir d'un grand nombre de données.

Objectifs. Le projet proposé s'intéresse à l'analyse radiomique d'imagerie FDG-TEP/CT de patients atteints du cancer de la prostate de haut grade afin de mieux évaluer le risque de récurrence. Une évaluation du stade et un pronostic adéquats demeurent de la plus haute importance pour optimiser pleinement la prise en charge de la maladie. En effet, en fonction de la région à évaluer et de la pathologie suspectée, différents types de traitement sont offerts. Cela est particulièrement vrai pour le cancer de la prostate de haut grade. Par exemple, le traitement pour un cancer confiné à la prostate sera différent du traitement pour un cancer qui s'est étendu à l'extérieur de la prostate, soit aux ganglions lymphatiques, aux os ou à d'autres parties du corps.

Le chapitre 1 de ce document présente les principales caractéristiques cliniques du cancer de la prostate. Les outils de prévisions qui utilisent les caractéristiques cliniques s'appellent des nomogrammes. Les nomogrammes du cancer de la prostate sont conçus pour aider à comprendre la nature du cancer de la prostate, à évaluer le risque et à prédire les résultats probables du traitement [6]. Les paramètres cliniques permettant d'identifier le stade du cancer, ainsi que les différents traitements selon le stade du cancer. Quelques-uns de ces paramètres sont définis dans ce chapitre.

Le chapitre 2 analyse la segmentation de la prostate ainsi que l'extraction des marqueurs radiomiques à partir de l'imagerie FDG-TEP/CT. L'absence de cadre de référence anatomique dans l'imagerie TEP est compensée par la combinaison de la TEP avec le CT. Le recalage entre le CT et le TEP n'est pas toujours parfait à cause d'artéfacts, de mouvements ou même par le remplissage de la vessie pendant l'imagerie préopératoire. Ainsi, une évaluation des segmentations CT recalées sur l'imagerie TEP est effectuée à partir de l'extraction des marqueurs radiomiques. La comparaison de la valeur maximale d'absorption standardisée (SUV_{max}) par un nucléiste avec la valeur calculée à partir des marqueurs radiomiques est utilisée comme validation. Les catégories de marqueurs radiomiques et les différents filtres employés sont décrits dans ce chapitre. Une attention particulière est accordée à la présentation des marqueurs de texture. Pour finir, une revue des différentes études sur la radiomique en PCa et la prédiction de la présence de métastases ganglionnaires est présentée.

Le chapitre 3, présenté par l'inclusion d'un article, analyse un modèle de prédiction de la présence de métastases ganglionnaires. Puisqu'un grand nombre de marqueurs radiomiques peuvent être extraits des images médicales, il est pertinent de mener une réduction du nombre de paramètres afin d'éviter un surapprentissage (*overfitting*) lié à un nombre insuffisant de patients. Un modèle surajusté est un modèle statistique

qui contient plus de paramètres que ne peut le justifier le nombre d'observations. Une sélection est donc réalisée pour éviter les paramètres redondants et garder ceux corrélés avec la cible. Enfin, une forêt d'arbres décisionnels est utilisée comme classificateur pour prédire la présence de métastases ganglionnaires.

Chapitre 1

Le cancer de la prostate de haut grade

Le cancer de la prostate survient lorsque les cellules de la prostate se transforment et se divisent à un rythme plus élevé que la normale. Comparativement à d'autres cancers, le cancer de la prostate peut croître lentement chez certains hommes, si bien que certains types de cancer de la prostate peuvent nécessiter un traitement minimal ou nul. Cependant, chez d'autres, le cancer est plus agressif et se propage à d'autres parties du corps pour former des métastases.

Dans ce chapitre, les différents stades du cancer de la prostate ainsi que les traitements envisageables pour différents cas sont présentés, suivi d'un aperçu de la base de patients utilisée dans ce projet. Certains paramètres cliniques sont utilisés par les médecins pour catégoriser le stade du cancer et ainsi permettre de bien choisir le traitement approprié. La somme de Gleason, la présence de métastases ganglionnaires, le stade clinique et le SUV_{max} sont tous des marqueurs de pronostic couramment utilisés. Chacun de ces paramètres cliniques est expliqué en détail dans ce chapitre.

1.1 Stades du cancer de la prostate

Tous les cancers de la prostate ne sont pas identiques. Un cancer confiné à la prostate n'aura pas les mêmes traitements qu'un cancer qui s'est étendu à l'extérieur de la prostate, soit aux ganglions lymphatiques, aux os ou à d'autres parties du corps. La figure 1.1 présente les différents stades du cancer de la prostate qui déterminent l'étendue ou la propagation du cancer : d'un faible à haut risque de gauche à droite.

Un cancer de la prostate confiné à la prostate est le cancer de plus faible risque. Certains hommes répondent à la chirurgie ou à la radiation et n'ont pas besoin d'autres

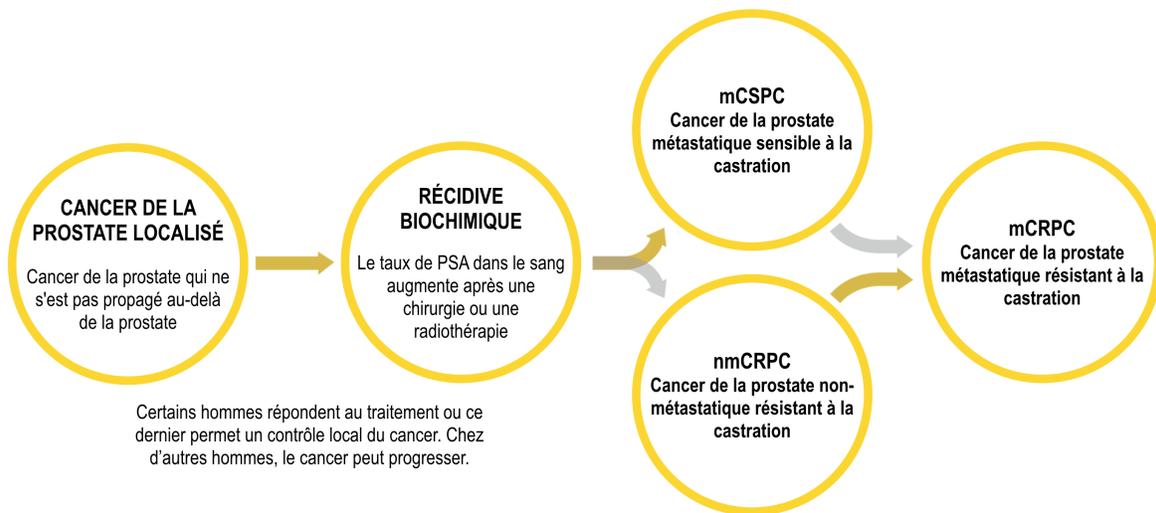


FIGURE 1.1 – Schéma des différents stades du cancer de la prostate qui déterminent l'étendue ou la propagation du cancer [7].

traitements. Par contre, chez d'autres hommes, le cancer peut progresser ; sans compter les patients qui sont atteints d'un cancer de la prostate métastatique lors de leur premier diagnostic.

Le taux d'APS est utilisé pour identifier les patients à risque de cancer. Il est un biomarqueur du risque de cancer et de réponse au traitement. Il permet aussi d'indiquer aux médecins à quel point les traitements sont efficaces. En effet, après le traitement du cancer de la prostate, le taux d'APS devrait diminuer considérablement. Si le taux d'APS augmente avec le temps, il est possible que le cancer soit toujours présent, ce qu'on appelle une récidive biochimique après une chirurgie ou une radiothérapie. Différentes études ont montré que les taux de progression de la maladie peuvent varier jusqu'à 35 % [8].

Lorsqu'un cancer de la prostate ne répond plus aux traitements qui abaissent le taux de testostérone, il est catégorisé comme étant résistant à la castration. Les traitements de privation androgénique sont des traitements médicaux qui abaissent le taux de testostérone. Ce traitement vise à supprimer ou à bloquer la production ou l'action d'hormones mâles, appelées androgènes, qui sont nécessaires au fonctionnement normal de la prostate, principalement la testostérone [9]. Cependant, lorsqu'ils s'attachent aux récepteurs androgéniques, ils peuvent contribuer à alimenter la croissance des cellules cancéreuses de la prostate.

La radiothérapie est un traitement qui utilise des rayons ou des particules à haute

énergie pour tuer les cellules cancéreuses. Les principaux types de radiothérapie utilisés pour le cancer de la prostate sont le rayonnement externe et la curiethérapie. La curiethérapie utilise de petites capsules radioactives qui sont placées directement dans la prostate [10]. Ce traitement seul n'est généralement utilisé que chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate à un stade précoce et à croissance relativement lente, de bas grade [11]. Tout comme la radiothérapie externe, la prostatectomie radicale est proposée comme option pour le traitement local du cancer de la prostate à haut risque [12]. Il a été démontré que le taux de survie du cancer par la prostatectomie radicale est supérieur par rapport à la radiothérapie externe chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avec un score de Gleason de 9 et 10 [13].

La prostatectomie radicale est une chirurgie qui consiste à enlever complètement la prostate, les vésicules séminales et une partie de l'urètre dans la prostate. Ce traitement permet d'enlever toutes les cellules cancéreuses. Comparativement à la radiothérapie locale, la prostatectomie radicale comme traitement primaire du cancer de la prostate peut entraîner un risque plus faible de résistance à la castration, soit 32 % plus faible, et un taux de survie globale supérieur [14]. Par contre, certains effets secondaires sont graves. De 2 à 3 % des hommes peuvent éprouver des problèmes graves d'incontinence à long terme et le rétablissement peut prendre jusqu'à deux ans [15]. La dysfonction érectile est un autre effet secondaire courant qui peut être permanent ou temporaire. De plus, la prostatectomie radicale entraîne parfois l'infertilité chez les patients ayant subi l'opération.

1.1.1 Présence de métastases ganglionnaires

Les métastases se produisent lorsque les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primaire et s'implantent dans d'autres organes. Ils sont la cause de la plupart des décès par le cancer. Les cellules cancéreuses peuvent voyager à travers le système lymphatique ou la circulation sanguine vers d'autres régions du corps. En théorie, les cellules cancéreuses de la prostate peuvent se répandre partout dans le corps. Cependant, en pratique, la plupart des cas de métastases du cancer de la prostate se produisent dans les ganglions lymphatiques et les os.

La détection de métastases ganglionnaires est d'une importance majeure pour le pronostic de nombreux cancers [16]. Cette observation s'applique également au cancer de la prostate, où les patients avec des métastases ganglionnaires présentent un mauvais pronostic et une diminution significative des taux de survie [17]. Une étude auprès de 3463

patients atteints d'un cancer de la prostate ayant subi une prostatectomie radicale a établi deux observations. Premièrement, les patients présentant de multiples métastases ganglionnaires avaient un risque accru de décès dû à la maladie. Les taux de survie à 10 ans étaient de 83 %, contre 97 % pour les patients sans métastase ganglionnaire [18]. Deuxièmement, les patients présentant une atteinte d'un seul ganglion lymphatique semblaient avoir un pronostic plus favorable après une prostatectomie radicale et un traitement hormonal adjuvant immédiat [18].

L'utilisation de la classification pathologique (pN) permet de catégoriser les patients où la présence de métastases ganglionnaires a été détectée par le pathologiste suite à l'ablation des ganglions lors de la prostatectomie. L'acronyme pNx désigne la situation où les ganglions lymphatiques ne peuvent pas être évalués, tandis que pN1 et pN0 indiquent la présence et l'absence de métastases ganglionnaires.

1.2 Facteurs pronostics

Un pronostic est une hypothèse avancée par un médecin à propos de la progression de la maladie, de l'évolution de l'état de santé du patient, des réactions à un traitement et des chances de guérison. Différents facteurs entrent en ligne de compte quand vient le temps d'établir un pronostic pour le cancer de la prostate. La somme de Gleason, le pourcentage des biopsies positives, le stade clinique et le SUV_{max} sont tous des paramètres cliniques utilisés pour évaluer le risque de cancer de la prostate.

Les médecins peuvent utiliser des nomogrammes d'évaluation du risque de cancer de la prostate pour les aider à estimer le risque que le cancer se propage ou que l'homme meure du cancer de la prostate, et à prendre des décisions relatives au traitement. Par exemple, le CAPRA (pour *Cancer of the Prostate Risk Assessment*) de l'UCSF (pour *University of California, San Francisco*) est une évaluation du risque sur une échelle de 0 à 10 [19]. La valeur de l'échelle se calcule en attribuant plus ou moins de points aux cinq facteurs suivants : âge, taux d'APS au diagnostic, somme de Gleason, stade clinique et pourcentage d'échantillons de biopsie positifs.

1.2.1 Stade clinique de la tumeur

Le stade clinique est établi avant le traitement. Il se base sur les résultats d'examens et de tests diagnostiques. Les médecins choisissent souvent le traitement en fonction du stade clinique. Le système de stadification le plus souvent employé au Canada est la

TABLE 1.1 – Définition des différents stades clinique de la tumeur.

Stade	Description
T1	La tumeur est généralement de petite et ne s'est pas développée en dehors de l'organe dont elle est issue.
T2 & T3	La tumeur est grosse ou s'est développée hors de l'organe dans lequel elle a pris naissance jusque dans les tissus voisins.
T4	Le cancer s'est propagé par le sang ou le système lymphatique jusqu'à un emplacement éloigné, ce qu'on appelle une propagation métastatique.

classification TNM. Ce système permet le classement des cancers selon leur extension anatomique : TNM signifie Tumeur, *Nodes* (terme anglais pour les ganglions lymphatiques) et Métastases.

Dans ce document, on s'intéresse surtout au stade clinique auquel correspond la catégorie T, qui indique la proportion de la prostate atteinte par le cancer. Ce stade est évalué par les médecins par un examen rectal ou un examen d'imagerie. La catégorie T indique aussi si la tumeur a traversé la prostate pour envahir les tissus adjacents. Il arrive qu'on subdivise les stades à l'aide des lettres A, B et C. Un résumé de chaque stade, habituellement classé de 1 à 4, est présenté dans le tableau 1.1.

1.2.2 Pourcentage des biopsies positives

Une biopsie de la prostate est une procédure qui consiste à prélever des échantillons de tissus suspects dans la prostate. Les prélèvements peuvent cibler une ou plusieurs zones de la prostate. Pour un seul patient, plusieurs biopsies sont parfois nécessaires pour avoir une idée générale de la région tumorale de la prostate. En général, 10 à 12 échantillons de tissus sont prélevés.

La biopsie est recommandée si les résultats initiaux, tels qu'un test sanguin de l'APS ou un examen rectal, dénotent la présence possible d'un cancer de la prostate. Les échantillons de tissu sont examinés au microscope pour détecter les anomalies cellulaires qui sont un signe de cancer de la prostate.

Le recours à l'échographie transrectale permet de guider l'aiguille de la biopsie dans la prostate. L'échographie est une technique d'imagerie médicale employant des ultrasons pour visualiser le volume et la structure de la prostate en temps réel. Lorsqu'une onde ultrasonore passe d'un milieu à un autre, une partie de l'énergie incidente est réfléchié à l'interface qui sépare deux milieux. Le faisceau réfléchi par l'interface possède un angle

de réflexion identique à l'angle d'incidence. La réflexion aux interfaces contribue à la formation de l'image échographique et permet la détection des contours anatomiques des organes.

Une fois le dispositif de biopsie en place, les prélèvements de fines sections cylindriques de tissu sont extraits à l'aide d'une aiguille à ressort. Les échantillons étalés ne permettent pas une évaluation complète de la prostate, seulement des tissus prélevés. Le pourcentage des échantillons de biopsie avec présence de cancer permet de quantifier les résultats prélevés.

1.2.3 Somme de Gleason et ISUP

La somme de Gleason est un score caractérisant le degré de différenciation de la tumeur. Ce système de notation peut être utilisé pour choisir les options de traitement appropriées puisqu'il est un facteur de pronostic puissant. Puisque les régions tumorales sont rarement développées en foyers uniques et parfaitement identiques, l'addition de deux grades permet de refléter l'hétérogénéité de la tumeur.

Les sommes de Gleason typiquement obtenues vont de 6 à 10. Plus la somme de Gleason est élevée, plus le cancer risque de se développer et de se propager rapidement. La somme de Gleason est définie par l'addition des deux grades les plus représentés dans l'échantillon. Le grade varie de 1 à 5 et décrit dans quelle mesure le cancer, issu d'une biopsie, ressemble à des tissus sains (score inférieur) ou à des tissus anormaux (score supérieur). Les cancers ayant une somme de Gleason de 8 à 10 peuvent être qualifiés de mal différenciés et de haut grade. Ces cancers ont tendance à être agressifs, ce qui signifie qu'ils sont susceptibles de croître et de se propager plus rapidement.

Récemment, la Société internationale de pathologie urologique a publié des directives supplémentaires et un système révisé de classement du cancer de la prostate. Le système de groupes est plus simple, avec seulement cinq grades, de 1 à 5. Cette nouvelle classification est référencée comme classification ISUP pour *International Society of Urological Pathology*. Elle est conçue pour fournir un système simplifié et plus précis que la somme de Gleason actuelle. Cette nouvelle méthode vise surtout à mieux représenter la maladie de bas grade afin de réduire les traitements inutiles du cancer de la prostate. Elle permet la différenciation d'une somme de Gleason de 7 favorable (3+4) d'une somme de 7 défavorable (4+3). En effet, une somme de 7 signifie que le grade primaire (la plus grande section de la tumeur) est de 3 ou de 4. Les tumeurs avec un grade primaire de 3 et un grade secondaire de 4 ont des perspectives assez bonnes, tandis que

TABLE 1.2 – Analyse comparative de la somme de Gleason et de la classification ISUP.

Groupe à risque	ISUP	Somme de Gleason	Grades de Gleason
Faible	1	<6	
Intermédiaire favorable	2	7	3 + 4
Intermédiaire défavorable	3	7	4 + 3
Haut	4	8	
Haut	5	9 et 10	

ISUP : *International Society of Urological Pathology*

les cancers avec un grade de Gleason primaire de 4 et un grade secondaire de 3 ont plus de chances de se développer et de se propager. Un résumé des différents groupes à risque en fonction de la somme de Gleason et de sa correspondance en classification ISUP est présenté dans le tableau 1.2.

1.2.4 Valeur maximale d'absorption standardisée

La valeur d'absorption standardisée (SUV) est un rapport sans dimension normalement utilisé en médecine nucléaire pour distinguer les niveaux d'absorption de la molécule d'intérêt injectée en imagerie TEP [20]. La fixation du fluorodéoxyglucose (FDG) et la conversion de concentration de radiotracer en une intensité de signal dans les images TEP reconstruites sont détaillées à la section 2.1.2. Lorsque le radiopharmaceutique utilisé est le FDG, le SUV est une estimation du taux de métabolisme du glucose. Son usage fréquent est en particulier dû à la simplicité de sa méthode de calcul. Si le radiotracer se répartit uniformément dans tout l'organisme, le SUV est identique en tout point de l'organisme et égal à un. Tout écart du SUV traduit une répartition non uniforme du radiotracer dans le volume dans lequel il s'est distribué. Il existe de nombreuses variantes de SUV. Le SUV peut être normalisé différemment (poids, masse corporelle, surface corporelle) et selon la façon dont la région d'intérêt (ROI de l'anglais *Region Of Interest*) est analysée (SUV_{\max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} , etc.) [21].

