



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

# THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

**Chloé BONARELLI**

le 20 novembre 2015

**Impact du positionnement de la ROI et de la  
morphologie tumorale sur l'analyse de l'ADC pour la  
caractérisation bénin/malin des tumeurs non  
graisseuses des tissus mous**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur A. Blum

Président

Monsieur le Professeur F. Sirveaux

Juge

Monsieur le Docteur P. Gondim Teixeira

Juge

Madame G. Hossu

Juge



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

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

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Étudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVÉRGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -

Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE  
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

---

---

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

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

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

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

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

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

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

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

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

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

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT  
Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

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

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

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

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeure Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

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

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

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

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

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

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

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

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

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

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

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

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

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

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

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

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

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

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

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

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

Docteure Laure JOLY

**55<sup>ème</sup> Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président de Thèse**

**Monsieur le Professeur Alain BLUM**

Professeur de Radiodiagnostic et Imagerie médicale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous avons eu le privilège et la satisfaction de travailler et apprendre à vos côtés lors de notre internat.

Nous vous remercions de nous permettre de poursuivre notre formation dans votre service.

Qu'il nous soit possible d'exprimer ici notre gratitude et notre plus profond respect.

## **A notre Maître et Juge**

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

Professeur de Chirurgie orthopédique et traumatologique

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons eu le plaisir de partager vos connaissances lors de réunions pluridisciplinaires.

Qu'il nous soit possible d'exprimer ici notre gratitude et notre profond respect.

## **A notre Juge**

**Monsieur le Docteur Pedro GONDIM TEIXEIRA**

Docteur en Médecine  
Spécialiste en Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail et de nous avoir guidé tout au long de son élaboration. Ce travail est le fruit d'une enrichissante collaboration.

Nous sommes sensibles à la qualité de la formation que vous nous avez apportée mais également à votre bonne humeur et votre engagement dans cette étude.

Qu'il soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect.

**A notre Juge**  
**Madame Gabriela HOSSU,**  
Ph.D.  
Ingénieur hospitalier

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse et de l'intérêt que vous y avez porté.

Nous avons été sensibles à votre gentillesse et votre disponibilité, ainsi qu'à votre tolérance quant à nos compétences limitées en matière de statistiques.

Qu'il soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect.

## **Remerciements**

### **A mes maîtres d'internat**

Monsieur le Professeur René Anxionnat  
Monsieur le Professeur Alain Blum  
Monsieur le Professeur Serge Bracard  
Monsieur le Professeur Marc Braun  
Monsieur le Professeur Michel Claudon  
Madame le Professeur Valérie Croisé-Laurent  
Monsieur le Docteur Philippe Meyer  
Madame le Docteur Karine Polet-Lefebvre  
Monsieur le Professeur Denis Régent  
Monsieur le Docteur Daniel Thomas

### **A leurs collaborateurs qui ont participé à ma formation**

Madame le Docteur Laurence Mainard, Madame le Docteur Marie-Agnès Galloy, Madame le Docteur Caroline Jeansolin, Madame le Docteur Hélène Adam, Monsieur le Docteur Olivier Aubert, Monsieur le Docteur Guy Vançon, Madame le Docteur Sophie Lecocq-Teixeira, Monsieur le Docteur Pedro Gondim Teixeira, Monsieur le Docteur Matthias Louis, Monsieur le Docteur Bruno Grignon, Monsieur le Docteur Francis Pierrucci, Monsieur le Docteur Philippe Denny, Monsieur le Docteur Dominique Henrion, Madame le Docteur Andréa Sidot, Monsieur le Docteur Damien Mandry, Monsieur le Docteur Samuel Tissier, Monsieur le Docteur Christophe Bazin, Monsieur le Docteur Hervé Boccaccini, Madame le Docteur Emmanuelle Schmitt, Madame le Docteur Anne-Laure Derelle, Madame le Docteur Charlotte Barbier, Monsieur le Docteur Grégory Lesanne, Madame le Docteur Pascale Bach-Segura,

### **Et à mes chefs de clinique et assistants**

Madame le Docteur Sabine Aptel, Madame le Docteur Ariane Raymond, Madame le Docteur Caroline Sellal, Madame le Docteur Isabelle Petit, Monsieur le Docteur Xavier Orry, Madame le Docteur Marie-Alexia Ottenin, Madame le Docteur Laure Rivail-Eloy, Madame le Docteur Sophie Planel, Monsieur le Docteur Romain Tonnelet, Madame le Docteur Anne Chanson, Madame le Docteur Marion Grandhaye, Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Meyer, Monsieur le Docteur Rachid Kechidi, Madame le Docteur Clémence Balaj, Madame le Docteur Marie Lafitte, Madame le Docteur Mélanie Gavanier, Monsieur le Docteur Guillaume Lecoanet.

Veillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A mes co-internes de radiologie, par ordre d'apparition,**

Marine, Jacques, Clémence, Frédérique, JB, Amir, Sarah, Clémence, Anne, Rémi, Stéphanie, Romain, Aymeric, Eddie, Omar, Radwan, Anne-Sophie, Charles, Guillaume.  
Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

## **Quelques mentions spéciales...**

### **A Clémence, ma Bubu,**

Qui au fil de notre internat est devenue une amie irremplaçable. J'apprécie ton humour, ton énergie et ta loyauté. Tu es toujours là pour moi et tes mots sont souvent très justes. J'admire ton intelligence de la vie et je suis très reconnaissante de notre amitié.

### **A ma deuxième Clémence,**

Qui complète notre trio CB. Tu es un exemple. Merci de ta douceur, ton intelligence et ta présence joyeuse. Un bel équilibre que le nôtre ; je suis ravie de l'amitié que l'on a su créer et entretenir.

### **A Marine,**

Ma première co-interne, ma copine de catamaran, d'apéro, de concerts et maintenant de thèse. Ta poisse légendaire me fait rire ; et j'apprécie ta gentillesse et ton autodérision. On valorise !

### **A Romain,**

La touche masculine, et pas des moindres. Pour les bières, les séances de boxe, les mots abrégés, et les quelques trucs cérébraux que l'on fait parfois. Je savais que tu viendrais dans la team Princesse CB.

## **A mes co-internes non radiologues (personne n'est parfait),**

Laetitia, Marianne, Camille, Emilie, Nelly, Ronan.

Merci d'avoir diversifié avec brio mes fréquentations professionnelles. Et de m'avoir expliqué les rudiments de vos spécialités.

**A toutes les équipes de manipulateurs, de secrétaires et d'infirmières des services de l'HE, de Florentin, de Guilloz, d'Epinal, de Brabois, de la neuroradiologie et de la maternité.**

Merci pour votre compétence et votre disponibilité.

## **A ma mère,**

Que j'admire pour la belle personne qu'elle est.

Pour sa gentillesse, son humour subtil, son indéfectible soutien ; pour la confiance qu'elle a en moi et son respect de ma vision de la vie.

Tu crois qu'il m'est désagréable d'entendre à quel point nous nous ressemblons, sache que c'est un magnifique compliment.

## **A mon père,**

Que je respecte pour ses valeurs, son intégrité, sa générosité et son sens du service mais également pour son humour et son amour des bonnes choses de la vie.

Tu es toujours prêt à m'aider et le premier à croire en moi ; quelle chance que de se sentir aimée de cette manière.

## **A ma sœur Eléonore,**

Qui m'est indispensable. Je suis tellement fière de la femme que tu es devenue, intelligente, entière et forte. Nos différences nous rapprochent.

Ton sens de la famille et tes attentions à mon égard me portent.

Sache que je serai toujours là pour toi.

## **A Florian,**

Que j'apprécie sincèrement pour sa générosité, sa bonne humeur et son esprit foncéur.

Un frère comme toi Flocon, j'aurais signé tout de suite.

## **A Paulette,**

Qui m'a rendue curieuse et donné le goût des études. L'enfance était douce à tes côtés.

## **A mes grands-parents,**

Qui m'ont toujours encouragé. Papy Marcel avec son intelligence et sa force de caractère et Mamie Colette avec sa gentillesse et ses gnocchis.

## **A ma famille,**

Loin dans le Sud mais pas dans mon cœur.

## **A JB,**

Pour l'évidence que cela a été.

Pour notre amour qui n'a pas besoin de mots.

## **A Benjamin,**

Ton absence est cruelle. Ta joie de vivre, ta bienveillance et ta subtilité me manquent, parmi tant d'autres choses. Notre amitié était précieuse et me rendait forte et confiante. Je chéris ce souvenir, aujourd'hui plus encore.

## **A Dorian et Mathieu,**

Mes meilleurs amis,

Dorian, c'est dire s'il faut qu'on s'aime pour se supporter depuis quinze ans ! Tu es la personne qui me fait le plus rire au monde et aussi celle qui me soutient sans réserve. Tu m'aides à avancer, et je suis fière d'être ton amie.

Mathieu, c'est toi qui a initié notre amitié et je ne t'en remercierai jamais assez. J'admire tes valeurs, ton intégrité et la simplicité avec laquelle tu fais tes choix et mène ta vie. Merci de tes conseils, ton soutien sans faille et de la place que tu m'as faite.

Cela étant dit, je reste la meilleure de nous trois au ski.

## **A Marie, Julie, Laura, Anne-Sophie, Céline, Anne-France, Marion, Germain, Anthony, Jonathan, Arnaud, Fabien, Alexis,**

Notre complicité, nos blagues et nos différences, mais aussi votre présence inconditionnelle et nos innombrables souvenirs sont autant de choses qui me font réaliser la chance que j'ai de vous avoir. Je suis fière de nous voir évoluer ensemble.

## **A Sophie-Charlotte,**

Mon amie de toujours, des 400 coups ! J'admire ton courage, ta philosophie et ta confiance en la vie. Sans oublier ton talent pour me faire m'étrangler de rire, et notre passion commune pour les chips.

## **A Maud,**

Pour ta douceur, ton grain de folie et tes pieds sur terre. Pour tous nos souvenirs à trois, rue des Etats, au Cap Nègre, en Thaïlande... Et pour tous ceux que l'on fabriquera à deux.

## **A Allison,**

Mon amie d'enfance, qui a fait de moi une marraine comblée avec Anatole. Tu m'apportes beaucoup et je suis heureuse d'être ton amie.

## **A Annabelle,**

Notre rencontre fortuite fut un coup de cœur amical. Les moments passés ensemble me tiennent à cœur ; ne t'envole pas trop loin.

**A Clémence, Mathieu, Marie, Mathilde, Yannis, Jess, JB, Diane, Guillaume, Nico,**

C'est toujours un plaisir de vous voir, et souvent trop rare !

**A tous les copains rencontrés ailleurs,**

Loin, en haut d'une montagne ou au creux d'une vague, dans un bar ou à un meeting politique tchèque, aux X-Games ou à une fête du vin, dans une autre langue,  
Parce que le hasard fait bien les choses, que la vie est aussi dans l'inhabituel et l'imprévu et que c'est comme ça qu'elle est belle !

## SERMENT

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

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

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

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

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

## TABLE DES MATIERES

Abstract .....	19
Introduction.....	20
Materials & Methods.....	21
Results.....	25
Discussion.....	28
Conclusion.....	31
Bibliography.....	33
Annexes .....	36
Article en français .....	42

# **Impact of ROI Positioning and Lesion Morphology on ADC Value Analysis for the Differentiation between Benign and Malignant Non-Fatty Soft Tissue Lesions**

## **Abstract**

**Objective:** to assess the impact of two methods of ADC selection on the diagnostic performance of diffusion weighted MR imaging (DW-MRI) in the characterization of non-fatty soft tissue masses.

**Material and Methods:** 69 histologically confirmed soft tissue tumour imaged between November 2009 and October 2012 were evaluated. The ethics committee approved the study and all patients signed an informed consent. Minimal and average ADC ( $ADC_{min}$  and  $ADC_{avg}$ ) values for each tumor included were obtained using two ROI positioning methods (manual and semi-automatic). Two readers correlated the findings to lesion histology and morphology on conventional MR sequences.

**Results:**  $ADC_{min}$  values obtained with the manual method presented a better sensitivity with a similar specificity when compared to the semi-automatic method (75-83%, 62-64% versus 58.3-67%, 62-65.8% respectively). The interobserver agreement for  $ADC_{min}$  was similar between ADC selection method (ICC = 0.82 and 0.87 for manual and semi-automatic methods respectively). In the sub-group of solid lesions,  $ADC_{avg}$  values offered a better sensitivity for benign-malignant differentiation (40-60% versus 60-80% for  $ADC_{min}$  and  $ADC_{avg}$  respectively).

**Conclusion:**  $ADC_{min}$  values obtained with manual ROI positioning offered the best diagnostic performance for tumor characterization. Semi-automatic method yielded similar specificity values. For solid masses,  $ADC_{avg}$  values were better correlated with tumor histology.

## **Introduction**

Magnetic resonance imaging (MRI) is routinely performed to characterize soft tissue masses in various organs and systems. Although some lesions present specific morphologic and signal features that allow confident characterization (intra-tumoral fat, hemorrhage low T2 signal intensity, high T1 signal intensity) appreciable numbers of soft tissue tumors remain indeterminate after conventional MR evaluation (1–4). Furthermore, morphologic imaging is sometimes inadequate for the evaluation of treatment response (5). It has been demonstrated that diffusion weighted imaging (DW-MRI) with apparent diffusion coefficient (ADC) analysis can be useful for tumor characterization (6,7). Initial evaluation of DW-MRI for differentiating between benign and malignant masses yielded contradictory results dependent on the histologic characteristics of the tumors concerned (7–10).

In clinical practice, the main impediment to tumor characterization with DW-MRI is the marked histologic variability of tumors. This limits the correlation of ADC values with tumor cellularity a marker of tumor aggressiveness (6,11,12). An optimal acquisition protocol is needed for ADC analysis. There is an abundant literature on parameters for diffusion acquisitions in specific organs or particular sub-groups of tumors (13–18). A consensus on DW-MRI protocol parameters was established in 2009 (19).

Any given tumor will present a spectrum of ADC values, and choosing one that is most representative of tumor behavior can be challenging. Variations in the size and position of the region of interest (ROI) can lead to significant changes in the ADC values. It is unknown whether the morphologic aspect (e.g. cystic, completely solid, partially necrotic, etc.) of lesions should be considered when determining the optimal ROI position. Reproducibility of ADC values is also influenced by the type of post-processing method. Semi-automatic methods of ADC calculation may facilitate the comparison of values. The optimal ADC selection method for clinical use, and the impact it may have on the diagnostic performance of DW-MRI for tumor characterization, have yet to be determined.

In this study, we assessed the impact of the ADC selection method on the diagnostic performance of DW-MRI in the characterization of a histologically heterogeneous group of tumors (non-fatty soft tissue masses) (20). Average and minimal ADC values were selected using two simple and readily available ROI positioning methods. Tumor morphology was correlated with the performance of the ADC selection method.

## **Materials & Methods**

### **Patients**

From November 2009 to October 2012, 400 patients with a suspected bone or soft tissue neoplasm were prospectively included in a research protocol for the evaluation of non-invasive tumor characterization methods on MR imaging. The study was approved by the institutional ethics committee and all patients included were over 18 years old and signed an informed consent. Patients were referred for the initial lesion evaluation

and had no previous history of treatment. DW-MRI was performed in all cases. A total of 214 soft tissue tumors were considered for this study. Sixty-three cases were excluded because no histologic confirmation was available; also excluded were four cases with an inconclusive histological analysis, ten with significant motion artifacts on DW-MRI images and 68 lipomatous tumors (because water diffusion in this type of tumor is considerably different from that of non-fatty tumors and thus not directly comparable). Hence, the study population comprised 69 patients with histologically confirmed soft tissue masses of the extremities or trunk. Pregnancy, history of surgery, severe kidney failure, MRI contra-indications and patient refusal were also exclusion criteria. Figure 1 demonstrates the composition of the study population.

### **MRI examination**

Magnetic resonance imaging was performed using a 1.5-T (Signa HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) with dedicated coils. Conventional MRI sequences and DW-MRI were performed during the same examination. The imaging protocol included at least one T1 weighted sequence, two T2 fat-saturated fast spin echo (FSE) sequences in two different orthogonal planes, T1 weighted fat-saturated sequences after gadolinium injection and DW-MRI. The acquisition parameters were adapted to the anatomic region under assessment. DW-MRI was performed before contrast injection. Single-shot pulsed gradient spin-echo diffusion weighted sequence with echo-planar imaging read-out was performed at all three imaging axis directions. A single b-value setting was used with  $b = 600 \text{ s/mm}^2$  following one non-diffusion weighted measurement ( $b = 0$ ). Other acquisition parameters used were as follows: TE minimal, TR 5000 ms, NEX 6, bandwidth 250 Hz, slice thickness 6mm, gap 0, acquisition matrix 128x80. The FOV and

the slice thickness were adapted to the patient's anatomy. The acquisition time of the DW-MRI sequence was 1 minute 40 seconds.

## **Image analysis**

All images were transferred to an AW (Advantage windows) console version 4.4 (GE Healthcare) using the Functool application, which was used for ADC calculation, Functional diffusion maps, and ROI positioning. Images were analyzed by two radiologists with 3 and 8 years of clinical experience of MRI, who were blinded to clinical and histologic information.

Tumors were classified as solid, cystic or mixed (cystic-solid) based on their morphologic aspect on post-contrast T1 weighted fat-saturated and T2 weighted fat-saturated images.

Average and minimal ADC values were calculated using two different ROI positioning methods: manual and semi-automatic (Fig. 2).

Manual method: Functional diffusion maps were correlated with axial T2 weighted fat-saturated images and post-contrast T1 weighted fat-saturated images to allow identification of areas of tumor necrosis. All slices depicting tumor were analyzed. First, an elliptical ROI was placed on the non-necrotic tumor area that presented the lowest ADC value. The size of the ROI was determined by the reader. The mean ADC value of the pixels contained in this ROI was considered to represent the minimal ADC of the tumor ( $ADC_{min}$ ). Areas of flow void (intra tumoral tubular images of signal void), calcification (amorphous hypointense foci in all sequences) and normal tissue were avoided during

ROI placement. Then, the image containing the largest tumor diameter was selected and an elliptical ROI was placed to include the largest portion possible of the mass. The mean value of the pixels contained in this ROI was considered to represent the average ADC of the tumor ( $ADC_{avg}$ ).

Semi-automatic method: The image containing the largest portion of the tumor was selected. A free form ROI was drawn over the tumor borders. Minimal and the average ADC values of this ROI were calculated with an automatic pixel-by-pixel analysis. With this method,  $ADC_{min}$  values were related to the pixel size and slice thickness.

These ROI positioning procedures were performed by both readers independently, with an interval of more than two weeks between the manual and the semi-automatic read-outs. The resulting four ADC value data sets were correlated to lesion morphology and histopathologic findings.

Maximum ADC was not considered in the analysis because it generally represents areas of myxoid, cystic or necrotic tissue and is poorly correlated with tumor behavior (21).

### **Statistical analysis**

The unpaired Student's t-test was used to determine the significance of the differences in ADC values between benign and malignant lesions and between the different tumor morphologic types. For all analyses,  $p < 0.05$  was considered as the threshold for statistical significance.

Intraclass correlation coefficient (ICC) was used to evaluate the reproducibility of ROI selection methods.

Receiver operator curve (ROC) analysis was performed for each ADC data set. Based on this analysis the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of benign-malignant differentiation were calculated. Linear regression analysis was used to study ADC variations related to lesion size, localization and morphology.

Statistical analysis was performed with the R software version 3.01 and with the pROC library (22).