Le SUV_{\max} est le plus souvent rapporté, soit le SUV normalisé en fonction du poids pour le voxel maximal de captation du FDG dans le cadre d'une ROI. La valeur retournée fournit une indication de l'étendue relative de l'absorption du FDG dans une lésion. Pour sa valeur aisément reproductible et facile à calculer, le SUV_{\max} est actuellement la mesure du FDG la plus couramment utilisée en pratique clinique.

En supposant que le patient a une masse volumique de 1 g mL^{-1} [22], le SUV_{\max} est défini comme le rapport entre l'activité par unité de volume d'une région d'intérêt et

l'activité par unité de volume du corps entier :

$$\text{SUV}_{\max} = \frac{C_{\max}^{\text{TEP}}(t)}{D_I \cdot d} \cdot W, \text{ où :} \quad (1.1)$$

$C_{\max}^{\text{TEP}}(t)$: Concentration d'activité maximale [kBq/mL],

D_I : Dose injectée [MBq],

d : Facteur de correction de la décroissance de dose,

W : Poids corporel [kg].

La dose injectée utilisée pour calculer le SUV_{\max} est corrigée pour la décroissance qui se produit entre le moment de l'injection et le début de l'analyse à l'aide de la formule suivante :

$$d = 2^{\frac{-\Delta t}{T_{1/2}}}, \text{ où :} \quad (1.2)$$

$T_{1/2}$: Demi-vie du radionucléide [s],

Δt : Temps de décroissance [s].

Il est supposé qu'au moment où on réalise l'examen, la fixation de FDG mesurée représente la quantité de FDG piégée dans la tumeur. Or, cette fixation continue le plus souvent à augmenter longtemps après les 60 minutes qui séparent généralement l'injection du moment de réalisation de l'examen. Par conséquent, dans la pratique actuelle, la mesure de SUV dépend généralement de l'instant auquel on réalise l'examen. Le temps de décroissance dépend de la correction de la décroissance. Si la correction est identifiée comme « ADMIN », Δt est 0, mais si l'annotation « START » est utilisée, Δt est l'écart de temps entre l'heure de départ de la série et l'heure de l'administration du produit radiopharmaceutique. Le format DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) est la norme pour la communication et la gestion des informations d'imagerie médicale et des données connexes. Les étiquettes DICOM du tableau A.2 sont nécessaires dans l'entête de l'imagerie TEP pour calculer la valeur du SUV_{\max} .

La concentration d'activité $C_{\max}^{\text{TEP}}(t)$ est définie par la conversion de l'intensité du voxel maximal dans l'image en concentration de FDG pour la section d'intérêt, soit la prostate. Il représente, après conversion, la concentration maximale de FDG dans le tissu d'intérêt. La conversion repose sur une relation de proportionnalité entre l'intensité du

signal et la concentration de radiotracteur, établie au moyen de l'acquisition d'un objet test dans lequel la concentration de traceur est connue [22]. La conversion de la valeur d'intensité du pixel en concentration de radioactivité dans les tissus est d'environ 1 pour de nombreuses applications d'imagerie. En effet, il est possible de considérer que le Z effectif de l'air et des tissus mous est approximativement le même.

1.3 Base de données patient

Une seule base de données a été utilisée dans l'ensemble de ce travail de mémoire. Les données ont été collectées dans le cadre d'un protocole approuvé par les Comités d'éthique de la recherche avec des êtres humains de l'Université Laval (CÉRUL). Les patients et leurs familles ont autorisé l'utilisation, pour la recherche, des données cliniques et radiologiques acquises pendant la prise en charge. Entre juin 2011 et avril 2014, 158 patients ont passé un examen FDG-TEP/CT comme procédure de stadification avant la prostatectomie radicale.

Le tableau 3.1 du chapitre 3 compare les caractéristiques des patients considérés comme pN0, ce qui indique qu'aucune métastase n'a pas été détectée, ainsi que des patients présentant une invasion de métastases lymphatiques (pN1). Les échantillons de tissus chirurgicaux (prostate et ganglions lymphatiques) ont été examinés par un médecin expérimenté en pathologie médicale. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 32 % des patients.

Chapitre 2

Extraction des marqueurs radiomiques et segmentation de la prostate

La TEP est devenue un outil indispensable en oncologie clinique. La TEP est souvent utilisée conjointement avec l'imagerie CT afin d'associer imagerie fonctionnelle et imagerie anatomique. Le recalage entre le CT et la TEP n'est pas toujours adéquat, car la vessie se remplit parfois pendant le traitement. En effet, lors de la prise d'image, un CT fait une acquisition de la base du crâne à la partie inférieure du bassin. La durée du balayage varie de quelques secondes à plusieurs minutes, tandis qu'une tranche d'image en TEP dure 5 minutes. Puisque la TEP fait le chemin inverse, une période de 20 minutes entre les images TEP et CT de la région de la prostate peut causer des variations lors du recalage. Cela est important pour la segmentation de la prostate puisque la présence trop importante du traceur dans la vessie peut venir masquer le cancer de la prostate et nuire à l'extraction des marqueurs radiomiques.

Dans ce chapitre, le rôle du FDG-TEP/CT est d'abord défini, suivi d'un bilan des différents filtres appliqués. Par la suite, l'extraction des différents marqueurs radiomiques est sommairement expliquée et un accent particulier est porté sur les marqueurs de texture. Différentes études qui se rapprochent de la radiomique dans le cadre du cancer de la prostate sont présentées pour faire une revue des conclusions et limites des travaux effectués à ce jour. Pour finir, ce chapitre présente la validation de l'extraction des marqueurs radiomiques sur l'imagerie TEP. Pour cela, le calcul du degré de captation (SUV_{max}) est fait à partir des marqueurs radiomiques d'intensité maximale du niveau de gris dans la segmentation et sera comparé aux valeurs obtenues par un nucléiste.

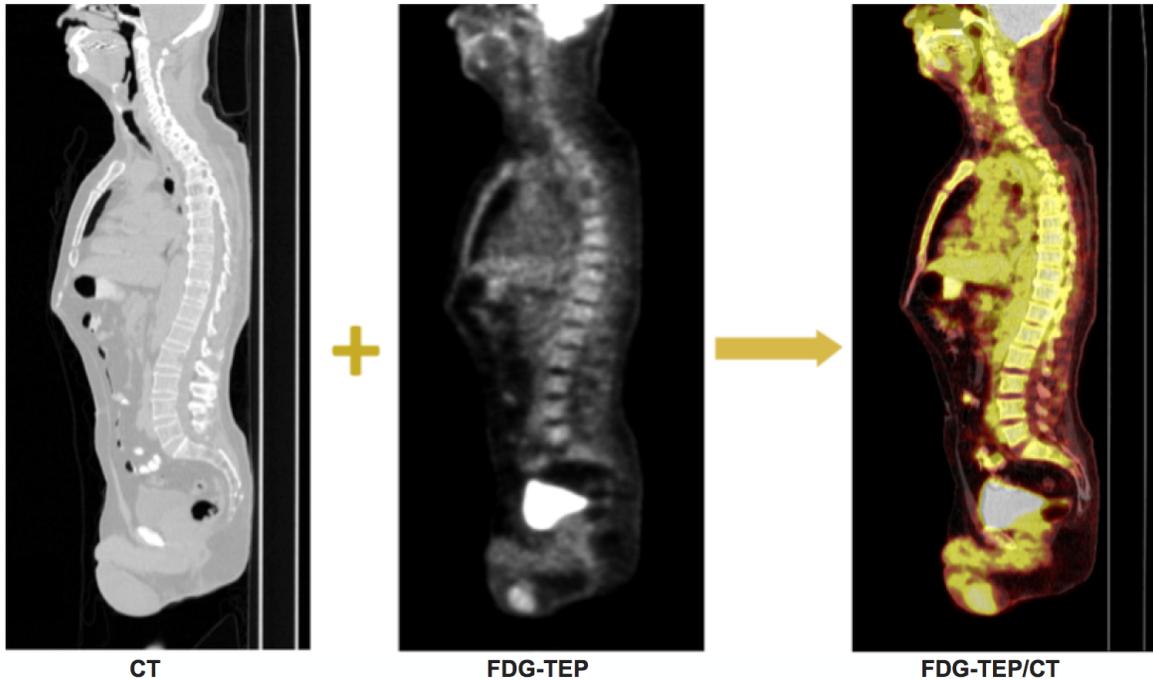


FIGURE 2.1 – Composition d'un examen FDG-TEP/CT par une modalité d'imagerie fonctionnelle (FDG-TEP) avec une modalité d'imagerie anatomique (CT).

2.1 Imagerie

Une variété de modalités d'imagerie sont employées dans les hôpitaux : la radiographie, la tomographie, l'imagerie nucléaire et l'imagerie par résonance magnétique. L'intérêt du FDG-TEP, modalité d'imagerie métabolique dans le domaine de la cancérologie, est en particulier démontré dans le système digestif pour identifier une inflammation ou une infection [23]. La FDG-TEP est aussi employée à tous les stades de la pathologie tumorale. Elle apporte une aide au diagnostic, mais permet également le bilan d'extension des tumeurs et leur surveillance. Les récurrences sont identifiées précocement.

Les limites principales de la TEP sont la résolution spatiale et l'absence de cadre de référence anatomique [24]. C'est pourquoi la combinaison de la TEP et du CT offre une fusion d'image optimale avec une excellente imagerie fonctionnelle à résolution anatomique. La figure 2.1 présente la combinaison des deux modalités, soit une FDG-TEP/CT. Dans cette étude, l'imagerie FDG-TEP/CT est réalisée de la base du crâne au haut des cuisses en environ 75 minutes après l'administration de 300-500 MBq de FDG par agent de contraste orale, sur un système de TEP/CT Biograph 6 au CHU de Québec [25].

2.1.1 Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (CT pour *Computed Tomography*) mesure l'absorption des rayons X par les tissus. L'imagerie s'effectue avec un générateur de rayons X qui tourne autour du patient et permet aux rayons atténués d'être collectés par des capteurs à l'opposé du tube à rayons X. L'interaction prédominante est l'effet Compton. Cet effet est obtenu lorsqu'un photon incident entre en collision avec un électron libre d'un atome. Au cours de ce processus, l'électron faiblement lié est éjecté de l'atome et devient ionisé, et un photon est diffusé. L'intensité du faisceau $I(x)$ après un parcours d'épaisseur x (cm) est régi par une loi d'atténuation exponentielle :

$$I(x) = I_0 \cdot \exp(-\mu \cdot x), \quad (2.1)$$

où I_0 est l'intensité initiale et μ (en cm^{-1}) est le coefficient d'atténuation linéaire. Ce dernier représente la probabilité d'interaction avec un matériau et suit la relation de proportionnalité suivante :

$$\mu \propto \rho N \frac{Z}{A}, \quad (2.2)$$

où ρ est la densité, N le nombre d'Avogadro, Z le numéro atomique et A le nombre de masse [26]. La fraction Z/A est approximativement $1/2$ pour les éléments composant les tissus (faible Z). Ainsi, le CT mesure l'atténuation de chaque voxel, laquelle est directement reliée à la densité (peu importe le Z).

Les détecteurs transforment l'énergie des photons en signal électrique dont l'amplitude est proportionnelle à la fluence du faisceau incident. La génération du signal électrique résulte d'un processus en deux grandes étapes. Premièrement, les photons interagissent d'abord avec le scintillateur qui convertit ces derniers en lumière. Deuxièmement, la photodiode couplée au scintillateur convertit l'énergie lumineuse en signal électrique. Un profil d'atténuation regroupe la totalité des signaux électriques générés par tous les détecteurs pour un angle de rotation donné. Plusieurs profils d'atténuation à différents angles de rotation sont enregistrés, échantillonnés et numérisés. Cette représentation visuelle des données brutes, appelée sinogramme, n'est pas appropriée pour l'interprétation. Une fois les données acquises, elles doivent être traitées en utilisant une forme de reconstruction tomographique qui produit une série d'images en coupe transversale.

L'échelle d'Hounsfield est une échelle quantitative décrivant la radiodensité. Elle permet de standardiser les images CT pour qu'elles soient indépendantes de la géométrie des scanners et des algorithmes de reconstruction. Avec le nombre d'Hounsfield, il est possible d'utiliser les niveaux de gris de façon quantitative et, de la même façon, obtenir les marqueurs radiomiques quantitatifs.

2.1.2 Tomographie par émission de positrons (TEP)

La TEP consiste en l'injection d'une molécule d'intérêt biologique marquée avec un isotope radioactif. Le traceur permet la fixation du composé dans l'organisme. Le marqueur, quant à lui, permet de repérer le lieu de fixation du radiopharmaceutique via l'émission de positrons qui traversent le patient après désintégration. Le principal radiopharmaceutique employé en TEP est le fluorodéoxyglucose associé au fluor-18 (^{18}F -FDG). Cet analogue du glucose marqué au ^{18}F se fixe au glucose que l'on retrouve en grande quantité dans le cerveau, dans l'urine et dans les cellules tumorales.

Les radioisotopes injectés en TEP sont des émetteurs de positrons (émission β^+). Les radioisotopes sont caractérisés par un excès de charge positive dans leurs noyaux causé par une combinaison instable de neutrons et de protons. La désintégration vers un état stable est obtenue par la transformation d'un proton en neutron et conduit à l'émission d'un positron. Ce dernier est de masse égale à celle d'un électron, mais de charge opposée. Une fois émis, le positron parcourt quelques millimètres dans les tissus et y transfère toute son énergie cinétique. Au repos, le positron interagit avec un électron du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV, émis dans des directions opposées.

La distance moyenne entre le lieu d'annihilation et d'émission d'un positron est appelée libre parcours moyen du positron. Elle est déterminée par l'énergie d'émission des positrons et constitue une limite en termes de résolution spatiale. Le libre parcours moyen du positron est de 0,6 mm dans l'eau pour le ^{18}F . La résolution spatiale est aussi limitée par l'excès d'énergie du positron et de l'électron, ce qui résulte en photons d'annihilation qui ne sont pas parfaitement colinéaires, mais forment un angle de $\pm 0,25^\circ$ [26]. Contrairement au CT, des détecteurs sont disposés sur 360° autour du patient.

La formation de l'image résulte de la détection des deux photons de 511 keV émis lors de la réaction d'annihilation. Un circuit électrique mesure les coïncidences des deux photons provenant d'une même annihilation. En raison des imperfections de l'appareil de mesure en résolution énergétique et temporelle, le circuit de coïncidence enregistre de nombreux événements parasites qui génèrent du bruit de mesure. Le circuit électronique accepte la coïncidence si les deux événements arrivent dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 6 à 15 ns. Par la suite, les photons détectés interagissent avec les électrons de cristaux scintillateurs en cédant leur énergie, soit en totalité par effet photoélectrique, soit en partie par effet Compton. L'énergie lumineuse ainsi créée est proportionnelle

à l'énergie déposée dans le cristal. Des photomultiplicateurs couplés aux scintillateurs permettent la conversion de la lumière visible en signaux électriques. Tout comme la tomographie, des profils d'atténuation à différents angles de rotation sont construits par les signaux électriques et permettent la reconstruction de l'image.

2.2 Radiomique pour la caractérisation de la présence de métastases ganglionnaires

La radiomique est définie comme le processus d'extraction quantitative de données exploitables de haute dimension à partir d'images médicales. Les marqueurs radiomiques permettent de quantifier des caractéristiques invisibles à l'oeil nu tels que la texture et l'intensité.

Les caractéristiques radiomiques peuvent être divisées en 3 groupes : caractéristiques basées sur la taille et la forme, sur l'histogramme d'intensité de l'image et sur les relations entre les voxels de l'image en 2D ou 3D. Ces catégories sont présentées et rapidement décrites dans le tableau 2.1.

2.2.1 Filtres

Les biomarqueurs d'ordre supérieur font l'extraction de structures ou de motifs dans l'image et font référence aux statistiques extraites d'images filtrées par différentes méthodes. Par exemple, un filtre gradient (∇f) appliqué sur une image permet de mettre l'accent sur les bordures [27]. Le filtre gradient est utilisé pour lisser l'image et est défini comme :

$$\nabla f = \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} \\ \frac{\partial f}{\partial y} \end{bmatrix}, \text{ où :} \quad (2.3)$$

$\frac{\partial f}{\partial x}$ est la dérivée par rapport à x (gradient dans la direction x),
 $\frac{\partial f}{\partial y}$ est la dérivée par rapport à y (gradient dans la direction y).

La convolution d'une image avec la dérivée seconde d'un noyau gaussien est un autre exemple de filtre. Le noyau gaussien (G), aussi utilisé pour lisser l'image. Ce lissage rend une image un peu moins sensibles au bruit que son précédent. Le gradient est défini comme :

$$G(x, y, z, \sigma) = \frac{1}{(\sigma\sqrt{2\pi})^3} e^{-\frac{x^2+y^2+z^2}{2\sigma^2}}. \quad (2.4)$$

TABLE 2.1 – Résumé des catégories de marqueurs radiomiques extraits par Pyradiomics.

Catégories	Description	Nombre
Forme en 2D et 3D	La taille et la forme tridimensionnelle du ROI. Cette catégorie est indépendante des variations de gris. Exemples : volume, surface, élongation	10 en 2D 16 en 3D
	1 ^{er} ordre	Distribution des intensités de voxel à l'intérieur de la région d'image définie. Exemples : énergie, moyenne, médiane, maximum
2 ^e ordre	GLCM Le nombre de fois que la combinaison de deux niveaux de gris se produit dans deux pixels de l'image.	24
	GLRLM Le nombre de pixels consécutifs ayant la même valeur de niveau de gris.	16
	GLSZM Le nombre de voxels connectés qui partagent la même intensité de niveau de gris.	16
	NGTDM La différence entre une valeur de gris et la valeur moyenne de gris de ses voisins.	5
	GLDM Le nombre de voxels connectés à distance δ qui dépendent du voxel central.	14
Total :		120

GLCM : *Gray Level Co-occurrence Matrix*, GLRLM : *Gray Level Run Length Matrix*
 GLSZM : *Gray Level Size Zone Matrix*, NGTDM : *Neighbouring Gray Tone Difference Matrix*
 GLDM : *Gray Level Dependence Matrix*

La largeur du filtre est déterminée par σ et peut être utilisée pour mettre en valeur des textures plus fines (σ faible) ou plus grossières (σ élevé). Les filtres Laplaciens sont des filtres dérivatifs utilisés pour trouver les zones de changement rapide : les bordures d'une image. Comme les filtres dérivatifs sont très sensibles au bruit, il est courant de lisser l'image en utilisant un filtre gaussien avant d'appliquer le Laplacien (∇^2). Ce processus en deux étapes est appelé opération *Laplacien of Gaussien* (LoG) et s'exprime comme $\nabla^2 G(x, y, z)$.

Pour finir, les caractéristiques d'ondelettes (WT pour *Wavelets Transform*) sont les représentations de domaine transformées des caractéristiques d'intensité et de texture. Contrairement à la transformée de Fourier, qui permet la transformation d'un signal du domaine de temps en domaine de fréquence, la transformée d'ondelette permet de garder l'information spatiale du signal. La transformée en ondelettes nous renseigne sur

les fréquences présentes ainsi que sur le temps pendant lequel ces fréquences ont été observées. Elle est donc très efficace pour des signaux dynamiques qui sont localisés à la fois dans l'espace et dans le temps. Le filtre à ondelettes correspond à la décomposition en fréquence de l'image originale à l'aide de filtres passe-haut (HP de l'anglais *High-Pass*) et passe-bas (LP de l'anglais *Low-Pass*). L'étude de chaque composante avec une résolution adaptée à son échelle permet d'obtenir l'information spatiale. Les caractéristiques radiométriques sont par la suite calculées sur les différentes combinaisons de décompositions possibles sur les trois dimensions de l'image. Le filtre à ondelettes permet de réduire le bruit en rehaussant les contours.

2.2.2 Marqueurs de texture

Contrairement aux autres catégories, les marqueurs de 2^e ordre permettent de quantifier la disposition d'intensité des pixels. En effet, si tous les pixels d'une région partagent la même intensité, il est possible de dire que la région est lisse tandis qu'une disposition très variable est une région texturée. Pour un radiologiste, il est difficile de faire ce genre d'observation.

Par exemple, la matrice de cooccurrence de tons de gris (GLCM) est un outil prisé pour l'analyse texturale d'une image. Cette matrice contient l'information à propos des relations entre les pixels voisins dans la région considérée. La figure 2.2 présente les différentes étapes pour générer la GLCM. En a) se retrouve un exemple simplifié d'une matrice d'intensité des pixels de l'image d'origine, ici de 1 à 3, mais habituellement de 255 tons de gris. La GLCM est directionnelle, c'est-à-dire qu'elle varie selon quel pixel voisin est choisi (ex. gauche, droite, haut, bas, diagonale). En b), la GLCM est mesurée selon le pixel voisin à droite. Dans cette matrice, les rangées correspondent à l'intensité du pixel observé, les colonnes représentent l'intensité du pixel voisin de droite et la valeur correspond au nombre d'occurrences. Par exemple, la GLCM à la position (1, 2) est de 1, puisqu'il y a seulement une occurrence dans l'image originale où l'intensité d'un pixel donné et de son voisin de droite est de 1 et 2, respectivement.

La GLCM est généralement symétrisée en additionnant deux GLCM calculées dans le sens opposé, par exemple en additionnant la GLCM utilisant le voisin de gauche et celle utilisant le voisin de droite. Un exemple de matrice GLCM symétrique est présenté à la figure 2.2 c). Pour terminer, la normalisation en d) permet d'obtenir la distribution de probabilités pour les paires d'intensités.

C'est de la matrice normalisée que les biomarqueurs texturaux sont ensuite extraits [28].

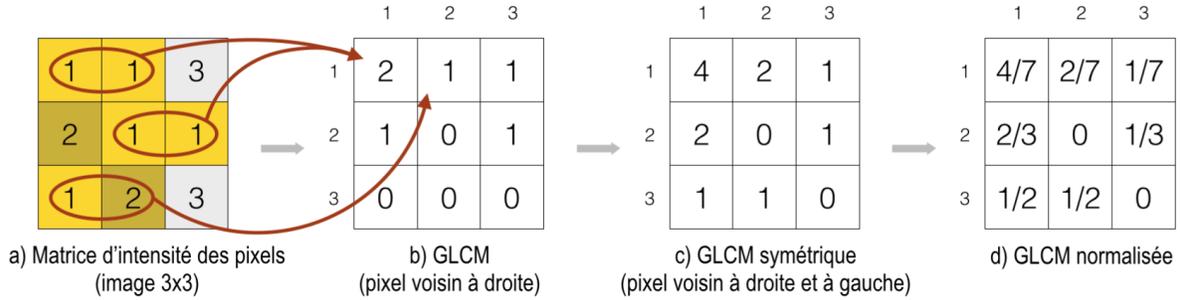


FIGURE 2.2 – Exemple d’un développement d’une matrice GLCM : a) Image médicale 3x3 sous forme de matrice d’intensité des pixels (1 à 3), b) matrice GLCM calculée en comparant la disposition du pixel avec son voisin de droite, c) matrice GLCM symétrique obtenue en ajoutant les statistiques avec le pixel de gauche et d) matrice GLCM normalisée.

Des exemples de biomarqueurs extraits de la GLCM normalisée sont la plus haute probabilité, la covariance ou le second moment angulaire. Les autres catégories de marqueurs de texture précédemment présentées suivent la même logique que la GLCM pour le calcul des matrices. La GLRLM compte la fréquence d’occurrence de séquences de pixels ayant la même intensité et la NGTDM mesure la variation d’un pixel avec la valeur moyenne d’intensité de ses voisins.

2.2.3 Extraction des marqueurs radiomiques

Le logiciel choisi pour l’extraction est celui de Pyradiomics [29] parce qu’il permet l’extraction des marqueurs sur Python et à partir d’une extension sur Slicer3D. De plus, il est impliqué dans l’effort de normalisation de l’équipe de l’IBSI (de l’anglais *Image Biomarker Standardisation Initiative*). Un des problèmes de la radiomique est le manque de reproductibilité des indices et les différentes équations mathématiques ayant été proposées pour chaque indice. Afin de standardiser les définitions des indices, une initiative internationale a été créée, soit l’IBSI [30].

L’analyse de la texture des images a été introduite pour la première fois en 1973 par Haralick *et al.* [31]. Quatorze caractéristiques de texture ont été développées dans cette étude. Historiquement, avant l’application à des images médicales, l’une des premières applications de l’analyse de texture a été l’analyse de photographies aériennes [32]. Actuellement, l’analyse des caractéristiques des textures est fortement utilisée, notamment grâce à une puissance de calcul et une capacité de stockage numérique accrues.

2.2.4 Performance des modèles de prédiction

Une sélection des manuscrits publiés relatifs à la radiomique du cancer (principalement de la prostate) est résumée chronologiquement dans le tableau 2.2. Les données sont regroupées en fonction des volumes sélectionnés pour l’analyse, du type de segmentation (manuelle ou automatique), de la modalité d’imagerie, des types de caractéristiques extraites et de l’objectif général de l’analyse. La présentation des articles est regroupée en fonction de l’objectif de l’analyse : diagnostic du cancer de la prostate (D) et de l’évaluation de la présence de métastases ganglionnaires (LN de l’anglais *Lymph Nodes*) ou de l’agressivité par GS.

TABLE 2.2 – Tableau résumé d’une sélection de manuscrits relatifs à l’utilisation des marqueurs radiomiques dans les études sur le cancer.

Référence	Prédiction	Cancer	Modalité	Segmentation	#patients	#marqueurs	Résultats		
							SEN	SP	AUC
Litjens et al. 2014 [33]	D	Prostate	IRM	Automatique	347	1 radiomique ¹	0.89		
Kwak et al. 2015 [34]	D	Prostate	IRM	Automatique	244	124 radiomiques de 2 ^e ordre			0.83 0.89
Stoyanova et al. 2016 [5]	D&LN	Prostate	IRM	Automatique	6	49 radiomiques			
Khalvati et al. 2018 [35]	D	Prostate	IRM	Automatique	30	19 radiomiques	0.82	0.89	
Belli et al. 2018 [36]	Robustesse ³	Pancréas	FDG-TEP/CT	Manuelle, semi et automatique	25	72 radiomiques			
De Bernardi et al. 2018 [37]	LN	Endomètre	FDG-TEP	Manuelle	86	74 radiomiques	0.5	0.99	
					26	+ SUVs	0.33	0.95	
Yang et al. 2019 [38]	LN	Sein	Mammographie	Automatique	147	10 radiomiques			0.875
Gandaglia et al. 2019 [39]	LN	Prostate	IRM	N/A	497	5 cliniques ²			0.86
Zamboglou et al. 2019 [40]	LN	Prostate	PSMA-TEP/CT	Manuelle	40	1 radiomique			0.85
	GS								0.93
Peeken et al. 2020 [41]	LN	Prostate	PSMA-TEP/CT	Manuelle	80	156 radiomique			0.95
Moazemi et al. 2020 [42]	M PSMA	Prostate	PSMA-TEP/CT	Manuelle	72	40 radiomiques	0.94	0.89	0.98
Cysouw et al. 2020 [43]	LN	Prostate	PSMA-TEP/CT	Manuelle	76	Sélection			0.90
	GS								0.81

¹ dans cette étude, les performances des caractéristiques sont évaluées individuellement. Elles peuvent être classées comme suit : statistiques, contraste local, symétrie et caractéristiques de forme

² inclus la PSA, le stade clinique et le pourcentage de biopsies positives

³ évaluer la robustesse des radiomiques TEP face à la délimitation des tumeurs

D : Diagnostique, LN : Métastases ganglionnaires, GS : Somme de Gleason, M PSMA : Accumulations de PSMA malins, HN : cancer tête et cou
IRM : Imagerie par résonance magnétique, FDG : Fluorodéoxyglucose, TEP : Tomographie par émission de positrons, CT : Tomodensitométrie
SUVs : pour SUV, SUV_{mean} et SUV_{max} où SUV signifie de l’anglais *standard uptake value*

SEN : Sensibilité, SP : Spécificité, AUC : Aire sous la courbe

N/A : Non disponible

Marqueurs radiomiques pour le diagnostic de la prostate

L’imagerie par résonance magnétique (IRM) est fréquemment utilisée comme modalité d’imagerie pour détecter le cancer de la prostate. C’est pourquoi la majorité des prédictions diagnostiques de la prostate sont en IRM. Stoyanova *et al.* [5] présente une revue des applications diagnostiques de la radiomique au cancer de la prostate en IRM. Dans cette même étude, un classificateur de cancer de la prostate a été développé pour prédire les métastases précoces chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale à l’aide de 49 caractéristiques.

Litjens *et al.* [33] présente la comparaison de 3 classificateurs pour la prédiction du cancer de la prostate sur une banque de données de 347 patients (165 avec et 182 sans cancer). Un système de *Computer-Aided Detection and Diagnosis* (CAD) entièrement automatisé a été développé pour la détection du cancer de la prostate dans les images IRM. Le classificateur par forêt d'arbres décisionnels (RF de l'anglais *Random Forest*) a obtenu de meilleurs résultats que l'analyse discriminante linéaire (LDA de l'anglais *Linear Discriminant Analysis*) dans les étapes de sélection et comparaison. Les auteurs concluent que les meilleures caractéristiques pour la discrimination dépendent de la maladie bénigne et du grade du cancer.

La méthode de sélection des caractéristiques en trois étapes par Kwak *et al.* [34] a été utilisée pour déterminer les caractéristiques les plus discriminantes. L'aire sous la courbe (AUC de l'anglais *Area Under the ROC Curve*) pour distinguer le cancer des lésions bénignes positives à l'IRM était de 0,83. La performance de la CAD était indépendante des régions spécifiques de la prostate (PZ pour *Peripheral Zone* et TZ pour *Transition Zone*).

Par ailleurs, des travaux plus récents par Khalvati *et al.* [35] présentent une analyse de sélection des caractéristiques pour chaque modalité individuelle qui est utilisée pour sélectionner les caractéristiques donnant la meilleure discrimination du type de tissu. Le choix des caractéristiques est fait à l'aide de la méthode *maximum Relevance, Minimum Redundancy* (mRMR) sur 30 patients (17 qui ont été diagnostiqués et 13 sans cancer de la prostate). La sélection identifie 19 caractéristiques MAPS (pour *Morphology, Asymmetry, Physiology, and Size*) pour obtenir une sensibilité de 82%, une spécificité de 89% et une précision de 86%. Tout comme les deux études précédentes, la segmentation est faite automatiquement sur IRM.

Radiomique en TEP

Puisque peu d'études évaluent la robustesse des caractéristiques obtenues avec TEP, Belli *et al.* [36] a évalué ces dernières face à l'incertitude de la délimitation des tumeurs sur 25 patients avec un cancer de la tête et du cou (HN de l'anglais *Head and Neck*) et 25 patients avec cancer du pancréas. Les patients ont tous passé un examen ^{18}F -FDG TEP/CT. Belli *et al.* ont conclu que le pronostic avec TEP serait meilleur pour définir l'agressivité puisque l'imagerie TEP caractérise bien les caractéristiques biologiques des tumeurs susceptibles d'être associées à la sensibilité et à l'agressivité.

Marqueurs radiomiques pour la prédiction de LN

Les marqueurs radiomiques présentent des résultats prometteurs pour la détection des métastases ganglionnaires (endomètre, sein) pour plusieurs cancers et modalités d'imagerie [37; 38]. De Bernali *et al.* [37] indiquent que le calcul des caractéristiques d'imagerie sur la tumeur primaire augmente la sensibilité de détection de la stadification nodale en ^{18}F -FDG TEP/CT. Cette étude est effectuée sur 86 patients atteints d'un cancer de l'endomètre et où la segmentation des zones tumorales est faite manuellement. Des sensibilités de 50 et 33 % sont obtenues sur deux cohortes avec 74 marqueurs radiomiques combinés avec les mesures du SUV (SUV, SUV_{mean} et SUV_{max}). De plus, une étude par Yang *et al.* [38] a développé un modèle radiomique basé sur la mammographie pour la prédiction préopératoire des métastases chez 147 patients atteints d'un cancer du sein. Dans ce cas, la segmentation de la zone tumorale est faite automatiquement pour obtenir une AUC de 87,5 %. Une sélection de 10 marqueurs est effectuée et comprend 9 caractéristiques WT.

Une étude par Gandaglia *et al.* [39] présente la prédiction de la présence de métastases ganglionnaires pour le PCa. Contrairement aux études précédentes, 10 marqueurs cliniques tels que l'APS, le diamètre maximum de la lésion d'indice sur l'IRM multiparamétrique (mpMRI), le grade sur la biopsie et le pourcentage de biopsies positives, permettent d'obtenir une AUC de 86 %. Sans utiliser de marqueurs radiomiques, les marqueurs cliniques semblent performants pour la prédiction des LN.

Radiomique en PSMA-TEP/CT de la prostate

Trois études présentent la prédiction de LN pour l'imagerie PSMA-TEP/CT pour le cancer de la prostate. Une étude par Zamboglou *et al.* [40] a démontré qu'une caractéristique de texture après l'égalisation des histogrammes pour améliorer le contraste (QSZHGE de l'anglais *Quantization algorithm + Short Zones High Gray level Emphasis*) a permis de distinguer les tumeurs GS 7 et $\text{GS} \geq 8$ et les patients pN1 et pN0. Par contre, la banque de patients était composée de seulement 40 patients et aucune validation croisée n'a été employée. Le choix du marqueur radiomique unique est effectué en fonction de sa corrélation avec GS, ce qui pourrait expliquer la différence d'AUC entre la prédiction de LN et celle de la GS, soit 85 et 93 % respectivement. Une étude semblable par Peecken *et al.* [41] a obtenu une AUC supérieure, à 93 %. Une sélection de 156 marqueurs radiomiques sur 80 patients ayant passé un examen ^{68}Ga -PSMA/CT est utilisée dans cette étude. Au cours de la dernière année, une étude par Cysouw *et al.* [43] a récemment démontré que la détection de l'expression de PSMA en TEP est corrélée

avec des caractéristiques pathologiques d'une tumeur de haut risque et de la tendance métastatique avec 76 patients. Cysouw *et al.* [43] ont obtenu une AUC de 90 %. Une approche par validation croisée à 3 plis est employée dans cette étude. Ainsi, dans chaque pli de validation croisée, la forêt aléatoire a été entraînée sur 80% des échantillons et validée sur un sous-ensemble de 20% des échantillons. Aucune validation n'est faite sur des données n'ayant jamais été utilisées pour l'entraînement.

Conclusion

En résumé, à ce jour, il ne semble avoir aucune recherche sur le FDG-TEP/CT pour la prédiction de LN pour le cancer de la prostate. La pertinence des marqueurs radiomiques a été démontrée pour le diagnostic du cancer de la prostate. Des études effectuées sur la PSMA-TEP/CT pour la prédiction de LN ont obtenu des AUC supérieurs à 85 %. Par contre, les études portent sur un nombre de patients limité à 80, ce qui est considéré comme de petites bases de données. De plus, les segmentations sont faites manuellement, contrairement à l'imagerie IRM qui permet la segmentation automatique (limité sur les zones tumorales). L'utilisation de paramètres cliniques semble aussi être corrélée avec la détection de métastases ganglionnaires.

Malgré le fait que la PSMA présente de bons résultats, il est intéressant de faire des études sur le FDG, compte tenu de la grande disponibilité du FDG-PET/CT dans la plupart des centres de traitement du cancer. Pour le PCa, la précision du FDG-TEP/CT pour déterminer le stade est limitée, mais le PCa métastatique plus agressif et des GS de 8 à 10 présentent une activité glycolytique plus élevée. Il a été montré avec une grande banque de 148 patients avec PCa de haut grade, par Lavallée *et al.* [44], que l'IPFU (*Intraprostatic FDG uptake*) imagé par TEP peut servir de biomarqueur pour identifier les patients qui sont à risque d'échec biochimique et qui progresseront vers une résistante à la castration. Le FDG ne détecte pas avec précision les métastases des ganglions lymphatiques en préopératoire, et il ne peut pas être utilisé comme une technique d'imagerie fiable pour modifier la prise en charge du PCa. Par contre, l'important potentiel élevé de IPFU en tant que marqueur de pronostic PCa est hautement pertinent, et il est possible supposer que des marqueurs radiomiques permettent d'améliorer la prédiction.

2.3 Segmentation de la prostate, de la vessie et du rectum en CT et en TEP

La segmentation des régions tumorales est un aspect important et une source de variabilité des études radiomiques, car cette étape impacte principalement les indices de taille et de forme des tumeurs, mais aussi les indices de texture. Plusieurs méthodes automatiques et semi-automatiques de segmentation ont été proposées dans la littérature en vue de réduire le temps nécessaire au contourage et la charge de travail des opérateurs. Cela permet aussi d'augmenter la reproductibilité et la précision des tracés. Les méthodes d'apprentissage profond sont très performantes, mais la référence en milieu hospitalier reste encore la segmentation manuelle faite par un expert, tel que les radiologues, les radio-oncologues et les dosimétristes. Cette référence présente une variabilité inter et intra-opérateur rarement prise en compte. Il n'existe pas de méthode de segmentation idéale et des études de stabilité et reproductibilité des indices radiomiques sont recommandées afin de sélectionner les indices les plus robustes.