## Results

The study population comprised 32 women and 37 men (M:F ratio 1.16) with an age range of 19 – 86 years (mean 50 years). After histologic analysis, 45 benign and 24 malignant tumors were identified. Their histologic subtypes are presented in Table 1. Mean tumor diameters were 93 +/- 43 mm for malignant tumors and 43 +/- 34 mm for benign lesions. Anatomic distribution was as follows: 41 lesions in the lower limb, 23 in the upper limb, three in the chest wall, one in the head and neck region and one in the abdominal wall. The mean area of the ADC<sub>min</sub> ROI selected for manual analysis was 142.1 +/- 451.2 mm<sup>2</sup>. ADC<sub>min</sub> ROI sizes were invariably smaller than ADC<sub>avg</sub> ROI sizes used in manual analysis for both readers. The ROI sizes for ADC<sub>avg</sub> measurements were directly related to the tumor diameter. With the manual method the ADC<sub>min</sub> ROI sizes were invariably larger than a pixel.

There was a statistically significant difference between the ADC values of benign and malignant tumors in all the ADC data sets ( $p < 0.01$ ). When all lesions were considered (benign and malignant) the ADC<sub>min</sub> values obtained with manual and semi-automatic

ROI selection methods were statistically significantly different ( $p < 0.0001$ ). However, there were no significant differences in  $ADC_{avg}$  values regardless of the ROI selection method ( $p = 0.71$ ). Reproducibility of the ROI selection methods was considered excellent for  $ADC_{min}$  and good for  $ADC_{avg}$  with both ROI selection methods. ICC and mean values of the four ADC data sets in benign and malignant tumors are presented in Table 2.

Linear regression demonstrated a significant interaction of  $ADC_{min}$  values with tumor histologic nature (benign versus malignant) independent of the ROI selection method ( $p = 0.02$ ). Tumor histologic nature did not significantly influence  $ADC_{avg}$  values ( $p > 0.11$ ). Linear regression showed no influence of the lesion size and location on the calculated ADC values ( $p > 0.05$ ).

Using histology as the gold standard, ROC curves were constructed for the available ADC data sets. The area under the curve was 0.74 for manual  $ADC_{min}$  values, 0.61 for manual  $ADC_{avg}$  values, 0.68 for semi-automatic  $ADC_{min}$  and 0.63 for semi-automatic  $ADC_{avg}$  values (Figure 3). The best sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy for each of the ADC data sets under evaluation for the differentiation between benign and malignant lesions and the used cutoff values are presented in Table 3.

Manual  $ADC_{min}$  values demonstrated the best benign-malignant differentiation with a sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy that varied from 75-83%, 62-64%, 51-56%, 82-88% and 67-71% for both readers. Semi-automatic  $ADC_{min}$  values presented an overall lower performance with a similar specificity (58.3-67%, 62-65.8%, of sensitivity and specificity respectively). The performance of  $ADC_{avg}$  values was inferior regardless of the ROI selection method. Using  $ADC_{avg}$  manual ROI selection method yielded

sensitivity and specificity of 58-63% and 53-56% for benign-malignant differentiation, while with semi-automatic ROI positioning these figures were 54-62% and 60%. PPV, NPV and accuracy of  $ADC_{avg}$  and  $ADC_{min}$  with semi-automatic ROI positioning were similar (40-48%, 70-74% and 58-64% respectively).

When tumors were classified according to morphology, seven were cystic (all benign), 24 were solid (19 benign and five malignant) and 38 mixed (19 benign and 19 malignant). Mean values and standard deviation of ADC values in these sub-groups are presented in Table 4. Using the same cut-offs, the performance of the different ADC data sets was calculated for solid and mixed tumors (Table 5). Tumor morphology had an influence on the diagnostic performance of ADC values for benign-malignant differentiation. When solid tumors were considered, the diagnostic performance of manual  $ADC_{min}$  values declined considerably (40-60%, 53-58%, 18-27% and 77-85% of sensitivity, specificity, PPV and NPV for both readers). In this group however, manual  $ADC_{avg}$  values performed better than  $ADC_{min}$  values with a higher sensitivity, similar specificity and slightly better NPV (60-80%, 53-58%, 25-33% and 83-92% of sensitivity, specificity, PPV and NPV for both readers). With the semi-automatic method, there were no noticeable performance differences with minimal and average ADC values. When mixed lesions were considered,  $ADC_{min}$  performed better than  $ADC_{avg}$  values regardless of the ROI selection method. The specificity of  $ADC_{min}$  values was better with the semi-automatic method (63-68% versus 68-79% for manual and semi-automatic methods respectively) (Table 5).

## Discussion

On DW-MRI, tumors present a spectrum of ADC values that is related to the intra-tumor regional histologic characteristics (cellularity, tissue organization and morphology of the interstitial space) (19). Using the same acquisition protocol, a significant variation in ADC values was noted, depending on the method used for ROI positioning ( $p < 0.01$ ). Similar findings have been demonstrated by Lambregts et al. in the follow-up of patients with rectal cancer treated with chemotherapy and radiotherapy (23). The results presented here indicate that ADC value selection has a non-negligible impact on the performance of DW-MRI for benign-malignant differentiation.

Manual ROI selection based on the correlation between functional diffusion maps and morphologic images (T2 weighted and T1 post-gadolinium sequences) is time-consuming and more subjective. Nonetheless, the interobserver variability of the manual ADC selection method evaluated here was considered excellent for  $ADC_{min}$  and good for  $ADC_{avg}$  (ICC = 0.82 and 0.77, respectively). The use of a semi-automatic ROI selection method, which tends to be less subjective, led to a slight increase in the ICC for  $ADC_{min}$  values (0.87). With semi-automatic ROI positioning  $ADC_{avg}$  reproducibility was reduced (ICC = 0.71), probably related to difficulties in the precise determination of tumor margins on functional diffusion maps.

ADC values with manual ROI selection performed better diagnostically than did the semi-automatic method. Use of minimal ADC values, regardless of the post-processing method, was associated with better diagnostic performance overall.  $ADC_{min}$  performed better with the manual than with the semi-automatic ROI selection. The sensitivity and NPV  $ADC_{min}$  with these methods were 75-83% and 82-88% versus 58-67% and 74-78%

respectively. Despite the lower sensitivity  $ADC_{min}$  values with semi-automatic ROI selection the specificity was similar (62-64% and 62-66% for the manual and semi-automatic methods respectively) with a slightly better reproducibility. This added to the fact that semi-automatic  $ADC_{min}$  selection is less time consuming make this method likely to be the most suited for initial tumor characterization.  $ADC_{avg}$  values tend to reflect global tumor histology including myxoid and necrotic areas, which are less useful for characterization but may be more adapted to treatment response evaluation(23).

The correlation of ADC values with lesion morphology has demonstrated that, for homogeneously enhancing solid masses with no detectable macroscopic necrotic or myxoid predominant areas,  $ADC_{avg}$  values better represent tumor histology. In this group of 24 lesions,  $ADC_{avg}$  analysis presented a sensitivity, specificity and NPV that varied from 40-80%, 53-58% and 77-92% respectively. This finding suggests that in homogeneously enhancing solid lesions a larger ROI including tumor zone with different diffusion environments may be more representative of tumor behavior. In accordance with the literature, when mixed lesions were considered,  $ADC_{min}$  values performed better than  $ADC_{avg}$  values (5,9,24). Again despite a lower sensitivity the best specificity for mixed lesions were obtained with semi-automatic  $ADC_{min}$  (71-91%). When tumor morphology was considered DW-MRI presented an NPV for malignancy of varied from 71-93%, which could be useful in tumor characterization. These results add to the evidence that the correlation of DW-MRI findings with morphologic tumor features is important for selecting representative ADC values.

In accordance with the literature, there was a relation of the ADC values and the ROI size in the studied data sets (23). The smaller ROI sizes used for  $ADC_{min}$  selection compared to those used for  $ADC_{avg}$  selection yielded lower ADC values, which had a higher overall

diagnostic performance. However, when pixel-by-pixel analysis was performed (ROI size corresponding to pixel size) a drop in sensitivity was noted. This finding is probably related to the inclusion of pixels reflecting tumor components, which seem not to correlate well with tumor behavior (e.g. flow voids, calcification or densely fibrotic areas).

There is little information in the literature on the diagnostic performance of DW-MRI in the characterization of soft tissue tumors in adults. Although an excellent 100% specificity was achieved in the differentiation between cystic and solid soft tissue lesions, the evaluation of solid and mixed tumors is not so straightforward (25). In this group of tumors with a wide variety of histologic types, when ADC selection was adapted to the lesion morphology the diagnostic performance was only slightly inferior to that reported for the differentiation between retroperitoneal fibrosis and malignant tumors (26). DW-MRI seems to perform better for the evaluation of pediatric soft tissue tumors, with a reported sensitivity and specificity over 90% (27). The great histologic diversity of soft tissue tumors in adults may account for these differences (20).

More complex methods of ADC selection, with volumetric analysis, global pixel-by-pixel evaluation, and even histogram-based approaches with spatial tagging, have been described in the literature (28,29). Although these techniques can improve the reproducibility of ADC measurements, they are time-consuming, less available, and are particularly suited to treatment response monitoring and evaluation (19,23). The ADC selection techniques evaluated here are easy to apply and have minimal software requirements (11,30). Similar ADC selection methods have been used previously, but there is limited information on ROI positioning methods and reproducibility of ADC measurements on tumors with a varied histology. The results presented may help define

standards for DW-MRI quantitative analysis in clinical practice.

Several limitations to this study have to be acknowledged. There was a high frequency of malignant lesions in the studied population, which is probably related to a selection bias. Our institution is a tertiary reference center for the evaluation of soft tissue masses. However, this bias probably has little effect on the interpretation of the data presented as this study compares the variations in diagnostic performance of two ADC selection methods in the same population. DW-MRI protocol with three b-values is currently recommended in the literature (8). This study was initiated on 2009, before these recommendations were made. The b values chosen are within the range of current recommendations (8,19). Although a dual b-value protocol might lead to a lower diagnostic performance, it does not influence the presented results since the diagnostic performance of the same protocol with different ADC selection methods is been compared. The number of lesions in the solid tumor group was relatively small and the related findings should be confirmed in larger patient populations. Follow-up examinations were not available, precluding evaluation of the intra-patient reproducibility of the ADC selection methods. Soft-tissue tumors have a varied histology, and the techniques under study have to be evaluated in tumors of other organs and systems, which may present distinct histologic features. DW-MRI of fatty lesions was not evaluated in this study.