Dans ce projet, une analyse de l'extraction des marqueurs radiomiques à partir de l'imagerie FDG-TEP/CT est effectuée à partir d'une segmentation de la prostate. Il a d'abord été supposé que le recalage de la segmentation sur l'imagerie TEP serait suffisant pour un tracé de la prostate en TEP. À plusieurs reprises, la captation du FDG dans la glande était facilement visible. L'hypothèse du mauvais recalage est basée sur le remplissage de la vessie au cours de l'examen FDG-TEP/CT, possible en raison d'un délai de 20 minutes entre les coupes CT et TEP pour la région du bassin. Pour vérifier l'impact d'un mauvais recalage, deux méthodes de segmentation en TEP sont utilisées.

2.4 Méthodologie

La prostate, la vessie et le rectum ont été segmentés manuellement sur l'imagerie CT à partir du logiciel Slicer3D version 4.10.2 [45]. Les vésicules séminales ne sont pas incluses dans les segmentations de prostate et seule la glande est utilisée pour l'extraction des marqueurs radiomiques.

La première méthode est basée sur l'hypothèse que le recalage de la segmentation sur l'imagerie TEP serait suffisant pour un tracé de la prostate en TEP. Afin d'éviter une erreur de recalage, la deuxième méthode est la création d'une segmentation de la vessie en TEP. En effet, la vessie est facilement détectable sur la TEP dû à l'absorption du

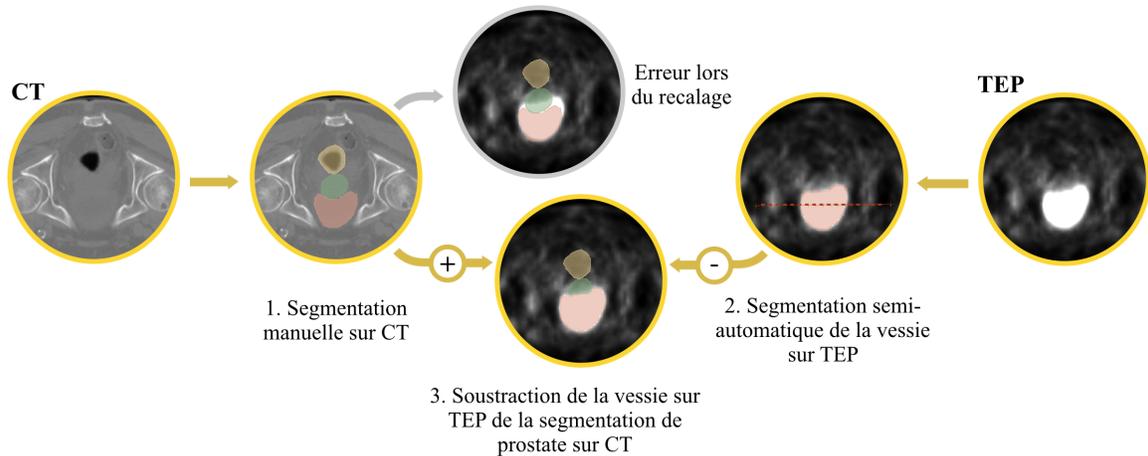


FIGURE 2.3 – Diagramme de la méthode de création de la segmentation de prostate sur TEP à partir de celle faite manuellement sur l’imagerie CT.

glucose par l’urine. Cela permet la réalisation d’une segmentation semi-automatique de la vessie par seuillage. La figure 2.3 présente le schéma des différentes étapes de la deuxième méthode de création de la segmentation de la prostate. La segmentation de prostate utilisée en TEP pour l’extraction des radiomiques est obtenue en excluant la région de vessie détectée semi-automatiquement sur la TEP de la segmentation manuelle de la prostate en CT.

La figure 2.4 présente les étapes appliquées pour obtenir la segmentation semi-automatique de la vessie. Une extension de Slicer a été créée afin de faire la création d’une segmentation en fonction de l’histogramme d’intensité d’une région désignée par l’utilisation. L’histogramme est créé à partir d’une ligne dans la région centrale de la prostate en vue axiale qui s’étend habituellement de l’os iliaque droit jusqu’à celui de gauche. L’algorithme détermine, à partir des valeurs, le seuil d’intensité permettant de délimiter les bornes de la vessie, soit 80 % de la courbe. La segmentation est ainsi créée automatiquement lorsque l’utilisateur est satisfait de l’histogramme présenté.

La validation et la comparaison des deux méthodes de segmentation sont effectuées à partir du SUV_{\max} de référence. En effet, le SUV_{\max} pour 83 patients de la banque de données est déterminé par un médecin nucléaire afin d’aider au choix de traitement. L’équation 1.1 de la section 1.2.4 est utilisée pour la mesure du nucléiste. La mesure de la concentration d’activité maximale ($C_{\max}^{\text{TEP}}(t)$) peut aussi être obtenue par l’extraction des marqueurs radiomiques dans la région de la prostate. Ce marqueur est la valeur d’intensité maximale provenant des statistiques de 1^{er} ordre avec les marqueurs radiomiques. Si la vessie est incluse dans la segmentation, la valeur maximale peut

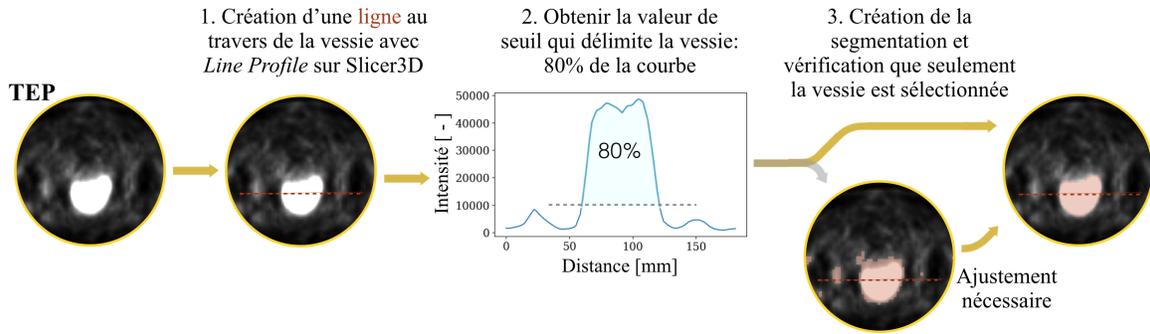


FIGURE 2.4 – Diagramme de la méthode semi-automatique de création d’une segmentation de la vessie sur l’imagerie TEP. Des ajustements manuels sont rarement nécessaires et dans la plupart des cas, il est seulement nécessaire de sélectionner la plus grande région.

varier par rapport à la valeur de référence en raison de la captation importante du FDG dans la vessie. La comparaison de la valeur de SUV_{max} calculée par le marqueur radiomique pour chaque segmentation et comparée avec la valeur de référence permet une évaluation de la présence de la vessie dans la segmentation de la prostate.

2.5 Résultats

2.5.1 Choix du seuil pour délimiter la vessie

Le seuil à 80 % a d’abord été choisi par l’observation des intensités par rapport à différents patients. Des segmentations acquises automatiquement en fonction du seuil sont présentées en exemple à la figure 2.5 pour 3 patients différents et pour 7 patients à la figure B.1 de l’annexe B. La valeur du SUV_{max} en TEP des patients sélectionnés comme exemple est réduite par l’utilisation de la segmentation semi-automatique de la vessie en TEP. Les exemples présentent différents cas lors de la comparaison du SUV_{max} avec celui identifié par le nucléiste : correspondance initiale excellente, modérée ou mauvaise ainsi que des cas de correspondances finales bonnes et mauvaises.

Pour le patient 1, aucune valeur de seuil n’est efficace afin d’éviter l’ajustement manuel de la segmentation. La captation du FDG dans la vessie est trop proche de celle de la tumeur dans la prostate. Le patient 2 ne nécessite pas d’ajustement manuel pour des seuils inférieurs à 70 %, tandis que le patient 3 ne nécessite pas d’ajustement pour des seuils inférieurs à 90 %. Par contre, à 80 %, il est possible de remarquer que la segmentation semble délimiter la vessie plus proche du contraste qu’au seuil inférieur. Ainsi, le seuil à 80 % est choisi afin de réduire le nombre d’ajustements manuels, tout

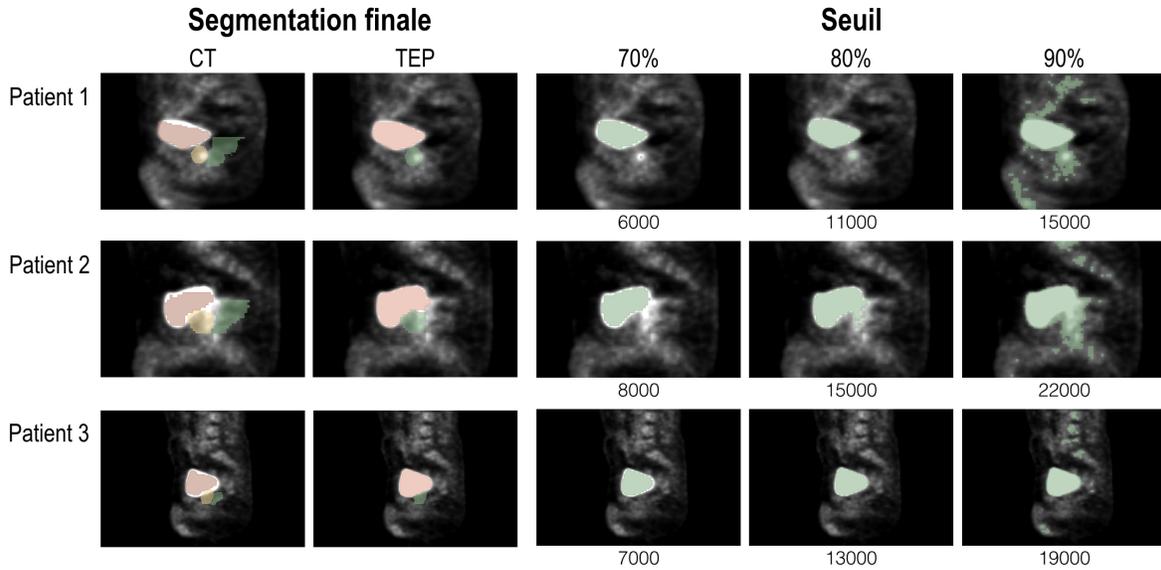


FIGURE 2.5 – Exemple de 3 patients avec différents seuils lors de la création de la segmentation de la vessie sur TEP en fonction de l’histogramme d’intensité. D’autres exemples de patients et de seuils sont présentés en annexe à la figure B.1.

en permettant un contour optimal de la vessie pour assurer une bonne exclusion.

2.5.2 Comparaison des SUV_{max}

La figure 2.6 présente la comparaison du SUV_{max} calculé avec les marqueurs radiomiques par rapport à la valeur de référence identifiée par un spécialiste. La figure 2.6a présente les résultats lorsque la segmentation manuelle faite sur l’imagerie CT est tout simplement transférée sur l’imagerie TEP. Sur les 83 patients affichés, 41 patients, soit 49 %, se situent à ± 1 du SUV_{max} de référence. L’erreur moyenne entre la valeur de référence et celle calculée est de 3 ± 5 . La différence maximale est de 21,7 tandis que la différence minimale est de -0,6. La figure 2.6b est similaire, mais correspond à la situation où le recalage est modifié par la segmentation semi-automatique de la vessie. Sur les mêmes 83 patients, 55 patients se situent dans l’interface ± 1 , soit 15 patients de plus qu’avec les résultats précédents. Cela correspond à 65 % des patients. La moyenne d’écart est maintenant de 1 ± 2 et l’écart maximal et minimal est de 17,0 et -1,4, respectivement.

Le seul point visiblement au-dessus possède un écart de -1,4 par rapport à la valeur de référence, et ceci, pour l’utilisation de la segmentation de la vessie en TEP. Un SUV_{max} calculé inférieur à celui de référence peut être dû à la position maximale de la captation du FDG dans la prostate proche de la vessie. L’écart de -0,6 peut être causé par le logiciel de mesure de l’intensité. Par exemple, il est possible que les logiciels

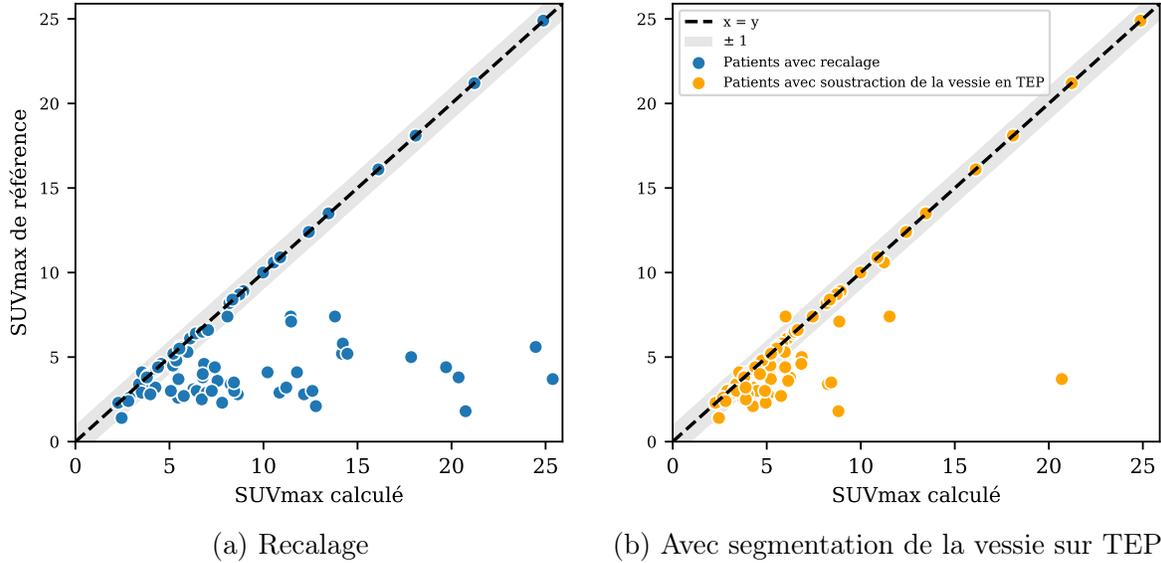


FIGURE 2.6 – Comparaison du SUV_{\max} obtenu par le nucléiste par rapport à celui obtenu avec le marqueur radiomique (voir la section 1.2.4). En a) sont présentés les résultats obtenus avec le recalage de la segmentation CT sur TEP et en b) les résultats après la correction utilisant la segmentation semi-automatique de la vessie.

utilisés n'utilisent pas le même nombre de chiffres significatifs ou la même méthode d'approximation lors des calculs. Dans tous les cas, la variation n'est pas significative comparativement aux variations des 14 autres patients en dessous de l'intervalle ± 1 désiré.

Il est intéressant de remarquer que la comparaison des SUV_{\max} supérieurs à 8 se situe toujours dans l'intervalle de ± 1 désiré pour les deux méthodes de segmentation. En effet, les écarts sont plus importants pour les SUV_{\max} inférieurs à 8. Cela suggère que pour d'importants sites de captation du FDG, l'intensité dans la prostate est supérieure à l'intensité mesurée dans la vessie. Pour de forts SUV_{\max} , la présence de la vessie dans la segmentation de la prostate n'a pas d'importance sur le marqueur radiomique d'intensité maximale.

L'utilisation d'une segmentation de la vessie sur TEP permet d'améliorer l'écart avec le SUV_{\max} de référence. Cela confirme l'hypothèse que la captation du FDG dans la vessie empiète pour plusieurs cas dans la segmentation de la prostate. Ainsi, les 20 minutes entre la prise d'imagerie CT et TEP viennent influencer l'extraction des marqueurs radiomiques. Cela peut être dû au remplissage de la vessie, à des artefacts ou à la difficulté à identifier des tissus mous en CT. En effet, il est plus facile de faire les segmentations de la prostate en IRM pour la visualisation des tissus mous. La dé-

limitation entre la prostate et la vessie en CT est visible par une petite variation de contraste. Il est possible d'utiliser des traceurs dans l'urine en CT pour faciliter l'identification de la prostate en CT. Par contre, l'excrétion urinaire du traceur peut masquer la prostate [46].

L'indice de Dice est une indication de la similarité entre deux segmentations. Lors de la comparaison des segmentations de la prostate pour les deux méthodes de segmentations, les indices de Dice des patients 1, 2 et 3 sont de 1,00, 0,95 et 0,92, respectivement. Aucune amélioration du SUV_{\max} n'est obtenue pour le patient 1, puisque la segmentation reste identique. Pour les patients 2 et 3, une réduction de 4 et de 3,55 de l'écart des SUV_{\max} est obtenu. Le tableau B.1 présente les écarts de SUV_{\max} pour les 7 patients de la figure B.1. Il est possible de remarquer que l'indice de Dice n'est pas nécessairement corrélé avec l'amélioration de la variation de l'écart des SUV_{\max} . Ainsi, on peut supposer qu'une augmentation de la valeur de seuil ne permettrait pas nécessairement de réduire l'écart entre les SUV_{\max} et que le coût d'exécution pour le nombre d'ajustements manuels augmenterait inutilement.

2.6 Conclusion

La méthode utilisée ne permet pas de résoudre toutes les variations, mais permet une amélioration pour 14 patients sur les 40 qui étaient hors de l'intervalle de ± 1 avec la valeur de référence du nucléiste. Cela permet d'obtenir une moyenne des écarts à 1 ± 2 . Ainsi, les marqueurs radiomiques sur l'imagerie TEP sont extraits de la segmentation de prostate sur l'imagerie CT en soustrayant la segmentation semi-automatique de la vessie sur TEP. Un seuil permettant de contourner 80% de la courbe d'histogramme de la vessie permet d'avoir un minimum d'ajustement manuel, tout en permettant l'amélioration de l'estimation du SUV_{\max} .

Chapitre 3

PET/CT Radiomic Analysis Performed Preoperatively to Predict Lymph Node Metastases at Radical Prostatectomy for High-Grade Prostate Cancers

**Danahé LeBlanc^{1,2}, Fatemeh Rasekh^{3,4}, Gabriel Couture^{1,2}, Philippe Després^{1,2},
Frédéric Pouliot^{3,4}, Louis Archambault^{1,2}**

¹ Département de physique, de génie physique et d'optique, et Centre de recherche sur le cancer, Université Laval, Québec, Canada,

² Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, Québec, Canada,

³ Département de chirurgie, division d'urologie, Université Laval, Québec, Canada,

⁴ Département de radiologie et de médecine nucléaire et Centre de recherche sur le cancer, Université Laval, Québec, Canada,

Résumé

Dans cette étude, nous avons développé un modèle permettant de prédire la présence des métastases LN en RP à partir des caractéristiques radiomiques intraprostatiques extraites des images FDG-PET/CT préopératoires. Un total de 1015 marqueurs radiomiques extraits par Pyradiomics ont été utilisés pour l'analyse et extrait des images FDG-TEP/CT chez 158 patients pour un cancer de la prostate de haut grade. Pour réduire la dimensionnalité du modèle, quatre couches de sélection successives ont été appliquées aux marqueurs radiomiques. La réduction du nombre de marqueurs améliore la prédiction du système. La précision et la sensibilité pour la cohorte de validation en TEP sont améliorées respectivement de 10 % et 12 %. L'ajout de paramètres cliniques au modèle augmente la prédiction du modèle, mais le gain de performance au-delà du premier paramètre ajouté est faible. En conclusion, cette étude a identifié un sous-ensemble de marqueurs radiomiques CT et TEP stables et reproductibles extraits de la prostate.

Abstract

Purpose: It was recently shown by Lavallée et al. (2019, PMID: 29609897) that intraprostatic ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) uptake measured by PET before radical prostatectomy (RP) was a strong prognostic marker of biochemical failure in high-grade prostate cancers (PCa). The sensitivity of FDG-PET/CT, however, was only 11 % in detecting lymph node (LN) metastasis. In this study, we develop a model to predict LN metastases at RP from preoperative intraprostatic radiomic characteristics extracted from preoperative FDG-PET/CT images.

Methods: FDG-PET/CT images were acquired as a staging procedure prior to prostatectomy in 158 patients for high-grade prostate cancer at biopsy (ISUP grade 4-5). A total of 1015 radiomic markers extracted with Pyradiomics were used for the analysis. To reduce the dimensionality of the model and focus only on features carrying useful information, four successive selection layers were applied to the radiomic markers. The presence of LN metastases was predicted by a random forest classifier. The training was achieved over 60 % of the dataset in 3-fold cross-validation.

Results: Reducing the number of markers improves the prediction of the system. Using only 2 % of all extracted radiomic markers, the accuracy is at its maximum for each modality. The accuracy and sensibility for the validation cohort in PET are improved by 10 % and 12 %, respectively. The addition of clinical parameters to the model increases model prediction, though with diminishing returns when more than one parameter is added.

Conclusions: This study identified a subset of stable and reproducible CT and PET radiomic markers extracted from the prostate, which could be applied to a feature selection pipeline for radiomic analyses.

3.1 Introduction

A man’s survival rate from prostate cancer (PCa), which is the second leading cause of cancer death in the United States [47], depends on the type of cancer and the stage of the disease. To improve patient outcomes, the treatment of PCa should be optimized and personalized. Accurate identification of stratification allows more precise prognostication and might have important implications regarding the initiation of adjuvant therapy [48]. Surgical excision and histologic examination of the pelvic lymph nodes (LN) provide the most accurate staging information regarding pelvic LN status in patients undergoing radical prostatectomy (RP) for clinically localized prostate cancer [49; 50; 51]. In fact, the presence of LN metastasis in men diagnosed with clinically localized prostate cancer portends a poor prognosis [52; 53; 18].

It was recently shown that intraprostatic ^{18}F -fluorodesoxyglucose (FDG) uptake as measured by positron emission tomography (PET) before RP was a prognostic marker [44]. This marker is associated with more advanced cancer, LN metastases at pathology, and earlier recurrence. FDG-PET/CT had a sensitivity of 11 % in detecting LN metastasis and just one parameter (degree of capture or SUV_{max} for maximum Standardized Uptake Value) was used to characterize the association between imaging and cancer recurrence.

Radiomic analysis is increasingly used to extract image features to serve as biomarkers [5; 3]. We hypothesize that applying such analysis on preoperative FDG-PET/CT images could help improve the sensitivity of LN metastasis detection. Radiomics is a method of extracting a large number of features from medical images using data characterization algorithms. Markers such as image texture give information about the spatial arrangement of the intensities of a selected region of an image that is not visible to the naked eye.

In this study, we investigate the use of several machine learning approaches to predict the LN metastases from the radiomic markers extracted from preoperative FDG-PET/CT images. We evaluate different feature selection methods in terms of their predictive performance and stability against data perturbation. We also evaluate combinations of clinical markers in the prediction model. Therefore, our investigation serves to identify optimal machine learning approaches for radiomics-based predictive studies, which could enhance the applications of non-invasive and cost-effective radiomics in clinical oncology.

3.2 Materials and Methods

3.2.1 Dataset

Between June 2011 and April 2014, 158 patients underwent FDG-PET/CT as a staging procedure before radical prostatectomy (RP) as part of an IRB approved protocol. Patients were all diagnosed with prostate cancer with a Gleason sum of ≥ 8 at biopsy, which corresponds to a grade group of 4 or 5 according to the revised International Society of Urological Pathology (ISUP) classification system for prostate cancer. The median follow-up was 3.4 years, the median age was 64.9 years (range 30-78 years), and the mean PSA rate at diagnosis was 11.0 ng/mL (range 1.6-94.6). Table 3.1 compares the characteristics of patients considered LN negative (pN0) because metastases were not detected and of patients with LN invasion (pN1). Surgical tissue specimens (prostate and lymph nodes) were reviewed by an experienced nuclear medicine physician. Only 32% of patients had metastatic LN.

FDG-PET/CT was performed approximately 75 minutes after the administration of 300–500 MBq FDG, with oral contrast, from the base of the skull to upper thighs, on a Biograph 6 PET/CT system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at CHU de Québec [25]. PET/CT was used to provide an anatomical frame of reference with high anatomical resolution in addition to the FDG distribution [24]. The fusion between CT and PET was not always adequate due to the acquisition time of both modality differs. In particular, the bladder sometimes fills up during the scan. The prostate, bladder and rectum were manually delineated on the CT. To correct for change in bladder filling between the CT and PET acquisitions, the bladder was also contoured on the PET datasets. Because the bladder is easily detectable on PET, automatic segmentation of the bladder by thresholding was performed using Slicer3D [54]. Finally, the prostate segmentation from the CT is used on the registered PET imaging, but after subtracting the bladder segmentation from the PET to correct for possible filling variations between both image sets.

3.2.2 Radiomic markers

Radiomic markers are obtained from the process of quantitative extraction of high-dimensional usable data from medical images. Radiomic markers are potential biomarkers that quantify characteristics that cannot be assessed easily by the naked eye, such as texture and intensity. Study of radiomic markers is an emerging and promising field. The underlying hypothesis of their use is that medical imaging provides crucial

Table 3.1 – Patient baseline characteristics according to the absence (pN0) or presence (pN1) of lymph node metastases.

Parameters	pN0	pN1
Number of patients $n(\%)$	108 (68%)	50 (32%)
Median age	62 ± 23 years	65 ± 11 years
Median PSA	9.70 ± 12.11 ng/mL	18.08 ± 20.79 ng/mL
Median SUV_{max}	3.28 ± 4.09	4.03 ± 3.74
Percentage positive biopsy cores	43 ± 23 %	74 ± 25 %
Clinical stage $n(\%)$		
T1	41 (38%)	11 (22%)
T2	43 (40%)	26 (52%)
T3	6 (6%)	10 (20%)
Tx	18 (17%)	2 (4%)
Positive lymph Nodes on PET $n(\%)$		
Nodes detected	0 (0%)	6 (12%)
No nodes	107 (99%)	44 (88%)
ISUP grade group $n(\%)$		
Group 4	78 (72%)	23 (46%)
Group 5	26 (24%)	26 (52%)

pN0: Lymph node negative, pN1: Lymph node invasion, PSA: Prostate specific antigen, SUV_{max} : Intraprostatic maximal standardised uptake value, ISUP: International Society of Urological Pathology.

information regarding tumor physiology, which could be exploited to enhance cancer diagnostics [55; 5]. Several studies have investigated various radiomic markers in terms of their prognostic or predictive abilities and reliability across different clinical settings: for the stratification of tumor histology with pre-operative ^{18}F -DCFPyL PET-CT [43], tumor grades [56] or stages and clinical outcomes [57].

In this study, a total of 1015 radiomic markers extracted from original and derived images with Pyradiomics [29] were used for the analysis. These radiomic markers are divided into three group elements: I) first-order statistics, II) 2D and 3D shape and III) texture. Textural characteristics, based on gray-level co-occurrence matrices (GLCM), gray-level run-length matrices (GLRLM), gray-level size zone matrices (GLSZM), gray-level distance zone matrices (GLDZM), neighborhood gray-tone difference matrices (NGTDM), and neighboring gray-level dependence matrices (NGLDM), make it possible to quantify the heterogeneities of the tumor. The three filters used to create the derived images are a wavelet filter, a gradient filter and a Laplacian of Gaus-

sian (LoG) filter (sigma of 1). Thus, the 1015 markers are composed of 105 markers from the original image, and 728, 91 and 91 markers, respectively, from the intermediate images resulting from the application of the wavelet, gradient and LoG filters.

3.2.3 Features Selection Methods

Machine learning algorithms generally require large amounts of data to produce meaningful results. However, it may be desirable to scale back the number of features, or input dimensionality, to reduce the computational cost of modeling and, in some cases, improve the performance of the model by reducing overfitting. Feature selection methods can be used to identify and take away unnecessary, irrelevant and/or redundant attributes from data that do not contribute to the accuracy of a predictive model or may decrease the accuracy of the model. Feature selection also reduces the complexity of a model, makes it easier to interpret, and reduces overfitting.

To reduce the dimensionality of the model and focus only on features carrying useful information, four successive selection layers were applied to the radiomic markers: I) robustness to small changes in segmentation, II) multicollinearity analysis, III) mRMR (minimum Redundancy Maximum Relevance) and IV) feature importance selection with random forest. The schema of the feature selection methods is presented in Figure 3.1. Each selection layer is defined in the following subsections.

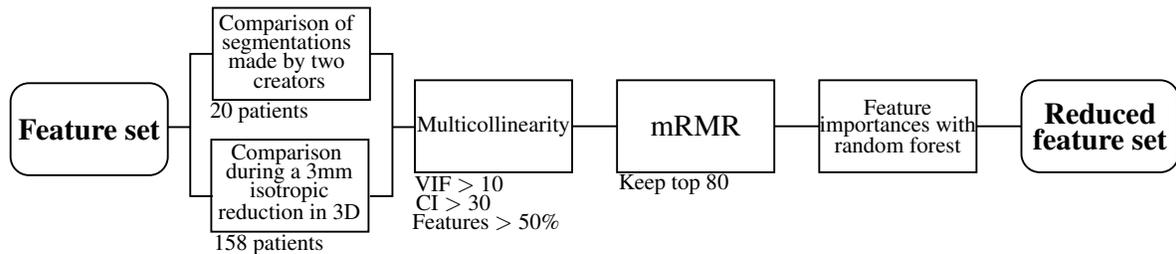


Figure 3.1 – Diagram of the feature selection method used. Four layers of filtration were applied to the radiomic features: I) modification of the segmentation, II) multicollinearity analysis, III) mRMR and IV) feature importances with random forest. The variance inflation factor (VIF) and condition index (CI) are used as a tool to quantify the presence and severity of multicollinearity

Comparison by creators and geometric modification

Accurate prostate segmentation on CT images is a task that is not easily reproducible by human practitioners [58; 59]. The main cause of this is the low contrast between the outline of the prostate and the neighbouring organs. This is especially true for the

base and apex of the prostate. In this study, a comparison of the radiomic markers was therefore implemented in order to select the markers which vary the least when the segmentation is modified in a minor fashion.

Two tests are combined to this end with similar methods. The first test compares the deviation between the markers obtained after two independent creators contoured the prostate, the rectum and the bladder on CT. A total of 20 patients were segmented by both creators. This helps to highlight the regions in which it is more difficult to delimit the organs. The second test is an automated test: a geometric modification is applied to the original segmentation of the prostate to reduce the segmentation by 3 mm in all 3 dimensions. This test was performed on 158 patients in the database.

For each test, the radiomic markers are standardized by the values obtained from the original segmentation and then the deviation between segmentations is evaluated. The average deviation of all patients is used to define the most robust markers.

Multicollinearity

A subset of the radiomic markers can also be filtered out to eliminate redundant information. It is therefore appropriate to check whether we are in the presence of multicollinearity early in the analysis.

A tool used to detect the presence of multicollinearity is the variance inflation factor (VIF) [60], defined by:

$$\text{VIF}_j = \frac{1}{1 - R_j^2}, \quad (3.1)$$

where the coefficient of determination R_j^2 of this regression measures the proportion of the variability of the j^{th} variable according to the linearity of the other variables.

Several authors suggest $\text{VIF} > 10$ as a situation in which the presence of multicollinearity may have important consequences [60; 61]. However, VIF alone is not a complete diagnosis. The condition index (CI) is useful to measure how much the output value of the function can change for a small change in the input argument [62]. It is computed by finding the square root of the maximum eigenvalue divided by the minimum eigenvalue of the design matrix. The largest condition index is called the condition number. If the condition number is above 30, the regression may have severe multicollinearity [60]. Condition index cannot indicate multicollinear explanatory variables.

Most multivariate statistical approaches involve decomposing a correlation matrix into linear combinations of variables. The variance of each of these linear combinations

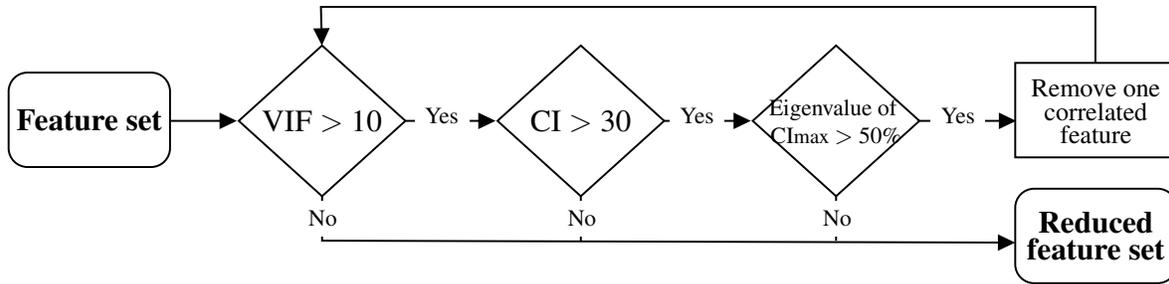


Figure 3.2 – Diagram of the multicollinearity method for features selection.

is called an eigenvalue. Variance decomposition proportions obtained from the eigenvalues can identify the multicollinear variables by showing the extent of the inflation. When two or more eigenvalues are higher than 0.5 for the maximum condition index, their associated explanatory variables are multicollinear and one of the features can be discarded. This method, shown in diagram form in Figure 3.2, has to be repeated until it is no longer caught in the loop, i.e. when a multicollinearity condition is no longer detected.

Minimum Redundancy Maximum Relevance (mRMR)

The third feature selection layer uses mRMR software packages [63] on Python 3. Minimum Redundancy Maximum Relevance (mRMR) selection is used for ranking features from the most to least important. Usually, the features selected are those that correlate the strongest to the classification variable. This is called maximum-relevance selection. On the other hand, features can be selected to be mutually far away from each other while still having a high correlation to the classification variable. Only the top 80 markers on the list are kept for the model. It was shown in the article by Peng et al. [63] that mRMR selection was found to be better than the selection of maximum relevance: 15 features selected with mRMR lead to better classification accuracy than 50 features with maximum relevance. A decrease of $(3.3 \pm 0.9)\%$ in the error rate is observed when using mRMR instead of maximum relevance.

Feature importance with random forest

Random forests [64] are popular machine learning methods due to their relatively good accuracy, robustness and ease of use. Random forests consist of several decision trees. Each node of the decision trees is a condition on a single characteristic, designed to split the data set in half so that similar response values end up in the same set. The choice of the optimal condition is based on the measurement of the impurity. Node impurity

represents how well the trees split the data. There are several impurity measures; one option is the Gini index. When determining the importance in the variable, the Gini index measures the probability of a specific feature that is classified incorrectly when selected randomly.

During the formation of a tree, we can calculate to what extent each characteristic contributes to a decrease in the weighted impurity. The function for features importance from Scikit-Learn used in this work is based on this logic [65]. This approach is intrinsically biased because it tends to inflate the importance of continuous features or high-cardinality categorical variables. Nevertheless, this method was used as the last layer of marker selection to allow the selection of a small number of radiomic markers, between 15 and 20 markers.

3.2.4 Classifiers

The presence of LN metastases is predicted by a random forest classifier. The training is achieved over 60 % of the dataset in 3-fold cross-validation, so that the training cohort is composed of 96 patients (T, n=96) and the validation cohort, of 64 patients (V, n=64). In the process of model building, every model was tuned by optimizing the hyperparameters to maximize the prediction performance. For each model, parameter estimation using a grid search with 3-fold cross-validation was applied to the training data. The AUC (Area Under the Curve) ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was used as an evaluation standard for parameter tuning. The final preferred model was selected by comparing the performance on the validation data.

3.3 Results

3.3.1 Selection of radiomic markers

Table 3.2 presents the number of radiomic markers selected after each additional selection layer. In section I. of the supporting document is presented an evaluation of the impact of prostate segmentation on radiomic markers by the first selection layer. It can be seen from Figure 3.3 that reducing the number of markers improves the prediction of the system. In fact, the accuracy is at its maximum for PET when using only 2 % of all extracted radiomic markers, which leads to an augmentation of 10 % in accuracy, 12 % in sensitivity and 5 % in specificity for the validation cohort. The accuracy for the PET scan after all selection layers is (70 ± 18) % and (71 ± 4) % for the training and valida-

tion cohorts, respectively. Similarly, the sensitivity is $(40 \pm 20) \%$ and $(20 \pm 10) \%$ for the training and validation cohort, while the specificity is $(87 \pm 5) \%$ and $(95 \pm 3) \%$. The same observations cannot be made in PET-CT, where the use of all radiomic markers allows the best sensitivity to be $(10 \pm 10) \%$ for the validation cohort. The other models obtain a sensitivity of zero except for the prediction after the mRMR selection layer where the sensitivity is $(5 \pm 7) \%$. An evaluation of the usefulness of each of the radiomic marker selection layers is presented in section II. of the supporting document.

Table 3.2 – Number of radiomic markers selected after each additional selection layer.