## **Conclusion**

ADC selection influence ROI size and accounts for a significant variation in the diagnostic performance of DW-MRI for benign-malignant differentiation of soft-tissue tumors. Minimal ADC values obtained with manual ROI positioning offered the best diagnostic

performance. Semi-automatic ROI positioning yielded similar specificity values, is more reproducible and less time consuming which makes this method best suited for initial tumor characterization. When lesion morphology was considered diagnostic performance was improved, and a specificity of 71-93% was reached for solid and mixed lesions. Although minimal ADC values should be used preferentially, in the particular case of homogeneously enhancing solid masses, average ADC may be better correlated with tumor histology. This knowledge could improve the analysis of quantitative DW-MRI data in clinical practice.

## Bibliography

1. Gielen JLMA, De Schepper AM, Vanhoenacker F, Parizel PM, Wang XL, Sciort R, et al. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol*. 2004 Dec;14(12):2320–30.
2. Chen C-K, Wu H-T, Chiou H-J, Wei C-J, Yen C-H, Chang C-Y, et al. Differentiating Benign and Malignant Soft Tissue Masses by Magnetic Resonance Imaging: Role of Tissue Component Analysis. *J Chin Med Assoc*. 2009 Apr;72(4):194–201.
3. Costa FM, Canella C, Gasparetto E. Advanced magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am*. 2011 Nov;49(6):1325–1358, vii–viii.
4. Mayerhoefer ME, Breitenseher M, Amann G, Dominkus M. Are signal intensity and homogeneity useful parameters for distinguishing between benign and malignant soft tissue masses on MR images? Objective evaluation by means of texture analysis. *Magn Reson Imaging*. 2008 Nov;26(9):1316–22.
5. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Hirai T, Yamashita Y, Mizuta H. The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiol*. 2010 Feb;39(2):141–6.
6. Einarsdóttir H, Karlsson M, Wejde J, Bauer HCF. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. *Eur Radiol*. 2004 Jun;14(6):959–63.
7. Genovese E, Cani A, Rizzo S, Angeretti MG, Leonardi A, Fugazzola C. Comparison between MRI with spin-echo echo-planar diffusion-weighted sequence (DWI) and histology in the diagnosis of soft-tissue tumours. *Radiol Med (Torino)*. 2011 Jun;116(4):644–56.
8. Fayad LM, Jacobs MA, Wang X, Carrino JA, Bluemke DA. Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques. *Radiology*. 2012 Nov;265(2):340–56.
9. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Fujimoto T, Hirai T, Yamashita Y, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging for differentiating between desmoid tumors and malignant soft tissue tumors. *J Magn Reson Imaging Jmri*. 2011 Jan;33(1):189–93.
10. Maeda M, Matsumine A, Kato H, Kusuzaki K, Maier SE, Uchida A, et al. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging Jmri*. 2007 Jun;25(6):1199–204.
11. Van Rijswijk CSP, Kunz P, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM, Doornbos J, Bloem JL. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging Jmri*. 2002 Mar;15(3):302–7.
12. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen ØE. Tumors in pediatric patients at

diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology*. 2007 Dec;245(3):848–54.

13. Wu L-M, Xu J-R, Ye Y-Q, Lu Q, Hu J-N. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ajr Am J Roentgenol*. 2012 Jul;199(1):103–10.
14. Doğanay S, Kocakoç E, Çiçekçi M, Ağlamiş S, Akpolat N, Orhan I. Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. *Clin Radiol*. 2011 May;66(5):420–5.
15. Watanabe Y, Yamasaki F, Kajiwara Y, Takayasu T, Nosaka R, Akiyama Y, et al. Preoperative histological grading of meningiomas using apparent diffusion coefficient at 3T MRI. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):658–63.
16. Mutlu H, Sivrioglu AK, Sonmez G, Velioglu M, Sildiroglu HO, Basekim CC, et al. Role of apparent diffusion coefficient values and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation between benign and malignant thyroid nodules. *Clin Imaging*. 2012 Feb;36(1):1–7.
17. Thoeny HC, De Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in the head and neck. *Radiology*. 2012 Apr;263(1):19–32.
18. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology*. 2009 Nov;253(2):341–51.
19. Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia New York N*. 2009 Feb;11(2):102–25.
20. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. 2014 Feb;46(2):95–104.
21. Hirano M, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kawai H, Naganawa S. Diffusion-weighted imaging of breast masses: comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient parameters. *Ajr Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):717–22.
22. Kurt Hornik. R FAQ [Internet]. 2014. Available from: <http://CRAN.R-project.org/doc/FAQ/R-FAQ.html>
23. Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M, Curvo-Semedo L, Kessels AGH, Thywissen T, et al. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2567–74.
24. Nagata S, Nishimura H, Uchida M, Sakoda J, Tonan T, Hiraoka K, et al. Diffusion-weighted imaging of soft tissue tumors: usefulness of the apparent diffusion coefficient for differential diagnosis. *Radiat Med*. 2008 Jun;26(5):287–95.

25. Subhawong TK, Durand DJ, Thawait GK, Jacobs MA, Fayad LM. Characterization of soft tissue masses: can quantitative diffusion weighted imaging reliably distinguish cysts from solid masses? *Skeletal Radiol.* 2013 Nov;42(11):1583–92.
26. Bakir B, Yilmaz F, Turkay R, Ozel S, Bilgiç B, Velioglu A, et al. Role of Diffusion-weighted MR Imaging in the Differentiation of Benign Retroperitoneal Fibrosis from Malignant Neoplasm: Preliminary Study. *Radiology.* 2014 Apr 1;131565.
27. Neubauer H, Evangelista L, Hassold N, Winkler B, Schlegel PG, Köstler H, et al. Diffusion-weighted MRI for detection and differentiation of musculoskeletal tumorous and tumor-like lesions in pediatric patients. *World J Pediatr Wjp.* 2012 Nov;8(4):342–9.
28. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, et al. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging.* 2007 Jan;25(1):1–13.
29. Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, Meyer CR, Johnson TD, Dong Q, et al. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Apr 12;102(15):5524–9.
30. Herneth AM. Diffusion weighted imaging: have we found the “Holy Grail” of diagnostic imaging or is it still a game of numbers? *Eur J Radiol.* 2003 Mar;45(3):167–8.

## Annexes

### Tables

**Table 1:** Histologic subtypes

<b>Sarcomas</b>	<b>23</b>
<b>Giant cell tumors</b>	10
<b>Schwannomas</b>	7
<b>Myxoid tumors</b>	6
<b>Desmoid tumors</b>	4
<b>Hemangiomas</b>	4
<b>Carcinomas</b>	4
<b>Leiomyomas</b>	2
<b>Villonodular synovitis</b>	2
<b>Fibromatosis</b>	2
<b>Synovial chondromatosis</b>	2
<b>Glomic tumor</b>	1
<b>Melanoma</b>	1
<b>Histiocytifibroma</b>	1

**Table 2:** Mean ADC values ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) and standard deviation in benign and malignant tumors

<b>Manual method</b>			
	<b>Benign</b>	<b>Malignant</b>	<b>ICC</b>
<b>ADCmin reader 1</b>	1.53+/-0.58	1.11+/-0.26	0.82
<b>ADCmin reader 2</b>	1.43 +/- 0.61	1.05 +/- 0.40	
<b>ADCavg reader 1</b>	1.76+/-0.47	1.58+/-0.47	0.77
<b>ADCavg reader 2</b>	1.73 +/- 0.59	1.55 +/- 0.49	

<b>Semi automatic method</b>			
	<b>Benign</b>	<b>Malignant</b>	<b>ICC</b>
<b>ADCmin reader 1</b>	1.11+/-0.50	0.77+/-0.47	0.87
<b>ADCmin reader 2</b>	1.14 +/- 0.42	0.82 +/- 0.38	
<b>ADCavg reader 1</b>	1.79+/-0.46	1.55+/-0.52	0.71
<b>ADCavg reader 2</b>	1.80 +/- 0.43	1.61 +/- 0.46	

ICC = intraclass correlation coefficient

**Table 3:** Diagnostic performance of ADC values ( $*10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) for differentiation between benign and malignant lesions.

Method	ADC cut-off		Reader 1	Reader 2
<b>Manual ADCmin</b>	1,28	Se	83	75
		Sp	64	62
		PPV	56	51
		NPV	88	82
		Acc	71	67
<b>Manuel ADCavg</b>	1,65	Se	63	58
		Sp	56	53
		PPV	43	40
		NPV	74	70
		Acc	58	55
<b>Semi automatic ADCmin</b>	0,91	Se	67	58
		Sp	62	66
		PPV	48	48
		NPV	78	74
		Acc	64	64
<b>Semi automatic ADCavg</b>	1,68	Se	62	54
		Sp	60	60
		PPV	45	42
		NPV	75	71
		Acc	61	58

Se = sensitivity

Sp = specificity

PPV = positive predictive value

NPV = negative predictive value

Acc = accuracy

**Table 4:** Mean values and standard deviation of ADC values (\*10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) in the different morphologic tumor sub-groups.

	<b>Cystic lesions</b>	<b>Solid lesions</b>	<b>Mixed lesions</b>
<b>Manual method</b>			
ADC <sub>min</sub> reader 1	1.43 +/- 0.34	1.50 +/- 0.45	1.30 +/- 0.59
ADC <sub>min</sub> reader 2	1.67 +/- 0.59	1.34 +/-0.48	1.19 +/-0.61
ADC <sub>avg</sub> reader 1	1.46 +/- 0.39	1.75 +/- 0.36	1.71 +/- 0.55
ADC <sub>avg</sub> reader 2	1.76 +/-0.68	1.65 +/-0.46	1.66 +/-0.61
<b>Semi-automatic method</b>			
ADC <sub>min</sub> reader 1	1.07 +/- 0.75	1.12 +/- 0.36	0.90 +/- 0.54
ADC <sub>min</sub> reader 2	1.05 +/- 0.40	1.10 +/-0.40	0.98 +/-0.46
ADC <sub>avg</sub> reader 1	1.73 +/- 0.52	1.72 +/- 0.37	1.70 +/-0.56
ADC <sub>avg</sub> reader 2	1.59 +/- 0.43	1.69 +/- 0.37	1.78 +/-0.49

**Table 5:** Diagnostic performance of ADC values in the different tumor morphologic types.

		ADCmin Manual		ADCavg Manual		ADCmin S automatic		ADCavg S automatic	
		Reader 1	Reader 2	Reader 1	Reader 2	Reader 1	Reader 2	Reader 1	Reader 2
Solid	Sens	60	40	80	60	80	20	80	40
	Spec	58	53	58	53	68	58	53	53
	PPV	27	18	33	25	40	11	31	18
	NPV	85	77	92	83	93	73	91	77
Mixed	Sens	89	84	74	58	80	68	74	58
	Spec	68	63	47	58	68	79	53	74
	PPV	74	69	58	58	40	76	61	69
	NPV	87	80	64	58	93	71	67	64

Se = sensitivity

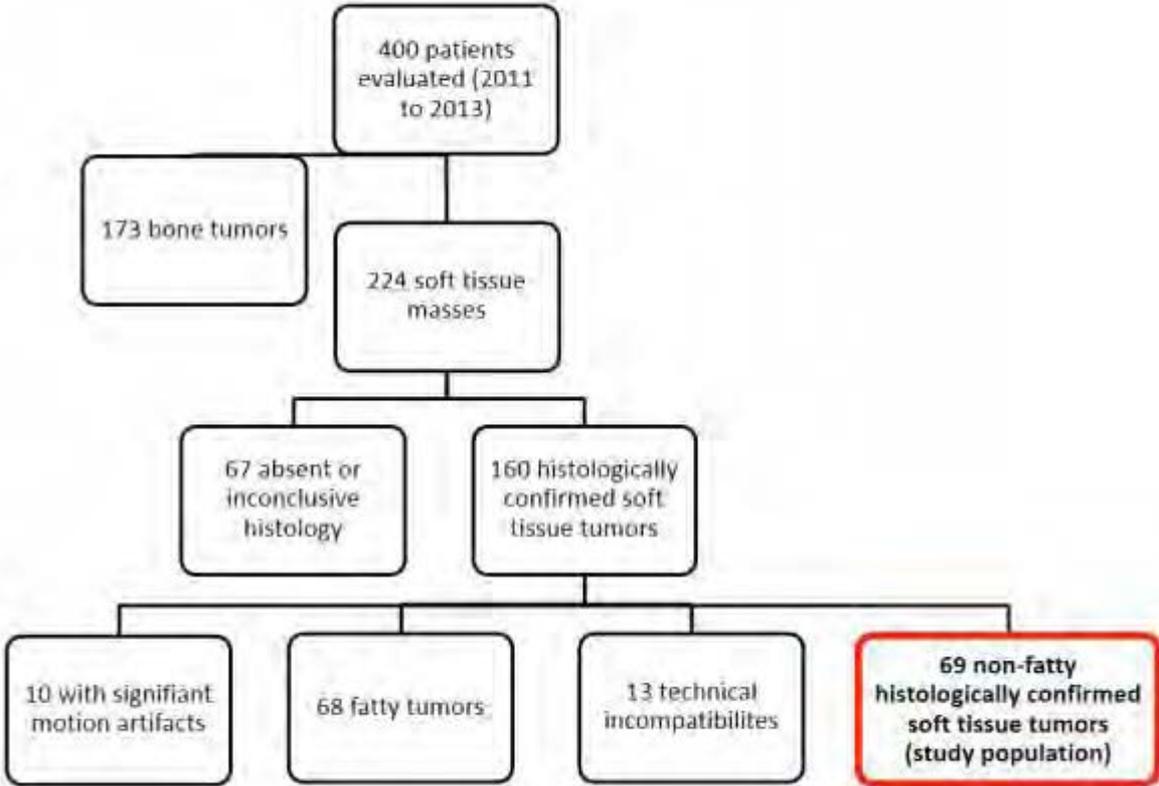
Sp = specificity

PPV = positive predictive value

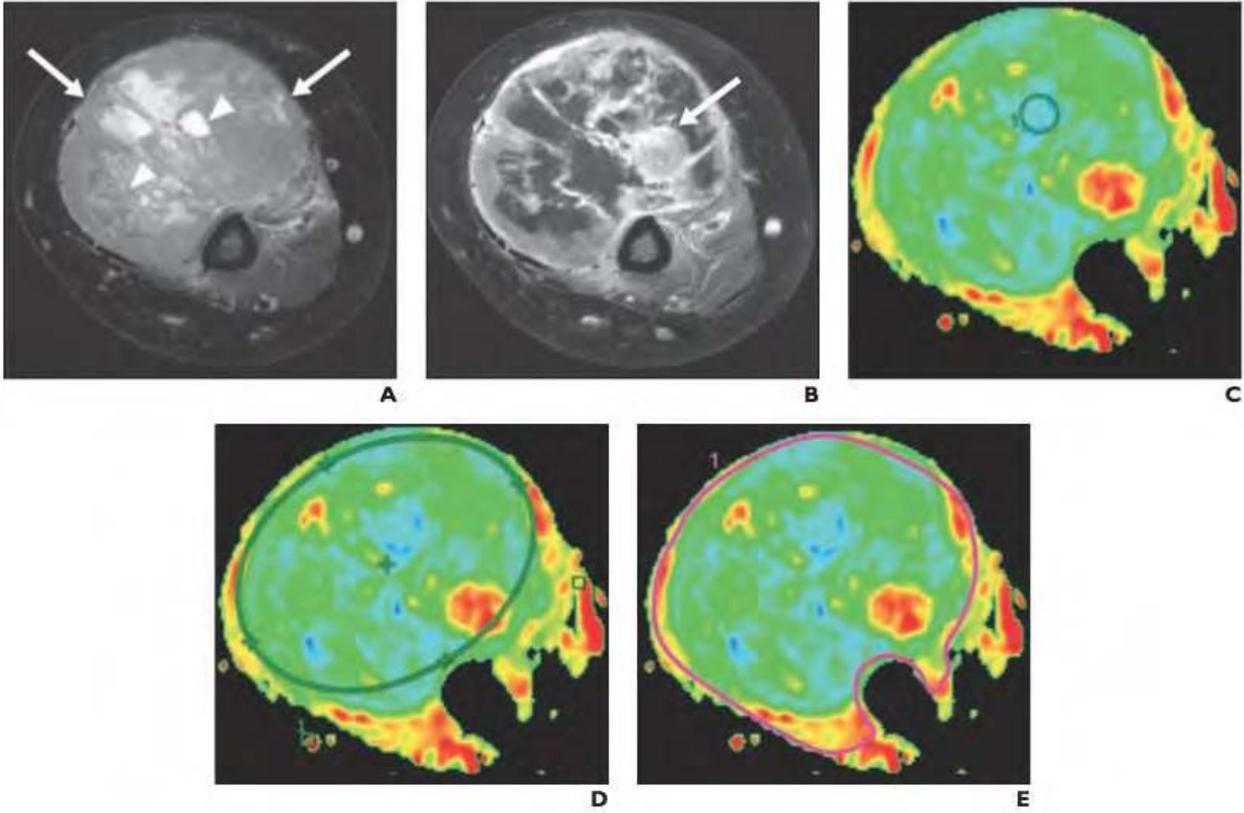
NPV = negative predictive value

**Figure legends**

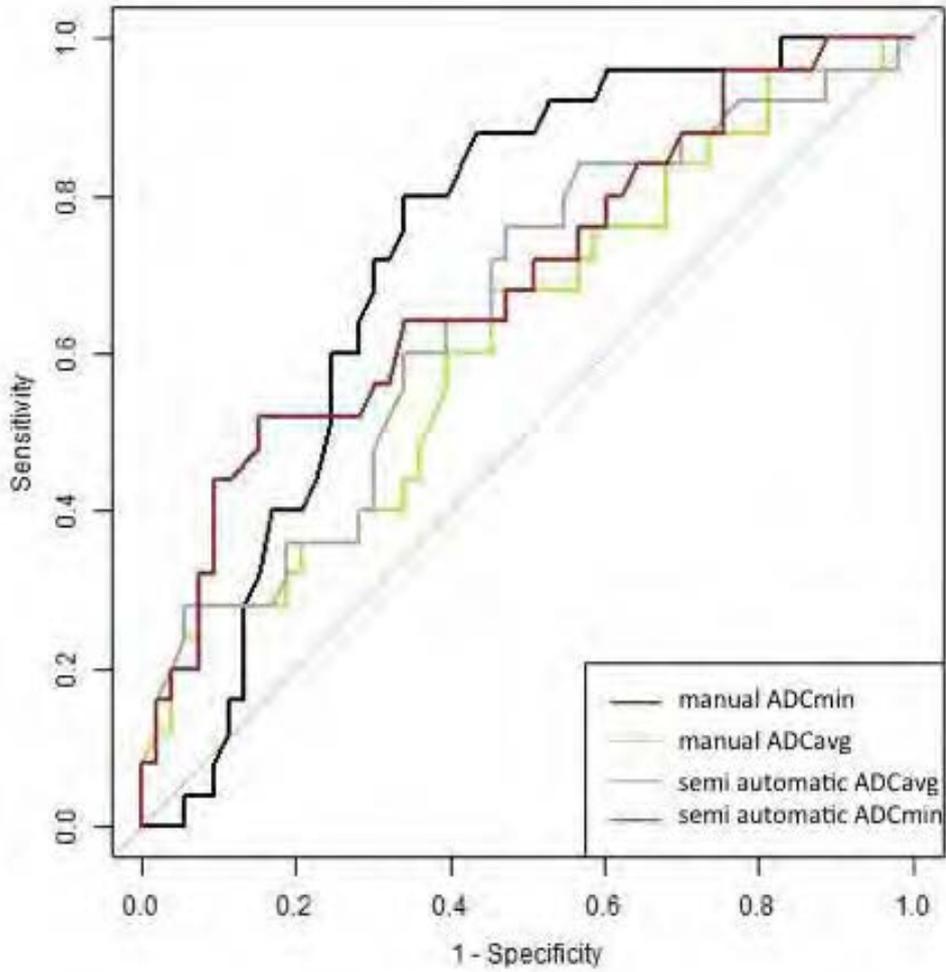
**Fig. 1-** Patient inclusion flow chart.