Modality	Number of radiomic markers				
	None	Comparison Segmentations	Multicollinearity	mRMR	Random Forest
PET	1015	576	155	80	17
CT	1015	710	228	80	20
PET-CT	2030	1286	338	80	21

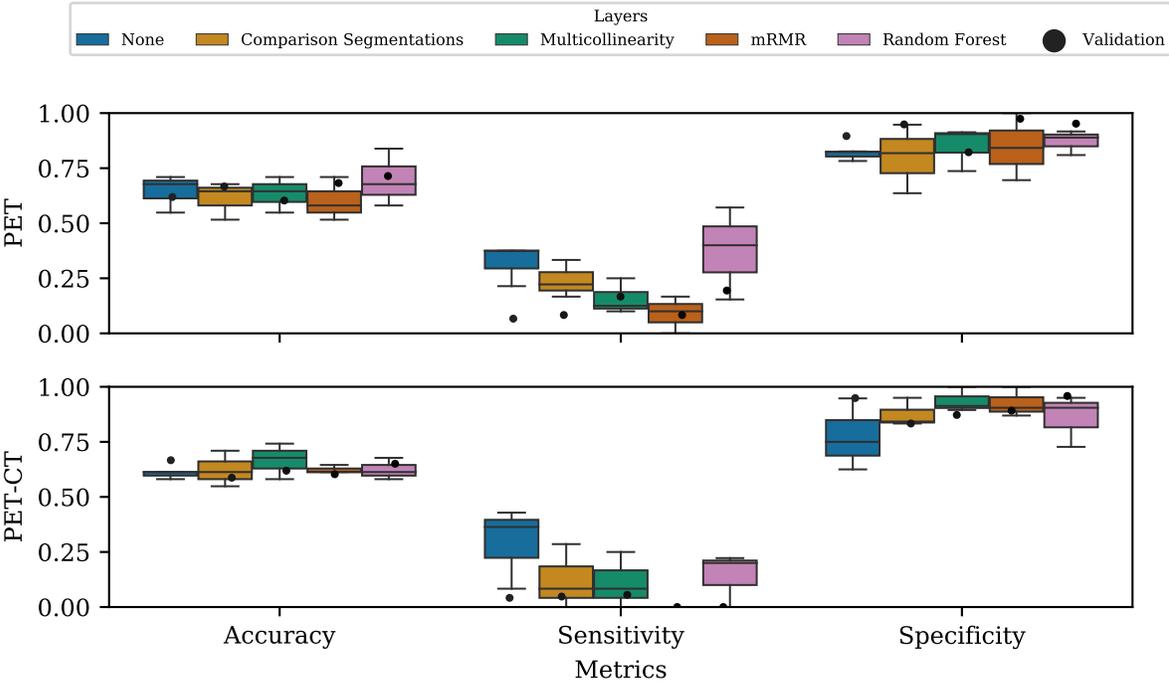


Figure 3.3 – Comparison of pN number prediction models after the addition of each of the radiomic markers selection layers. The PN number indicates the presence of lymph node metastases. The number of markers after each layer is presented in Figure 3.2 in the supporting document.

In summary, the best model is obtained after the fourth selection layer with PET markers, i.e. with only 17 markers. The list of selected markers is presented in Table 3.3 in section III. of the supporting document. For PET, the group is composed of 9 markers of first-order statistical characteristics and 8 markers of texture characteristics (no shape characteristics). Also, 10 markers of the selected markers were extracted from the intermediate image resulting from the application of the wavelet filter. For PET-CT, the group is composed of 21 markers: 7 markers of first-order statistical characteristics and 14 markers of texture characteristics, and 13 markers from the wavelet filter image. There are 13 PET markers and 8 CT markers.

3.3.2 Combining radiomic markers and clinical parameters

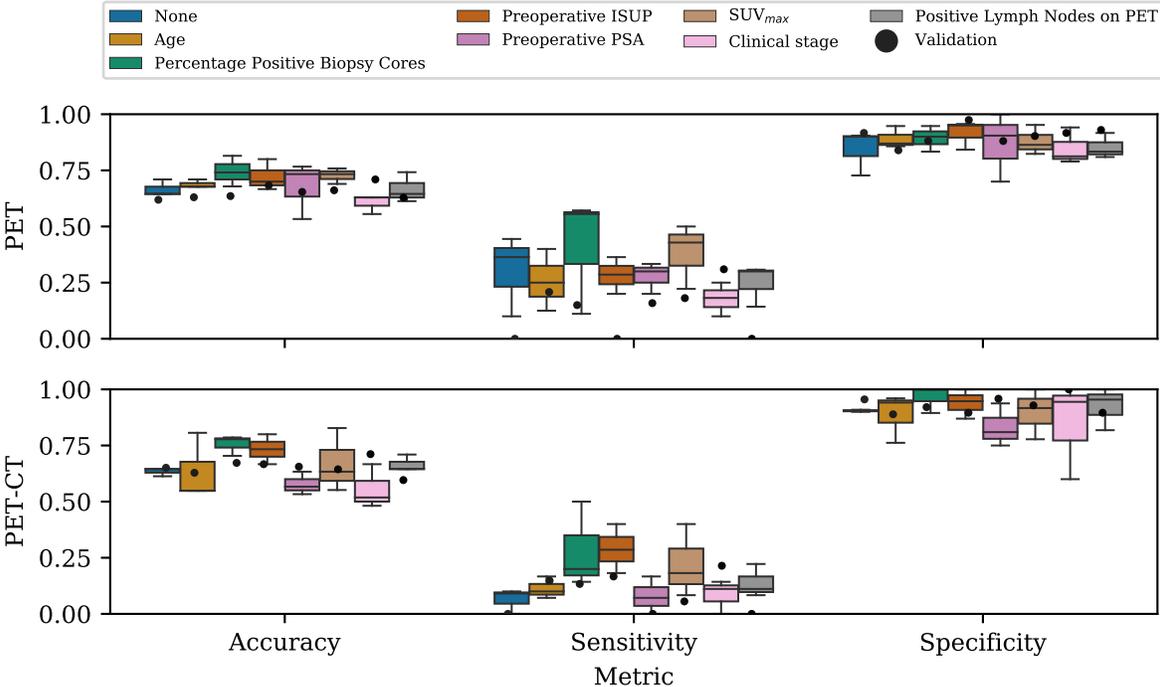


Figure 3.4 – Evaluation of the accuracy, sensitivity and specificity when predicting the presence of lymph node metastases with the final prediction model and with the combination of a clinical parameter.

To date, oncologists use parameters such as ISUP, SUV_{max} to make decisions about patient treatment. Figure 3.4 shows the use of adding one clinical parameter with the 17 radiomic markers selected by our model. Adding clinical parameters improves accuracy almost every time. Only preoperative PSA and clinical PET-CT training

contradict this last observation. The addition of clinical T stage to the 17 radiomic markers reduces the variance of sensitivity over the training cohort. For validation cohort results, adding clinical T stage to radiomic markers improves in PET sensitivity and accuracy by 30 % and 11 %, respectively. For PET-CT, the accuracy and sensitivity increases by 21 and 4 %, respectively.

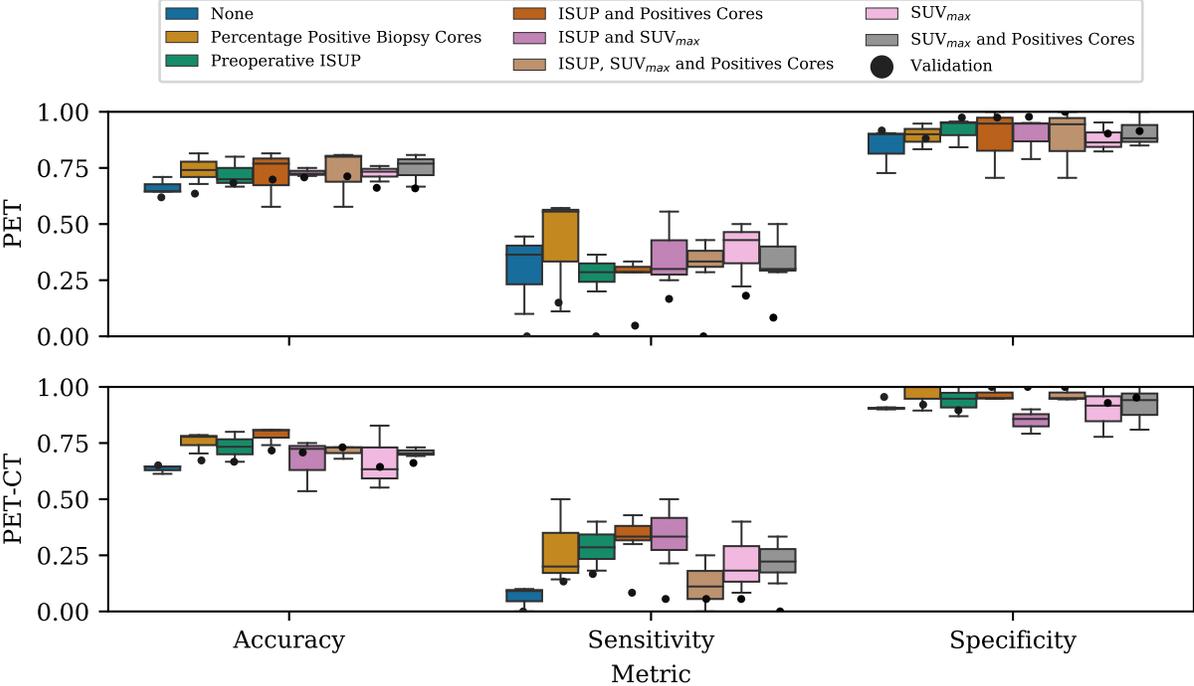


Figure 3.5 – Evaluation of the accuracy, sensitivity and specificity when predicting the presence of LN metastases with the final prediction model and with the combination of different clinical parameters. The chosen parameters are percentage of positive biopsy cores, SUV_{max} and preoperative ISUP.

Figure 3.5 shows the combination of clinical parameters. No combination is significantly superior to previous results. On the same figure, it can be seen that the standard deviation decreases with the use of several clinical parameters, from 13 to 8 % for sensitivity and from 19 to 10 % for specificity. The standard deviation for accuracy slightly increases from 5 to 7 %. The average results on the validation cohort for the four combinations of clinical parameters are (69 ± 2) , (7 ± 6) and (97 ± 3) % for accuracy, sensitivity and specificity, respectively, which is slightly higher than the average of the three parameters when used alone with the model: (66 ± 2) , (11 ± 8) and (91 ± 4) %. Thus, the specificity is above 90 % in all cases except for SUV_{max} at (88 ± 9) %. The

average sensitivity obtained in training is $(35 \pm 3)\%$ when combined and $(40 \pm 10)\%$ when the parameters are used alone with the model.

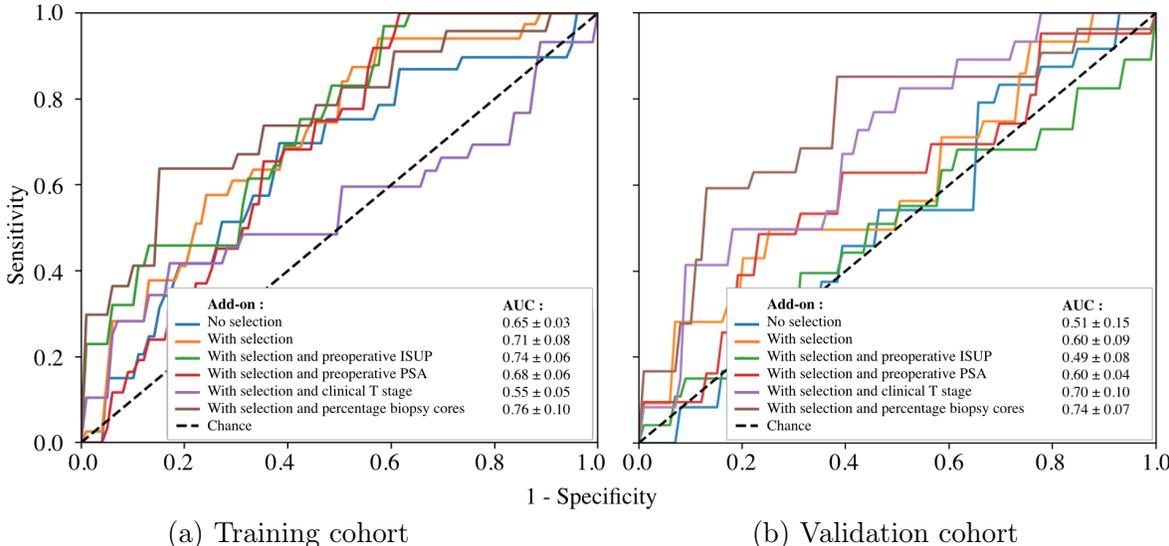


Figure 3.6 – Mean cross-validated receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of lymph node metastasis prediction according to PET features after the fourth layer of selection with add-on clinical parameters: a) of the training cohort and b) of the validation cohort.

In Figure 3.6 are shown the ROC curves for the training and validation cohorts with the different clinical markers highlighted in the previous results. This figure allows a global comparison of the sensitivity and specificity of the different models evaluated in this paper. We confirm once again that the model with the selection of radiomic markers gives better results, improving from $(65 \pm 3)\%$ to $(71 \pm 8)\%$ in training and from $(51 \pm 15)\%$ to $(60 \pm 9)\%$ in validation. Adding clinical parameters to the selection model allows an increase in AUC except clinical T stage and preoperative ISUP. Others parameters, when used with radiomics, show that the AUC is no longer below the chance level for the validation cohort. The best result is obtained with the percentage biopsy cores at $(76 \pm 10)\%$ and $(74 \pm 7)\%$ for training and validation, respectively.

3.4 Discussion

With our method, a model composed of only 17 radiomic markers extracted from PET imaging allows a $(71 \pm 4)\%$, $(20 \pm 10)\%$ and $(95 \pm 3)\%$ for the prediction of LN metastasis in accuracy, sensitivity and specificity, respectively. The selection method

eliminates weak and redundant markers. It was also shown that the four steps of marker selection typically lead to better prediction models. It is also useful to point out that a smaller number of markers allows faster prediction by the software than with the full set of markers.

Comparing scores of radiomics-based versus standard PET metrics-based models proved difficult. One of the first evaluations of ^{68}Ga -PSMA-PET for LN staging in a cohort of 130 patients with intermediate to high-risk PCa obtained 65.9 %, 98.9 % and 88.5 % in sensitivity, specificity and accuracy, respectively [66]. Another study for ^{68}Ga -PSMA-PET imaging for 30 high-risk patients prior to radical prostatectomy obtained a sensitivity of 33.3 % and a specificity of 100 % [67]. The sensitivity and specificity of our model is (20 ± 10) % and (95 ± 3) %, respectively. It's really close to those obtained with PSMA before radical prostatectomy.

Our findings indicate that the combination of PET- and CT-based features do not improve the precision of LN metastases. With PET-CT, 8 CT markers are selected with 13 PET markers. The reason for this could be that, quite simply, PET imaging has a much more functional information and highlights cancerous areas thanks to the FDG tracer. CT imaging for prostate imaging is mainly used for the morphological aspect of the prostate. For example, it is proven that cancer is correlated with prostate size and inflation [68]. CT imaging lacks contrast due to pelvic artifacts that blur the data and distract attention from the system.

The combination of clinical parameters with radiomic markers allows improving the system: we observed an increase in sensitivity of up to 30 % and 21 % for PET and PET-CT, respectively, with the addition of the clinical T stage. A similar observation was also made on the ROC curves of Figure 3.6 where the AUC of the validation cohort becomes higher than the chance level with the addition of the clinical parameters. When comparing predictions with univariate clinical nomograms, only clinical T stage shows an improvement in combination with radiomic markers.

The performance gain from the combination of multiple clinical parameters is not significant, but allows the reduction of uncertainties. All three are risk indicators for prostate cancer and give similar information to the model. Indeed, a larger SUV_{\max} indicates high FDG uptake in the PET image, thus the obvious presence of more aggressive cancer cells. ISUP is a score characterizing the degree of tumor differentiation. Since prostate tumors rarely develop in a single, perfectly identical focus, this score reflects the heterogeneity of the tumor by adding two grades. The database used is

composed of high-risk grade patients, so unlike SUV_{max} and percentage positive biopsy cores which are continuous values, the ISUP is a fixed value determined for each patient. This value is determined from an observation of the biopsy tissues. One could say that the SUV_{max} is also determined by an observation made by experienced nuclear medicine physician, but unlike a biopsy, the values are more accurate. Positive biopsy cores for the percentage of cancer is a poor prognostic factor for patients with low- and intermediate-risk prostate cancer [69]. Thus, it can be assumed that the clinical parameters allow improving the prediction model. They give essentially the same information, but reduce uncertainties.

Previous studies have erroneously used only the training dataset to evaluate the validity of the predictions. Doing so leads to AUCs of 90% obtained by a study by Cysouw *et al.* [43] who recently demonstrated that the detection of PSMA expression in PET correlates with pathological features of a high-risk tumor and metastatic tendency with 76 patients. A 3-fold cross-validation approach is employed, however, no validation is done on data that has never been used for training. The use of a validation cohort is essential in obtaining an unbiased evaluation of the fit of a model on the training dataset [70]. Therefore, the results obtained in this study cannot be compared directly to previous studies.

In future work, a comparison of the prediction measures with the nomograms, i.e., prediction using only the clinical markers, would allow a more complete validation of the use of radiomic markers and their relevance in the therapeutic decision. Studying nomograms on the same patient database would allow the separation of the prediction made by radiomic markers from clinical ones. In contrast to machine learning methods, however, nomograms don't lead directly to the identification of patients who will develop lymph node metastases.

Also, one main area of improvement for our study is to increase the number of patients for both the training and validation cohorts. Increasing the number of patients with lymph nodes, by augmenting the dataset, may allow us to keep more features without allowing overfitting to happen, and improve the performance of the model. Another area of improvement would be to test on an external dataset to verify the generality of our model.

3.5 Conclusion

A thorough analysis of the radiomic characteristics of FDG uptake absorption in the prostate could allow accurate prediction of LN metastasis prior to radical prostatectomy. Reducing the number of markers with our four-layer selection method improves prediction. Ultimately, when coupled with clinical data, the algorithm could better predict the risk of fatal prostate cancers and allow for better management. In summary, the best model is obtained after the fourth selection layer with PET markers, i.e. with only 17 markers and with the addition of the percentage biopsy cores as a clinical parameter, with an AUC of $(74 \pm 7)\%$. Within the context of automated detection and segmentation, this finding is important for radiomics analysis. Our results suggest that the performance of radiomics-based analysis is at least equivalent to that of standard PET metrics, while radiomic markers can be generated at no additional cost. Furthermore, the presented results and implemented algorithms will be extended to other tumor entities to verify the ability of the prediction model.

Supporting Information

I. Prostate segmentation impact on radiomic markers

The first step in the radiomic marker selection process is to compare the radiomic marker values from segmentations made by two observers. The average Dice index for the 20 patients contoured by two observers was 0.793. Each of the 1015 radiomic markers were extracted for both segmentations and for each patient, then the difference between the marker values for each patient was computed. Figure 3.7 shows the standard deviation of the difference between each observer for both CT and PET scans. The figure groups the markers according to the category and according to the filter applied to the image during extraction. The average standard deviation for each filter is the same, i.e. 0.14 ± 0.03 . For the comparison of the deviation according to the radiomic marker categories, the average is around 0.15 ± 0.04 except for the shape markers where the average is 0.332 ± 0.003 . The distribution is narrower for CT than PET markers for both filters and categories.