**Fig. 2-** 50 year-old female with high-grade sarcoma of the arm. A) Axial T2 weighted fat-saturated MR image demonstrating a large hyperintense subaponeurotic soft tissue mass (arrows). Cystic or necrotic areas are seen within the lesion (arrowheads). B) Axial T1 weighted fat-saturated gadolinium enhanced MR image showing prominent non-enhancing necrotic areas. A nodular zone of viable tumoral tissue is seen within the mass (arrow). C)  $ADC_{min}$  selection with manual ROI positioning. After correlation with conventional images the ROI was positioned on a non-necrotic tumor area with the lowest ADC available (green ellipsis). D)  $ADC_{avg}$  selection with manual ROI positioning. On the image containing the larger tumor diameter, an ROI was placed to occupy as much tumor as possible (green ellipsis). Note that the ROI size is dependent on lesion diameter and larger than that used for  $ADC_{min}$  selection E) Semi-automatic ADC selection. On the image containing the larger tumor diameter, an ROI was drawn over the tumor margins (purple free-form).  $ADC_{min}$  and  $ADC_{avg}$  values (not shown) are then provided automatically by the software using pixel-by-pixel analysis. Note that the size of the ROI used for  $ADC_{min}$  selection (C) is larger than the pixels of this image.



**Fig. 3-** ROC analysis of the diagnostic performance of the ADC data sets studied for the differentiation between benign and malignant soft tissue tumors.



# **Impact du positionnement de la ROI et de la morphologie tumorale sur l'analyse de l'ADC pour la caractérisation bénin/malin des tumeurs non graisseuses des tissus mous**

## **Introduction**

L'IRM est utilisée en routine pour caractériser les lésions des tissus mous dans de nombreux organes. Certaines lésions présentent des caractéristiques morphologiques et de signal spécifiques qui permettent leur caractérisation (graisse intra-tumorale, contingent hématique en hyposignal T2 et hypersignal T1). Néanmoins, un grand nombre de lésions des tissus mous restent de nature indéterminée à l'issue du bilan morphologique en IRM (1-4). De plus, l'imagerie morphologique est parfois inadaptée pour l'évaluation de la réponse thérapeutique (5).

Il a été démontré que l'imagerie de diffusion (DWI) avec le calcul du coefficient apparent de diffusion (ADC) pouvait être utile pour la caractérisation tumorale (6,7). Les évaluations initiales de la diffusion dans la différenciation des lésions bénignes et malignes ont montré des résultats contradictoires; dépendant des caractéristiques histologiques de ces lésions (7-10).

En pratique clinique, le principal obstacle de la caractérisation tumorale en diffusion est la grande variabilité histologique des lésions. En effet, cela limite la corrélation entre la valeur de l'ADC et la cellularité tumorale, qui est le marqueur de l'agressivité de la lésion (6,11,12). Un protocole d'acquisition optimal est nécessaire pour l'analyse de l'ADC. De nombreuses études ont proposé des paramètres d'acquisition adaptés pour la caractérisation de lésions pour un organe spécifique ou un sous-groupe de tumeurs en particulier (13-18). Un consensus a été établi en 2009 et fixe les paramètres de la séquence de diffusion (19).

Pour une lésion tumorale donnée, il existe un spectre de valeurs d'ADC : choisir celle qui sera la plus représentative de la nature lésionnelle peut s'avérer difficile. Les variations de taille de la ROI et de son positionnement au sein de la lésion peut mener à d'importantes variations de la valeur de l'ADC. Dans l'état de l'art, nous ne savons pas si la morphologie lésionnelle (kystique, solide, partiellement nécrotique) doit être prise en compte lors du positionnement de la ROI. La reproductibilité de la mesure de l'ADC est également influencée par le type de méthode de post-traitement utilisée. La méthode semi-automatique pourrait faciliter la comparaison des valeurs d'ADC. La méthode optimale de sélection de l'ADC et son impact sur la performance diagnostique de la diffusion dans la caractérisation tumorale reste à établir.

Dans cette étude, nous avons évalué l'impact de la méthode de calcul de l'ADC sur la performance diagnostique de la diffusion pour la caractérisation tumorale, au sein d'un groupe hétérogène de lésions non graisseuses des tissus mous (20).

L'ADC<sub>min</sub> et l'ADC<sub>avg</sub> ont été calculés en utilisant deux méthodes simples de positionnement des ROI. La morphologie tumorale était corrélée à la performance de la méthode de calcul de l'ADC.

## Matériel et méthodes

### Patients

Quatre cents patients avec suspicion de lésion osseuse ou des tissus mous ont été inclus de manière prospective dans un protocole d'étude en IRM entre novembre 2009 et octobre 2012. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique. Tous les patients inclus étaient majeurs et ont signé un consentement. Il s'agissait de l'évaluation lésionnelle initiale et il n'y avait pas d'antécédent de traitement. Une séquence de diffusion a été réalisée pour tous les patients. Deux cent quatorze lésions des tissus mous ont été analysées. Soixante trois cas sans preuve histologique et quatre cas avec une histologie non contributive ont été exclus. Dans dix cas, la séquence de diffusion était trop artéfactée pour être interprétable; et soixante huit lésions de nature graisseuse ont été exclues car leurs caractéristiques en diffusion sont considérablement différentes et donc non comparables avec celles des lésions non graisseuses. Au final, la population de notre étude était composée de soixante neuf patients présentant une lésion des tissus mous confirmée histologiquement. La grossesse, l'antécédent de chirurgie, l'insuffisance rénale, les contre-indications à l'IRM et le refus du patient étaient également des critères d'exclusion. La figure 1 illustre la population de l'étude.

### Protocole d'IRM

L'IRM a été réalisée sur une machine 1,5T (Signa HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), en utilisant des antennes dédiées. Les séquences conventionnelles et la séquence de diffusion étaient réalisées lors du même examen. Le protocole comportait au moins une séquence pondérée T1, deux séquences T2 FSE avec saturation de la graisse dans deux plans orthogonaux, une séquence T1 injectée avec saturation de la graisse et une séquence de diffusion. Les paramètres d'acquisition étaient adaptés à la région d'étude. La séquence de diffusion était réalisée avant l'injection du Gadolinium. Les valeurs de b utilisées étaient  $b = 0$  et  $b = 600$  s/mm<sup>2</sup>. Les autres paramètres étaient les suivants : TE minimal, TR à 5000 ms, NEX à 6, bande passante à 250 Hz, épaisseur de coupes de 6 mm, gap à 0, matrice d'acquisition de 128 x 80. La FOV et l'épaisseur des coupes étaient adaptées à l'anatomie du patient. Le temps d'acquisition de la séquence de diffusion était de 1 minute et 40 secondes.

### Analyse des images

Toutes les images ont été transférées sur une console ADW (Advantage windows) version 4.4 (GE Healthcare). L'application Functool a été utilisée pour le calcul de l'ADC, les cartes de diffusion et le positionnement des ROI. Les images ont été analysées en aveugle par deux radiologues avec 4 et 8 ans d'expérience en IRM.

Les lésions étaient classées en "solide", "kystique" ou "mixte" selon leur aspect sur les séquences morphologiques. Les valeurs d'ADC<sub>min</sub> et ADC<sub>avg</sub> ont été calculées en utilisant deux méthodes de positionnement des ROI : manuelle et semi-automatique.

Méthode manuelle : la cartographie ADC était corrélée aux séquences axiales T2FS et T1FS injectée pour permettre l'identification d'éventuelles zones de nécrose. Toutes les coupes étaient analysées. Premièrement, une ROI elliptique était placée dans la zone tumorale qui présentait la valeur d'ADC la plus basse, en évitant les zones nécrotiques. La taille de la ROI était déterminée par le lecteur. La moyenne des pixels contenus dans cette ROI était obtenue, et représentait l'ADC<sub>min</sub> de la tumeur. Lors du positionnement de la ROI, les zones de nécrose, de flow voids et de calcifications étaient évitées. Deuxièmement, l'image contenant la plus large portion tumorale était sélectionnée et une ROI était placée afin de contenir la plus grande portion possible de la lésion. La moyenne des pixels contenue dans cette ROI représentant l'ADC<sub>avg</sub> de la tumeur.

Méthode semi-automatique : l'image contenant la plus large portion tumorale était sélectionnée, dans laquelle une ROI dessinant les contours lésionnels était placée. L'ADC<sub>min</sub> et l'ADC<sub>avg</sub> étaient calculés par une méthode automatique.

Ces méthodes de positionnement des ROI étaient réalisées par les deux lecteurs de manière indépendante, avec un intervalle d'au moins deux semaines entre la méthode manuelle et la méthode semi-automatique. Les valeurs d'ADC obtenues étaient corrélées à la morphologie tumorale et à l'histologie. L'ADC maximal n'a pas été pris en compte dans l'analyse car il est en général représentatif des zones myxoïdes, kystiques ou nécrotiques, et donc peu corrélé à la nature lésionnelle (21).

#### Analyse statistique :

Le test non apparié de Student était utilisé pour déterminer la significativité de la différence des valeurs d'ADC entre les tumeurs bénignes et malignes et en fonction du type morphologique. Pour toutes les analyses, le seuil de significativité était fixé à  $p < 0,05$ .

Le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) était utilisé pour évaluer la reproductibilité des méthodes de positionnement des ROI.

Une analyse des courbes ROC a été réalisée pour chaque mesure d'ADC. Sur cette analyse ont été déterminées les valeurs de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (PPV), valeur prédictive négative (NPV) et précision (Ac). La régression linéaire a été utilisée pour étudier les variations d'ADC en fonction de la taille de la lésion, de sa localisation et de sa morphologie.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R software version 3.1 et avec le pROC library (22).

## **Résultats**

La population de l'étude comprenait 32 femmes et 37 hommes (ratio H/F = 1,16), avec un âge compris entre 19 et 86 ans (moyenne = 50 ans). Après analyse histologique, 45 lésions bénignes et 24 lésions malignes ont été identifiées. Les sous-types histologiques sont présentés dans le tableau 1. Le diamètre tumoral moyen était de 93 +/- 43 mm pour les lésions malignes et 43 +/- 34 mm pour les lésions bénignes. La distribution anatomique était la suivante : 41 lésions du membre inférieur, 23 lésions du membre

supérieur, 3 lésions de la paroi thoracique, 1 lésion cervicale et 1 lésion de la paroi abdominale. La taille moyenne de la ROI sélectionnée pour le calcul de l'ADCmin avec la méthode manuelle était de 142 +/- 451 mm<sup>2</sup>. Avec la méthode manuelle, la taille des ROI pour le calcul de l'ADCmin était invariablement plus petite que celle de l'ADCavg, ce pour les deux lecteurs. La taille des ROI utilisées pour le calcul de l'ADCavg était directement corrélée aux dimensions tumorales.

Il y avait une différence significative entre les valeurs d'ADC des lésions bénignes et malignes pour les quatre méthodes de calcul ( $p < 0,01$ ). Quand toutes les lésions étaient prises en comptes (bénignes et malignes), les valeurs d'ADCmin obtenues avec la méthode manuelle et la méthode semi-automatique étaient significativement différentes ( $p < 0,0001$ ). Toutefois, il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs d'ADCavg quelle que soit la méthode de positionnement de la ROI ( $p = 0,71$ ). La reproductibilité des deux méthodes de positionnement de la ROI était excellente pour l'ADCmin et bonne pour l'ADCavg. L'ICC et les valeurs moyennes d'ADC selon les quatre méthodes pour les tumeurs bénignes et malignes sont présentées dans le tableau 2.

La régression linéaire a démontré une relation significative entre la valeur d'ADCmin et la nature histologique de la tumeur (bénigne ou maligne), indépendamment de la méthode de positionnement de la ROI ( $p = 0,02$ ). La nature histologique n'avait pas d'influence sur la valeur d'ADCavg ( $p > 0,11$ ). La taille et la localisation de la lésion n'avaient pas d'influence sur les valeurs d'ADC ( $p > 0,05$ ).

Les courbes ROC ont été calculées pour les quatre valeurs d'ADC, en utilisant l'histologie comme gold standard. L'aire sous la courbe était de 0,74 pour l'ADCmin calculé par méthode manuelle, 0,61 pour l'ADCavg calculé par méthode manuelle, 0,68 pour l'ADCmin calculé avec la méthode semi-automatique et 0,63 pour l'ADCavg calculé avec la méthode semi-automatique (figure 3).

Les meilleures valeurs de sensibilité, spécificité, PPV, NPV et précision pour chaque méthode de calcul de l'ADC et les cut-off utilisés sont présentés dans le tableau 3.

L'ADCmin calculé par méthode manuelle a montré les meilleures performances pour la différenciation bénin/malin avec une sensibilité, spécificité, PPV, NPV et précision qui variaient entre 75-83%, 62-64%, 51-56%, 82-88% et 67-71% pour les deux lecteurs.

La méthode semi-automatique a montré une performance inférieure mais une spécificité similaire (58-67%, 62-65%, of sensibilité et spécificité respectivement).

La performance de l'ADCavg était inférieure, quelle que soit la méthode utilisée.

En utilisant la méthode manuelle, l'ADCavg a montré une sensibilité et une spécificité de 58-63% et 53-56% pour la différenciation bénin/malin, tandis qu'avec la méthode semi-automatique, la sensibilité et la spécificité étaient de 54-62% et 60%. La PPV, la NPV et la précision de l'ADCmin et de l'ADCavg calculés selon la méthode semi-automatique étaient similaires (40-48%, 70-74% et 58-64% respectivement).

Lorsque les lésions étaient classées selon leur morphologie, 7 lésions étaient kystiques (toutes bénignes), 24 étaient solides (19 bénignes et 5 malignes) et 38 étaient mixtes (19 bénignes et 19 malignes). Les valeurs moyennes d'ADC dans ces sous-groupes sont présentées dans le tableau 4. La performance des différentes méthodes de calcul de l'ADC a été calculée en utilisant les mêmes cut-off pour les lésions mixtes et solides (tableau 5). La morphologie tumorale avait une influence sur la performance diagnostique de l'ADC dans la caractérisation bénin/malin. Lorsque les tumeurs solides étaient considérées, la performance diagnostique de l'ADCmin selon la méthode manuelle déclinait considérablement (sensibilité, spécificité, PPV et NPV de 40-60%, 53-58%, 18-27% et 77-85% respectivement pour les deux lecteurs). Dans ce sous-groupe, l'ADCavg selon la méthode manuelle était plus performante que l'ADCmin, avec une

meilleure sensibilité, une spécificité similaire et une NPV légèrement meilleure (60-80%, 53-58%, 25-33% et 83-92% de sensibilité, spécificité, PPV et NPV pour les deux lecteurs). Avec la méthode semi-automatique, il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs d'ADCmin et d'ADCavg.

Lorsque les lésions mixtes étaient prises en compte, l'ADCmin montrait une meilleure performance que l'ADCavg, quelle que soit la méthode de positionnement de la ROI. La spécificité de l'ADCmin était meilleure avec la méthode semi-automatique (63-68% pour la méthode manuelle contre 68-79% pour la méthode semi-automatique) (tableau 5).

## Discussion

En diffusion, chaque tumeur présente un spectre de valeurs d'ADC qui sont corrélées aux caractéristiques histologiques de la lésion (la cellularité, l'organisation tissulaire et la morphologie de l'espace interstitiel) (19). En utilisant le même protocole d'acquisition, des variations significatives d'ADC ont été notées selon la méthode de positionnement de ROI utilisée ( $p < 0,01$ ). Des résultats similaires ont été apportés par Lambregts et al. dans le suivi de patients traités par chimiothérapie et radiothérapie pour des cancers colo-rectaux (23). Les résultats obtenus dans notre étude montrent que la méthode de calcul de l'ADC a un impact sur la performance de la diffusion dans la caractérisation bénin/malin.

La méthode manuelle de positionnement de la ROI basée sur la corrélation entre la cartographie ADC et les séquences morphologiques (T2 et T1 injectée) est chronophage et plus subjective. Néanmoins, la variabilité interobservateur pour la méthode de sélection manuelle de l'ADC était considérée comme excellente pour l'ADCmin (ICC = 0,82) et bonne pour l'ADCavg (ICC = 0,77). L'utilisation d'une méthode semi-automatique de sélection de l'ADC, qui tend à être moins subjective, entraîne une légère hausse de l'ICC pour les valeurs d'ADCmin (ICC = 0,87). Pour le calcul de l'ADCavg avec la méthode semi-automatique, la reproductibilité était diminuée (ICC = 0,71), probablement en rapport avec les difficultés à déterminer précisément les contours tumoraux sur la cartographie fonctionnelle.

La méthode manuelle permettait d'obtenir des valeurs d'ADC plus performantes que la méthode semi-automatique. L'utilisation de valeurs d'ADCmin, quelle que soit la méthode de positionnement de la ROI, offrait de meilleures performances diagnostiques. Les valeurs d'ADCmin étaient plus performantes lorsque la méthode manuelle de positionnement des ROI était utilisée. La sensibilité et la NPV de l'ADCmin étaient de 75-83% et 82-88% avec la méthode manuelle et de 58-67% et 74-78% avec la méthode semi-automatique. Malgré une plus faible sensibilité, les valeurs d'ADC obtenues avec la méthode semi-automatique avaient une spécificité équivalente (62-64% pour la méthode manuelle et 62-66% pour la méthode semi-automatique), et une reproductibilité légèrement meilleure. De plus, la méthode semi-automatique est plus rapide, ce qui la rend plus adaptée pour la caractérisation lésionnelle initiale. Les valeurs d'ADCavg reflètent l'histologie lésionnelle globale, incluant les zones myxoïdes et nécrotiques, qui sont moins utiles pour la caractérisation tumorale mais pouvant être plus adaptées à l'évaluation de la réponse thérapeutique (23).

La corrélation entre les valeurs d'ADC et la morphologie lésionnelle a montré que l'ADCavg était plus représentatif de l'histologie tumorale pour les lésions solides. Dans ce groupe de 24 lésions, les valeurs d'ADCavg avaient des sensibilité, spécificité et NPV

qui variaient respectivement entre 40-80%, 53-58% et 77-92%. Ces données suggèrent que pour ces lésions, une ROI de grande taille incluant les différents contingents lésionnels est plus représentative de la nature tumorale. En accord avec la littérature, l'ADCmin est plus performant que l'ADCavg pour les lésions mixtes (5,9,24). La meilleure spécificité pour ce type de lésions était obtenue avec les valeurs d'ADCmin calculées avec la méthode semi-automatique (71-91%). Lorsque la morphologie tumorale est prise en compte, la diffusion offre une valeur prédictive de malignité qui varie entre 71 et 93%, pouvant être utile pour la caractérisation tumorale.

En accord avec les données de la littérature, il existait une relation entre les valeurs d'ADC et la taille des ROI (23). Les ROI de plus petite taille obtenues pour le calcul des valeurs d'ADCmin offraient des valeurs d'ADC plus basses que les ROI obtenues pour le calcul des valeurs d'ADCavg, ce qui améliorerait la performance diagnostique. Néanmoins, lorsque la méthode semi-automatique était utilisée, on notait une chute de sensibilité, probablement liée à la prise en compte de pixels ne reflétant pas le comportement tumoral (flow voids, calcifications, zones fibreuses).