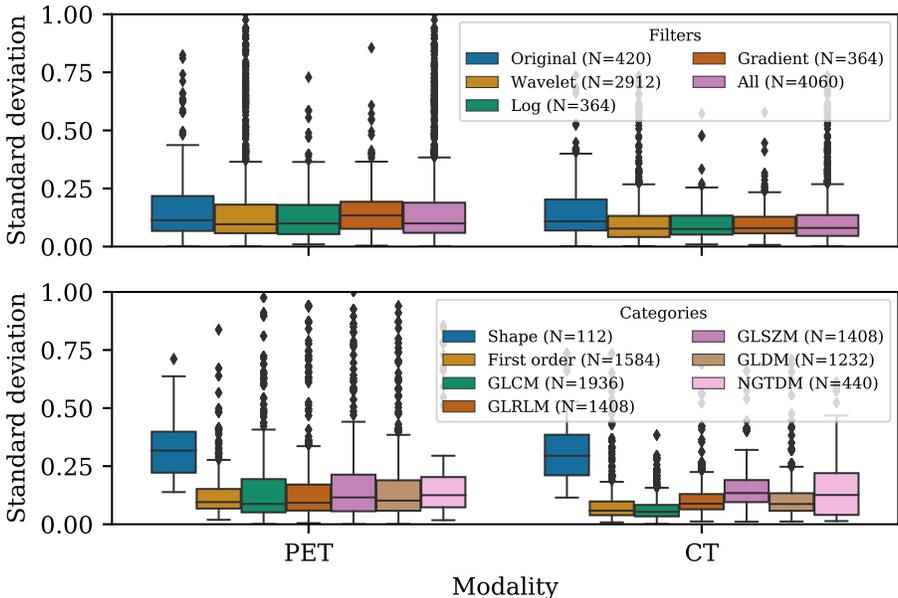


Figure 3.7 – Comparison of the difference obtained between the two segmentations made by two observers for radiomic markers extracted from PET and CT scans. In the upper graph, the differences are grouped according to the filter applied to the image during the extraction of the markers, while they are grouped according to the radiomic category in the lower graph.

When studying the impact of the segmentation on the values of radiomic markers, we

found, unsurprisingly, that shape markers are most affected by contour variations. One challenge of manual segmentation on CT images is to determine the apex and base of the prostate because of large inter-patient variability and slice thickness [71]. Because of this variability, shape markers were excluded from the final model. The group of PET markers selected by the method was only composed of texture markers and first-order markers, i.e. 8 and 9 markers, respectively.

II. Prediction model quality assessment

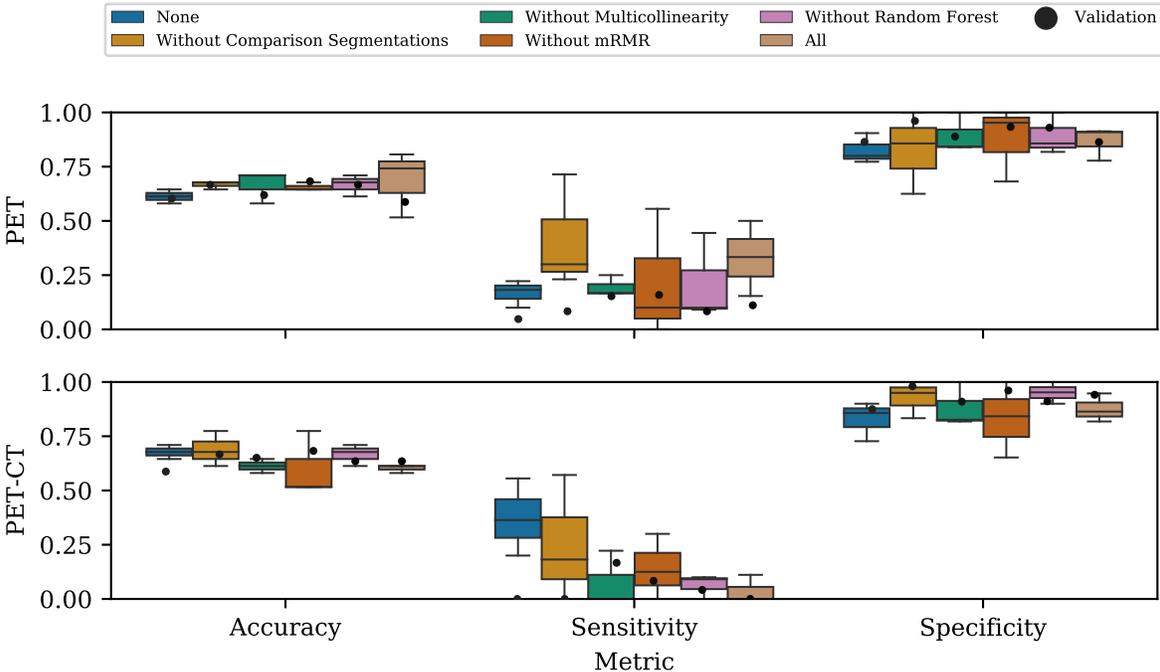


Figure 3.8 – To ensure that each of the selection layers is used in our system, a prediction for accuracy, sensitivity and specificity is made by removing each layer one at a time. The results obtained are compared with the models without variable selection (*None*) and with the final model (*All*) for PET in the top graph and PET-CT in the bottom one.

To evaluate if the feature selection process outlined on Figure 3.1 improves the overall prediction model, a series of 5 models were trained to predict the presence of LN metastases. For each model after the first, one layer of feature selection was omitted. In Figure 3.8, the best accuracy obtained in PET, i.e. $(70 \pm 20)\%$, is obtained with the model that includes all feature selection layers. It is also with the final model that the highest average sensitivity is obtained, $(30 \pm 20)\%$. Regarding the specificity,

although the maximum obtained at $(90 \pm 20) \%$ is by omitting mRMR, the final model is not very far with $(87 \pm 8) \%$. Like previously, the same observations cannot be made in PET-CT, where the use of all radiomic markers allows the best sensitivity to be $(40 \pm 20) \%$.

III. Radiomic markers selected

Table 3.3 shows the radiomic markers selected after the selection method presented in section 3.2.3. The radiomic markers are presented according to the image used for the extraction: either the original image or the filtered images. They are also classified according to the category of radiomic markers, either first-order or second-order. The latter is represented by the matrix used to calculate the marker.

Table 3.3 – Best markers for classification based on the selection method used for PET and PET-CT. The two tables present the characteristics after all marker selection layers for PET (right) and PET-CT (left). The markers are classified according to the filter applied to the imaging and the category of radiomic markers.

Features selected PET			Features selected PET-CT					
Filter	Category	Feature	Filter	Category	Feature	Modality		
Original	First-order	Interquartile Range	Original	First-order	Energy	PET		
		Informational Measure of Correlation 2			GLCM	Informational Measure of Correlation 2	PET	
		Short Run Low Gray Level Emphasis			GLRLM	Long Run High Gray Level Emphasis	CT	
Gradient	First-Order	Zone Percentage	Gradient	GLSZM	Large Area Low Gray Level Emphasis	CT		
		Median			Log	First-order	Energy	CT
		Small Dependence Emphasis				GLCM	Informational Measure of Correlation 2	PET
Wavelet	First-Order	Large Area Low Gray Level Emphasis	Wavelet	First-Order	GLSZM	Zone Percentage	CT	
		Kurtosis			NGTDM	Busyness	PET	
		90 Percentile			HHL	Kurtosis	PET	
		Interquartile Range					HLH	10 Percentile
		Interquartile Range			LLH	PET		
		Range			LLL	CT		
		Median			HLL	90 Percentile	PET	
		Total Energy			HLL	GLCM	Informational Measure of Correlation 2	PET
		Inverse Variance			LHL	PET		
		Dependence Variance			LLL	GLRLM	Long Run Emphasis	PET
Run Percentage	LLL	Short Run High Gray Level Emphasis	CT					
Legend:			HHL	GLSZM	Zone Variance	PET		
GLCM: Gray Level Co-Occurrence Matrix			HLH	Large Area Low Gray Level Emphasis	CT			
GLDM: Gray Level Dependence Matrix			HHL	NGTDM	Busyness	PET		
GLRLM: Gray Level Run-Length Matrix			HHH			CT		
GLSZM: Gray Level Size Zone Matrix								
NGTDM: Neighbouring Gray Tone Difference Matrix								
L: Low-pass								
H: High-pass								

Conclusion

En conclusion, la radiomique en PCa pourrait permettre d'intervenir avant la résistance à la castration associée aux patients avec un grand risque de récurrence. En effet, identifier ces patients atteints du cancer de la prostate et la stadification du cancer est intéressant d'un point de vue clinique pour poser un pronostic plus juste, aider à planifier le traitement et prévoir l'évolution de la maladie. L'importance des métastases ganglionnaires, en particulier leur rôle dans la prédiction de la progression de la maladie et la détermination des futurs traitements postopératoires, souligne la nécessité de prédire la présence ou l'apparition de métastases ganglionnaires.

Une méthode de segmentation de la prostate pour l'imagerie TEP a été développée afin de s'assurer d'un bon recalage de la segmentation faite sur CT. Une segmentation semi-automatique de la vessie en TEP a permis d'obtenir un écart moyen de 1 ± 2 avec le SUV_{max} de référence. En utilisant cette méthode, 14 patients supplémentaires se retrouvent dans l'intervalle désiré de ± 1 . Cela montre que le délai entre l'acquisition TEP et l'acquisition CT peut venir influencer les marqueurs radiomiques si des modifications ne sont pas apportées à la segmentation. Une limite de cette analyse vient du fait que les segmentations ont été effectuées par deux étudiantes. Il est possible qu'une segmentation effectuée par des spécialistes permette la diminution des écarts avec la valeur de référence. De la même façon, les ajustements manuels apportés aux segmentations de vessie et la création de l'histogramme d'intensité peuvent varier en fonction de l'utilisateur. Cette méthode de segmentation demande du temps pour la création et la vérification de chacune des segmentations créées.

Par la suite, une méthode de sélection composée de 4 couches a été conçue afin de déterminer les marqueurs radiomiques les plus robustes sans redondance. Les 4 couches sont : I) robustesse des marqueurs selon une variation de segmentation (manuel et automatique), II) test de multicollinéarité, III) mMRM et IV) importance par forêt d'arbres décisionnels. Cette méthode montre l'efficacité de l'utilisation de seulement 17

biomarqueurs en TEP, soit moins de 2% des 1015 marqueurs extraits. Les résultats présentent une meilleure prédiction avec la modalité d'imagerie TEP que lors de la combinaison avec les biomarqueurs CT. L'utilisation de la combinaison des marqueurs avec les paramètres cliniques utilisés pour le PCa permet d'améliorer la prédiction de la présence de métastases ganglionnaires. Le stade clinique de la tumeur permet d'obtenir une AUC de $(79 \pm 9)\%$. Il serait intéressant de comparer les résultats du modèle de prédiction sur une plus large banque de patients. En effet, dans cette étude, seuls les patients patients à haut risque (ISUP de 4 ou 5) ayant subi une prostatectomie radicale étaient sélectionnés. Il serait aussi intéressant de comparer les résultats obtenus avec une banque de patients externes au CHU de Québec. De plus, utiliser une banque de patients avec une sélection moins sévère des différents grades faciliterait la comparaison avec les études précédentes.

Pour finir, l'utilisation de modèles de prédiction avec marqueurs radiomiques est intéressant pour les études cliniques. La prévision de l'efficacité des traitements pourrait bénéficier de la constitution de cohortes mieux ciblées dans les études de traitements. Plusieurs études comparent leurs résultats avec ceux obtenus de banques de patients très variables de la leur, soit avec un nombre de patients ou des critères de sélection différents, ce qui diminue la qualité de la comparaison entre différentes méthodes. De plus, il est difficile de comparer l'efficacité entre l'utilisation du traceur FDG et PSMA. Pourtant, puisque les sensibilités obtenues en FDG sont inférieures aux résultats de la PSMA, une méthode de comparaison entre les deux traceurs utilisés pour l'imagerie serait pertinente.

Annexe A

Termes DICOM de l'HDQ

La banque de patients utilisée dans ce projet provient des patients de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ). Chaque patient est enregistré sous forme de fichier DICOM. Les examens, appelés *Study* par le standard DICOM, regroupent les différentes séries d'images prises pour chaque patient pour l'étude. Le tableau A.1 présente ceux employés pour l'extraction des marqueurs radiomiques. Les noms des images varient d'un patient à l'autre, mais l'extraction sur les images TEP est effectuée sur celles avec correction de l'atténuation (AC pour *Attenuated Correction*).

TABLE A.1 – Nom des études et des séries d'images utilisées pour l'extraction des marqueurs radiomiques dans ce projet.

Information	DICOM	Modalité	Nom
Étude	<i>Study</i>		FDG Pancorporelle-TEP-CO FDG Oncologie-TP
Série	<i>Series</i>	CT	CT 2.5 WB AC CT 2.5 WB CT WB
		TEP	TEP WB CORR (AC) TEP WB XL CORR (AC) TEP WB XL HD (AC) PET HD (AC) PET WB (AC)

Les noms et étiquettes standardisés, pour faciliter la communication et la gestion des informations d'imagerie médicale et de données connexes entre les divers centres médicaux, apparaissent dans ce tableau. Le *Browser Dicom Standard* par Innolitics est un outil visuel pratique pour les normes DICOM [72].

TABLE A.2 – Information DICOM nécessaire pour le calcul du SUV_{\max} à partir des équations 1.1 et 1.2.

Tag	Nom		Description	Calcul
(0010,1030)	Patient's Weight	W	Poids du patient, en kilogrammes [kg]	SUV
(0008,0031)	Series Time		Heure début de la série	Δt
(0018,1072)	Radiopharmaceutical Start Time		Heure de l'administration du produit radiopharmaceutique	Δt
(0018,1074)	Radionuclide Total Dose	D_I	Dose radiopharmaceutique administrée au patient au moment de l'administration, en becquerels [MBq]	SUV
(0018,1075)	Radionuclide Half Life	$T_{1/2}$	Demi-vie du radionucléide, en secondes [s]	d
(0054,1001)	Units		Unités de valeur des pixels (après conversion)	
(0054,1102)	Decay Correction			Δt

Les équations 1.1 et 1.2 sont réécrites avec leurs noms DICOM du tableau A.2 pour faciliter la recherche des étiquettes (les entêtes DICOM sont toujours en anglais) :

$$SUV_{\max} = \frac{C_{\max}^{\text{TEP}}(t)}{D_I \cdot d} \cdot W, \quad \text{où :}$$

$C_{\max}^{\text{TEP}}(t)$: Activity Concentration [kBq/ml],

D_I : Injected Dose [MBq],

d : Dose Decay Correction Factor,

W : Body Weight [kg].

$$d = 2^{\frac{-\Delta t}{T_{1/2}}}, \quad \text{où :}$$

$T_{1/2}$: Radionuclide half life [s],

Δt : Decay Time [s].

If Decay Correction = START, Δt = Series Time - Radiopharmaceutical Start Time

If Decay Correction = ADMIN, Δt = 0.

Annexe B

Exemple de seuil pour la segmentation de la vessie en TEP

La figure B.1 présente 4 exemples supplémentaires de la section 2.3. Les exemples présentent la segmentation automatique pour des seuils supplémentaires de 75 et 85%. Ces exemples présentent différentes segmentations manuelles qui ont été nécessaires : simple (patients 6 et 7) à très compliqué (patients 4 et 5). Les résultats du tableau B.1 présentent les différences de SUV_{\max} selon la segmentation utilisée.

TABLE B.1 – Comparaison des SUV_{\max} calculés à partir des 2 méthodes de segmentation de la prostate avec celui de référence identifié par un professionnel : 1. recalage sur TEP de la segmentation manuelle faite sur CT et 2. soustraction de la segmentation semi-automatique de la vessie sur l'imagerie TEP du recalage.

Patient	Indice de Dice	ΔSUV_{\max}		Écart
		Recalage	Recalage modifié	
Patient 1	1,00	-0,05	-0,05	0,00
Patient 2	0,95	4,05	0,05	-4,00
Patient 3	0,92	3,45	-0,10	-3,55
Patient 4	0,98	-0,02	-0,02	0,00
Patient 5	0,95	5,44	0,27	-5,17
Patient 6	0,99	0,62	-0,05	-0,67
Patient 7	0,98	5,83	1,30	-4,53

ΔSUV_{\max} : Écart entre le SUV_{\max} de référence et celui calculé sur la segmentation de prostate.

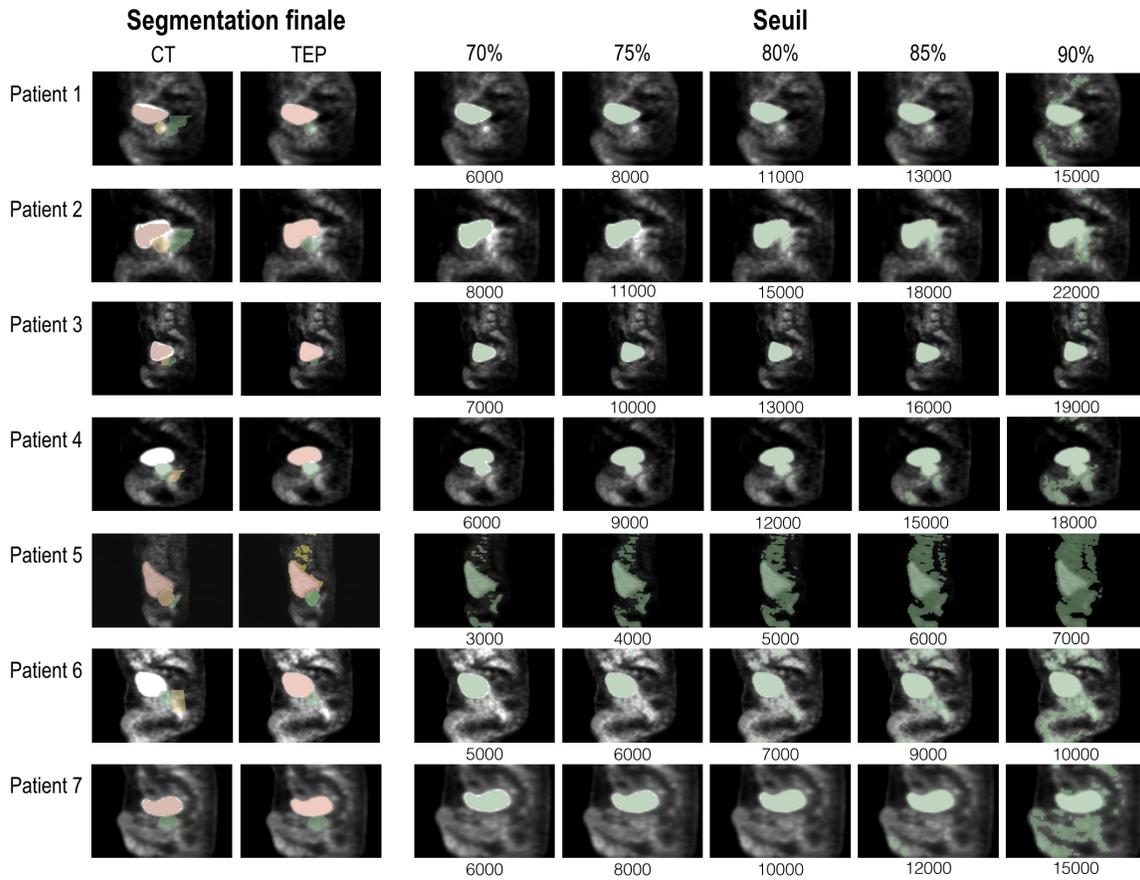


FIGURE B.1 – Exemple de seuil lors de la création de la segmentation de la vessie sur TEP en fonction de l’histogramme d’intensité. 5 des 7 exemples de patients ont nécessité un ajustement manuel, ce sont donc des cas particuliers.

Bibliographie

- [1] Allana G LeBlanc, Alain Demers, and Amanda Shaw. Recent trends in prostate cancer in canada. *Health reports*, 30(4) :12–17, 2019.
- [2] Thomas A Stamey, Mitchell Caldwell, JOHN E McNEAL, Rosalie Nolley, Marci Hemenez, and Joshua Downs. The prostate specific antigen era in the united states is over for prostate cancer : what happened in the last 20 years? *The Journal of urology*, 172(4 Part 1) :1297–1301, 2004.
- [3] Philippe Lambin, Emmanuel Rios-Velazquez, Ralph Leijenaar, Sara Carvalho, Ruud GPM Van Stiphout, Patrick Granton, Catharina ML Zegers, Robert Gillies, Ronald Boellard, André Dekker, et al. Radiomics : extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*, 48(4) :441–446, 2012.
- [4] Virendra Kumar, Yuhua Gu, Satrajit Basu, Anders Berglund, Steven A Eschrich, Matthew B Schabath, Kenneth Forster, Hugo JWL Aerts, Andre Dekker, David Fenstermacher, et al. Radiomics : the process and the challenges. *Magnetic resonance imaging*, 30(9) :1234–1248, 2012.
- [5] Radka Stoyanova, Mandeep Takhar, Yohann Tschudi, John C Ford, Gabriel Solórzano, Nicholas Erho, Yoganand Balagurunathan, Sanoj Punnen, Elai Davicioni, Robert J Gillies, et al. Prostate cancer radiomics and the promise of radiogenomics. *Translational cancer research*, 5(4) :432, 2016.
- [6] Prostate cancer nomograms | memorial sloan kettering cancer center. <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>. (Accessed on 12/07/2020).
- [7] Janssen Biotech. Understanding your road : Stages of advanced prostate cancer. <https://www.myprostatecancerroadmap.com/understanding-your-road.html#whats-fueling-the-cancer>, 05 2020. (Accessed on 10/28/2020).

- [8] Andrew J Stephenson, Michael W Kattan, James A Eastham, Zohar A Dotan, Fernando J Bianco Jr, Hans Lilja, and Peter T Scardino. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy : a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 24(24) :3973–8, 2006.
- [9] Société canadienne du cancer. Hormonothérapie du cancer de la prostate - société canadienne du cancer. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/hormonal-therapy/?region=qc>, 2020. (Accessed on 10/28/2020).
- [10] Arthur T Porter and Jeffrey D Forman. Prostate brachytherapy. an overview. *Cancer*, 71(S3) :953–958, 1993.
- [11] American Cancer Societe. Radiation therapy for prostate cancer. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/radiation-therapy.html>. (Accessed on 05/01/2021).
- [12] Peter H Carroll and James L Mohler. Nccn guidelines updates : prostate cancer and prostate cancer early detection. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(5S) :620–623, 2018.
- [13] Sophie Knipper, Carlotta Palumbo, Angela Pecoraro, Giuseppe Rosiello, Zhe Tian, Alberto Briganti, Kevin C Zorn, Fred Saad, Derya Tilki, Markus Graefen, et al. Survival outcomes of radical prostatectomy vs. external beam radiation therapy in prostate cancer patients with gleason score 9-10 at biopsy : A population-based analysis. In *Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations*, volume 38, pages 79–e9. Elsevier, 2020.
- [14] Wayne Kuznar. Radical prostatectomy as primary treatment for prostate cancer leads to better survival. *Oncology (Williston Park, NY)*, 34(6) :228–228, 2020.
- [15] Société canadienne du cancer. Prostatectomie radicale - prostate cancer canada. <https://www.prostatecancer.ca/Prostate-Cancer/Treatment/Radical-Prostatectomy?lang=fr-CA>, 2020. (Accessed on 10/28/2020).
- [16] Kaustubh Datta, Michael Muders, Heyu Zhang, and Donald J Tindall. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. *Future oncology*, 6(5) :823–836, 2010.
- [17] Tommaso Cai, Gabriella Nesi, Galliano Tinacci, Gianluca Giubilei, Andrea Gavazzi, Nicola Mondaini, Enzo Zini, and Riccardo Bartoletti. Clinical importance

- of lymph node density in predicting outcome of prostate cancer patients. *Journal of Surgical Research*, 167(2) :267–272, 2011.
- [18] Liang Cheng, Horst Zincke, Michael L Blute, Erik J Bergstralh, Beth Scherer, and David G Bostwick. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 91(1) :66–73, 2001.
- [19] San Francisco University of California. Prostate cancer risk assessment and the ucsf-capra score | ucsf department of urology. <https://urology.ucsf.edu/research/cancer/prostate-cancer-risk-assessment-and-the-ucsf-capra-score>, 2020. (Accessed on 11/12/2020).
- [20] Katherine Mah and Curtis B Caldwell. Biological target volume. *PET-CT in Radiotherapy Treatment Planning*, pages 52–89, 2008.
- [21] Gary A Ulaner. *Fundamentals of Oncologic PET/CT E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2018.
- [22] Irène Buvat. Les limites du suv. *Médecine Nucléaire*, 31(4) :165–172, 2007.
- [23] Charito Love, Maria B Tomas, Gene G Tronco, and Christopher J Palestro. Fdg pet of infection and inflammation. *Radiographics*, 25(5) :1357–1368, 2005.
- [24] Landis K Griffeth. Use of pet/ct scanning in cancer patients : technical and practical considerations. In *Baylor University Medical Center Proceedings*, volume 18, pages 321–330. Taylor & Francis, 2005.
- [25] Jean-Mathieu Beaugard, Annie-Claude Blouin, Vincent Fradet, André Caron, Yves Fradet, Claude Lemay, Louis Lacombe, Thierry Dujardin, Rabi Tiguert, Goran Rimac, et al. Fdg-pet/ct for pre-operative staging and prognostic stratification of patients with high-grade prostate cancer at biopsy. *Cancer Imaging*, 15(1) :2, 2015.
- [26] Jerrold T Bushberg and John M Boone. *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [27] Tony Lindeberg. Scale selection properties of generalized scale-space interest point detectors. *Journal of Mathematical Imaging and vision*, 46(2) :177–210, 2013.
- [28] Alex Zwanenburg, Stefan Leger, Martin Vallières, Steffen Löck, et al. Image biomarker standardisation initiative-feature definitions. *arXiv preprint arXiv :1612.07003*, 2016.

- [29] Joost JM Van Griethuysen, Andriy Fedorov, Chintan Parmar, Ahmed Hosny, Nicole Aucoin, Vivek Narayan, Regina GH Beets-Tan, Jean-Christophe Fillion-Robin, Steve Pieper, and Hugo JWL Aerts. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer research*, 77(21) :e104–e107, 2017.
- [30] Alex Zwanenburg, Martin Vallières, Mahmoud A Abdalah, Hugo JWL Aerts, Vincent Andrearczyk, Aditya Apte, Saeed Ashrafinia, Spyridon Bakas, Roelof J Beukinga, Ronald Boellaard, et al. The image biomarker standardization initiative : standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*, 295(2) :328–338, 2020.
- [31] Robert M Haralick, Karthikeyan Shanmugam, and Its’ Hak Dinstein. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, (6) :610–621, 1973.
- [32] Herb Kaizer. A quantification of textures on aerialphotographs. *Boston University Research Laboratories, Boston University, Tech. Note*, 1955.
- [33] Geert JS Litjens, R Elliott, Natalie Shih, Michael Feldman, Jelle O Barentsz, CA Hulsbergen-Van de Kaa, Iringo Kovacs, Henkjan J Huisman, and Anant Madabhushi. Distinguishing prostate cancer from benign confounders via a cascaded classifier on multi-parametric mri. In *Medical Imaging 2014 : Computer-Aided Diagnosis*, volume 9035, page 903512. International Society for Optics and Photonics, 2014.
- [34] Jin Tae Kwak, Sheng Xu, Bradford J Wood, Baris Turkbey, Peter L Choyke, Peter A Pinto, Shijun Wang, and Ronald M Summers. Automated prostate cancer detection using t2-weighted and high-b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Medical physics*, 42(5) :2368–2378, 2015.
- [35] Farzad Khalvati, Junjie Zhang, Audrey G Chung, Mohammad Javad Shafiee, Alexander Wong, and Masoom A Haider. Mpcad : a multi-scale radiomics-driven framework for automated prostate cancer localization and detection. *BMC medical imaging*, 18(1) :16, 2018.
- [36] Maria Luisa Belli, Martina Mori, Sara Broggi, Giovanni Mauro Cattaneo, Valentino Bettinardi, Italo Dell’Oca, Federico Fallanca, Paolo Passoni, Emilia Giovanna Vanoli, Riccardo Calandrino, et al. Quantifying the robustness of [18f] fdg-pet/ct radiomic features with respect to tumor delineation in head and neck and pancreatic cancer patients. *Physica Medica*, 49 :105–111, 2018.

- [37] Elisabetta De Bernardi, Alessandro Buda, Luca Guerra, Debora Vicini, Federica Elisei, Claudio Landoni, Robert Fruscio, Cristina Messa, and Cinzia Crivellaro. Radiomics of the primary tumour as a tool to improve 18 f-fdg-pet sensitivity in detecting nodal metastases in endometrial cancer. *EJNMMI research*, 8(1) :1–9, 2018.
- [38] Jingbo Yang, Tao Wang, Lifeng Yang, Yubo Wang, Hongmei Li, Xiaobo Zhou, Weiling Zhao, Junchan Ren, Xiaoyong Li, Jie Tian, et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer using mammography-based radiomics method. *Scientific reports*, 9(1) :1–11, 2019.
- [39] Giorgio Gandaglia, Guillaume Ploussard, Massimo Valerio, Agostino Mattei, Cristian Fiori, Nicola Fossati, Armando Stabile, Jean-Baptiste Beauval, Bernard Malavaud, Mathieu Roumiguié, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. *European urology*, 75(3) :506–514, 2019.
- [40] Constantinos Zamboglou, Montserrat Carles, Tobias Fechter, Selina Kiefer, Kathrin Reichel, Thomas F Fassbender, Peter Bronsert, Goeran Koeber, Oliver Schilling, Juri Ruf, et al. Radiomic features from psma pet for non-invasive intraprostatic tumor discrimination and characterization in patients with intermediate-and high-risk prostate cancer-a comparison study with histology reference. *Theranostics*, 9(9) :2595, 2019.
- [41] Jan C Peeken, Mohamed A Shouman, Markus Kroenke, Isabel Rauscher, Tobias Maurer, Jürgen E Gschwend, Matthias Eiber, and Stephanie E Combs. A ct-based radiomics model to detect prostate cancer lymph node metastases in psma radioguided surgery patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, pages 1–10, 2020.
- [42] Sobhan Moazemi, Zain Khurshid, Annette Erle, Susanne Lütje, Markus Essler, Thomas Schultz, and Ralph A Bundschuh. Machine learning facilitates hotspot classification in psma-pet/ct with nuclear medicine specialist accuracy. *Diagnos-tics*, 10(9) :622, 2020.
- [43] Matthijs CF Cysouw, Bernard HE Jansen, Tim van de Brug, Daniela E Oprea-Lager, Elisabeth Pfaehler, Bart M de Vries, Reindert JA van Moorselaar, Otto S Hoekstra, André N Vis, and Ronald Boellaard. Machine learning-based analysis

- of [18 f] dcfpyl pet radiomics for risk stratification in primary prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, pages 1–10, 2020.
- [44] Etienne Lavallée, Michelle Bergeron, François-Alexandre Buteau, Annie-Claude Blouin, Nicolas Duchesnay, Thierry Dujardin, Rabi Tiguert, Louis Lacombe, Vincent Fradet, Molière Makao-Nguile, et al. Increased prostate cancer glucose metabolism detected by 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in localised gleason 8–10 prostate cancers identifies very high–risk patients for early recurrence and resistance to castration. *European urology focus*, 5(6) :998–1006, 2019.
- [45] Andriy Fedorov, Reinhard Beichel, Jayashree Kalpathy-Cramer, Julien Finet, Jean-Christophe Fillion-Robin, Sonia Pujol, Christian Bauer, Dominique Jennings, Fiona Fennessy, Milan Sonka, et al. 3d slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magnetic resonance imaging*, 30(9) :1323–1341, 2012.
- [46] Kathryn L Wallitt, Sairah R Khan, Suraiya Dubash, Henry H Tam, Sameer Khan, and Tara D Barwick. Clinical pet imaging in prostate cancer. *Radiographics*, 37(5) :1512–1536, 2017.
- [47] American Cancer Society. Cancer facts & figures 2020. *Atlanta : American Cancer Society*, 2020.
- [48] Mohamad E Allaf, Alan W Partin, and H Ballentine Carter. The importance of pelvic lymph node dissection in men with clinically localized prostate cancer. *Reviews in urology*, 8(3) :112, 2006.
- [49] Martin C Schumacher, Fiona C Burkhard, George N Thalmann, Achim Fleischmann, and Urs E Studer. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *European urology*, 54(2) :344–352, 2008.
- [50] Alberto Briganti, Michael L Blute, James H Eastham, Markus Graefen, Axel Heidenreich, Jeffrey R Karnes, Francesco Montorsi, and Urs E Studer. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *European urology*, 55(6) :1251–1265, 2009.
- [51] Alberto Briganti, Jeffrey R Karnes, Luigi Filippo Da Pozzo, Cesare Cozzarini, Andrea Gallina, Nazareno Suardi, Marco Bianchi, Massimo Freschi, Claudio Doglioni, Ferruccio Fazio, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for

- cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. a new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive n+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *European urology*, 55(2) :261–270, 2009.
- [52] Misop Han, Alan W Partin, Steven Piantadosi, Jonathan I Epstein, and Patrick C Walsh. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*, 166(2) :416–419, 2001.
- [53] Siamak Daneshmand, Marcus L Quek, John P Stein, Gary Lieskovsky, Jie Cai, Jacek Pinski, Eila C Skinner, and Donald G Skinner. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy : long-term results. *The Journal of urology*, 172(6 Part 1) :2252–2255, 2004.
- [54] Steve Pieper, Michael Halle, and Ron Kikinis. 3d slicer. In *2004 2nd IEEE international symposium on biomedical imaging : nano to macro (IEEE Cat No. 04EX821)*, pages 632–635. IEEE, 2004.
- [55] Yu Sun, Hayley M Reynolds, Bimal Parameswaran, Darren Wraith, Mary E Finnegan, Scott Williams, and Annette Haworth. Multiparametric mri and radiomics in prostate cancer : a review. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 42(1) :3–25, 2019.
- [56] Sebastian Sanduleanu, Henry C Woodruff, Evelyn EC De Jong, Janna E Van Timmeren, Arthur Jochems, Ludwig Dubois, and Philippe Lambin. Tracking tumor biology with radiomics : a systematic review utilizing a radiomics quality score. *Radiotherapy and Oncology*, 127(3) :349–360, 2018.
- [57] Mathieu Hatt, Florent Tixier, Dimitris Visvikis, and Catherine Cheze Le Rest. Radiomics in pet/ct : more than meets the eye? *Journal of Nuclear Medicine*, 58(3) :365–366, 2017.
- [58] Yinghuan Shi, Yaozong Gao, Shu Liao, Daoqiang Zhang, Yang Gao, and Dinggang Shen. A learning-based ct prostate segmentation method via joint transductive feature selection and regression. *Neurocomputing*, 173 :317–331, 2016.
- [59] Xiaofeng Yang, Peter Rossi, Tomi Ogunleye, David M Marcus, Ashesh B Jani, Hui Mao, Walter J Curran, and Tian Liu. Prostate ct segmentation method based on

- nonrigid registration in ultrasound-guided ct-based hdr prostate brachytherapy. *Medical physics*, 41(11) :111915, 2014.
- [60] Jong Hae Kim. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean journal of anesthesiology*, 72(6) :558, 2019.
- [61] George R Franke. Multicollinearity. *Wiley international encyclopedia of marketing*, 2010.
- [62] Dan Liao and Richard Valliant. Condition indexes and variance decompositions for diagnosing collinearity in linear model analysis of survey data. *Survey Methodology*, 38(2) :189–202, 2012.
- [63] Hanchuan Peng, Fuhui Long, and Chris Ding. Feature selection based on mutual information criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 27(8) :1226–1238, 2005.
- [64] Leo Breiman. Random forests. *Machine learning*, 45(1) :5–32, 2001.
- [65] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, J. Vanderplas, A. Passos, D. Cournapeau, M. Brucher, M. Perrot, and E. Duchesnay. Scikit-learn : Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12 :2825–2830, 2011.
- [66] Tobias Maurer, Jürgen E Gschwend, Isabel Rauscher, Michael Souvatzoglou, Bernhard Haller, Gregor Weirich, Hans-Jürgen Wester, Matthias Heck, Hubert Kübler, Ambros J Beer, et al. Diagnostic efficacy of 68gallium-psma positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *The Journal of urology*, 195(5) :1436–1443, 2016.
- [67] Lars Budäus, Sami-Ramzi Leyh-Bannurah, Georg Salomon, Uwe Michl, Hans Heinzer, Hartwig Huland, Markus Graefen, Thomas Steuber, and Clemens Rosenbaum. Initial experience of 68ga-psma pet/ct imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *European urology*, 69(3) :393–396, 2016.
- [68] Fritz H Schröder, Ingrid Van Der Crujisen-Koeter, Harry J De Koning, André N Vis, Robert F Hoedemaeker, and Ries Kranse. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *The Journal of urology*, 163(3) :806–812, 2000.

- [69] George Rodrigues, Pdraig Warde, Tom Pickles, Juanita Crook, Michael Brundage, Luis Souhami, and Himu Lukka. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients : A critical review. *Canadian Urological Association Journal*, 6(2) :121, 2012.
- [70] Eugenio Parra, Christos Dimou, Juan Llorens, Valentín Moreno, and Anabel Fraga. A methodology for the classification of quality of requirements using machine learning techniques. *Information and Software Technology*, 67 :180–195, 2015.
- [71] Geert Litjens, Robert Toth, Wendy van de Ven, Caroline Hoeks, Sjoerd Kerkstra, Bram van Ginneken, Graham Vincent, Gwenael Guillard, Neil Birbeck, Jindang Zhang, et al. Evaluation of prostate segmentation algorithms for mri : the promise12 challenge. *Medical image analysis*, 18(2) :359–373, 2014.
- [72] Innolitics. All ciods – dicom standard browser. <https://dicom.innolitics.com/ciods>, 2020. (Accessed on 10/28/2020).