La littérature apporte peu d'information quant à la performance diagnostique de la diffusion pour la caractérisation des tumeurs des tissus mous de l'adulte. Bien qu'une excellente spécificité était obtenue pour la caractérisation des lésions kystiques, l'évaluation des tumeurs solides et mixtes n'est pas si simple (25). Lorsque la méthode de sélection de l'ADC était adaptée à la morphologie tumorale, la performance diagnostique n'était que légèrement inférieure à celle rapportée pour la différenciation entre la fibrose rétropéritonéale et les tumeurs malignes (26). La diffusion semble être plus performante pour la caractérisation des tumeurs des tissus mous chez l'enfant, avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90% (27). La grande variabilité histologique des tumeurs des tissus mous de l'adulte semble expliquer cette différence (20).

Des méthodes plus complexes de sélection de l'ADC (analyse volumétrique, évaluation pixel par pixel) ont été décrites dans la littérature (28,29). Même si ces techniques peuvent améliorer la reproductibilité des valeurs d'ADC, elles sont chronophages et plus difficile à intégrer dans la pratique quotidienne. Elles sont particulièrement adaptées au suivi et à l'évaluation de la réponse thérapeutique (19,23). Les méthodes de calcul de l'ADC utilisées dans cette étude sont facile à utiliser et ne requièrent pas de logiciel spécifique (11,30). Des méthodes de calcul de l'ADC similaires ont déjà été utilisées, mais il y a peu d'informations dans la littérature concernant la méthode de positionnement des ROI et la reproductibilité des valeurs d'ADC. Les résultats de notre étude peuvent en ce sens aider à définir des cut-off pour l'analyse quantitative en diffusion pour la pratique clinique.

Il existe plusieurs limites dans notre étude. Tout d'abord, on rapporte un grand nombre de lésions malignes dans notre population, ce qui constitue un biais de sélection dû au fait que notre établissement est un centre de référence pour l'évaluation des tumeurs des tissus mous. Cependant, ce biais a probablement peu de retentissement sur l'interprétation des données, puisque l'on compare des valeurs d'ADC obtenues par différentes méthodes sur une même population.

La littérature recommande actuellement d'utiliser une séquence de diffusion avec 3 valeurs de b (8). Notre étude a commencé en 2009, avant ces recommandations (8,19). Les valeurs de b choisies sont en accord avec les recommandations actuelles. Même si l'utilisation d'une séquence de diffusion avec 2 valeurs de b pourrait diminuer la performance diagnostique, cela n'influence pas nos résultats puisque tous les patients ont bénéficié du même protocole.

Le nombre de lésions dans le sous-groupe des tumeurs solides est relativement faible et les données correspondantes doivent être confirmées sur des populations plus importantes.

Les examens de suivi n'étaient pas pris en compte, de fait la reproductibilité des valeurs d'ADC lors du suivi n'était pas évaluable.

Les tumeurs des tissus mous ont un spectre histologique étendu, et les méthodes de calcul de l'ADC doivent être évaluées pour d'autres organes qui peuvent présenter des caractéristiques histologiques différentes. La performance de la diffusion pour la caractérisation des tumeurs graisseuses n'a pas été évaluée dans cette étude.

En conclusion, la méthode de calcul de l'ADC influence la taille de la ROI et est responsable de variations significatives pour la performance diagnostique de la diffusion dans la différenciation bénin/malin des tumeurs des tissus mous. Les valeurs d'ADC<sub>min</sub> calculées avec la méthode manuelle de positionnement des ROI offre la meilleure performance diagnostique. La méthode semi-automatique de positionnement des ROI a une spécificité équivalente, est plus reproductible et moins chronophage, ce qui la rend plus adaptée pour la caractérisation tumorale initiale. Lorsque la morphologie lésionnelle est prise en compte, la performance diagnostique était meilleure et la spécificité atteignait 71 à 93% pour les lésions solides et mixtes. Bien que l'ADC<sub>min</sub> doive être utilisé de manière préférentielle, l'ADC<sub>avg</sub> est mieux corrélé à la nature des lésions solides. Ces résultats peuvent améliorer l'analyse de la diffusion en pratique clinique.

## Bibliographie

1. Gielen JLMA, De Schepper AM, Vanhoenacker F, Parizel PM, Wang XL, Sciort R, et al. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol*. 2004 Dec;14(12):2320–30.
2. Chen C-K, Wu H-T, Chiou H-J, Wei C-J, Yen C-H, Chang C-Y, et al. Differentiating Benign and Malignant Soft Tissue Masses by Magnetic Resonance Imaging: Role of Tissue Component Analysis. *J Chin Med Assoc*. 2009 Apr;72(4):194–201.
3. Costa FM, Canella C, Gasparetto E. Advanced magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am*. 2011 Nov;49(6):1325–1358, vii–viii.
4. Mayerhoefer ME, Breitenseher M, Amann G, Dominkus M. Are signal intensity and homogeneity useful parameters for distinguishing between benign and malignant soft tissue masses on MR images? Objective evaluation by means of texture analysis. *Magn Reson Imaging*. 2008 Nov;26(9):1316–22.
5. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Hirai T, Yamashita Y, Mizuta H. The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiol*. 2010 Feb;39(2):141–6.
6. Einarsdóttir H, Karlsson M, Wejde J, Bauer HCF. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. *Eur Radiol*. 2004 Jun;14(6):959–63.
7. Genovese E, Cani A, Rizzo S, Angeretti MG, Leonardi A, Fugazzola C. Comparison between MRI with spin-echo echo-planar diffusion-weighted sequence (DWI) and histology in the diagnosis of soft-tissue tumours. *Radiol Med (Torino)*. 2011 Jun;116(4):644–56.
8. Fayad LM, Jacobs MA, Wang X, Carrino JA, Bluemke DA. Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques. *Radiology*. 2012 Nov;265(2):340–56.
9. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Fujimoto T, Hirai T, Yamashita Y, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging for differentiating between desmoid tumors and malignant soft tissue tumors. *J Magn Reson Imaging Jmri*. 2011 Jan;33(1):189–93.
10. Maeda M, Matsumine A, Kato H, Kusuzaki K, Maier SE, Uchida A, et al. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging Jmri*. 2007 Jun;25(6):1199–204.
11. Van Rijswijk CSP, Kunz P, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM, Doornbos J, Bloem JL. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging Jmri*. 2002 Mar;15(3):302–7.

12. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen ØE. Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology*. 2007 Dec;245(3):848–54.
13. Wu L-M, Xu J-R, Ye Y-Q, Lu Q, Hu J-N. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ajr Am J Roentgenol*. 2012 Jul;199(1):103–10.
14. Doğanay S, Kocakoç E, Çiçekçi M, Ağlamiş S, Akpolat N, Orhan I. Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. *Clin Radiol*. 2011 May;66(5):420–5.
15. Watanabe Y, Yamasaki F, Kajiwara Y, Takayasu T, Nosaka R, Akiyama Y, et al. Preoperative histological grading of meningiomas using apparent diffusion coefficient at 3T MRI. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):658–63.
16. Mutlu H, Sivrioglu AK, Sonmez G, Velioglu M, Sildiroglu HO, Basekim CC, et al. Role of apparent diffusion coefficient values and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation between benign and malignant thyroid nodules. *Clin Imaging*. 2012 Feb;36(1):1–7.
17. Thoeny HC, De Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in the head and neck. *Radiology*. 2012 Apr;263(1):19–32.
18. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology*. 2009 Nov;253(2):341–51.
19. Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia New York N*. 2009 Feb;11(2):102–25.
20. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. 2014 Feb;46(2):95–104.
21. Hirano M, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kawai H, Naganawa S. Diffusion-weighted imaging of breast masses: comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient parameters. *Ajr Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):717–22.
22. Kurt Hornik. R FAQ [Internet]. 2014. Available from: <http://CRAN.R-project.org/doc/FAQ/R-FAQ.html>
23. Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M, Curvo-Semedo L, Kessels AGH, Thywissen T, et al. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2567–74.
24. Nagata S, Nishimura H, Uchida M, Sakoda J, Tonan T, Hiraoka K, et al. Diffusion-weighted imaging of soft tissue tumors: usefulness of the apparent diffusion coefficient for differential diagnosis. *Radiat Med*. 2008 Jun;26(5):287–95.

25. Subhawong TK, Durand DJ, Thawait GK, Jacobs MA, Fayad LM. Characterization of soft tissue masses: can quantitative diffusion weighted imaging reliably distinguish cysts from solid masses? *Skeletal Radiol.* 2013 Nov;42(11):1583–92.
26. Bakir B, Yilmaz F, Turkay R, Ozel S, Bilgiç B, Velioglu A, et al. Role of Diffusion-weighted MR Imaging in the Differentiation of Benign Retroperitoneal Fibrosis from Malignant Neoplasm: Preliminary Study. *Radiology.* 2014 Apr 1;131565.
27. Neubauer H, Evangelista L, Hassold N, Winkler B, Schlegel PG, Köstler H, et al. Diffusion-weighted MRI for detection and differentiation of musculoskeletal tumorous and tumor-like lesions in pediatric patients. *World J Pediatr Wjp.* 2012 Nov;8(4):342–9.
28. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, et al. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging.* 2007 Jan;25(1):1–13.
29. Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, Meyer CR, Johnson TD, Dong Q, et al. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Apr 12;102(15):5524–9.
30. Herneth AM. Diffusion weighted imaging: have we found the “Holy Grail” of diagnostic imaging or is it still a game of numbers? *Eur J Radiol.* 2003 Mar;45(3):167–8.

VU

NANCY, le **28/09/2015**

Le Président de Thèse

**Professeur Alain BLUM**

NANCY, le **29/09/2015**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8049

NANCY, le **2 octobre 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

*Par délégation le Vice-Président*

**Martial DELIGNON**



---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

### Objectif :

Montrer l'impact de deux méthodes de calcul de l'ADC sur la performance diagnostique de la diffusion dans la caractérisation des tumeurs non graisseuses des tissus mous.

### Matériel et méthodes :

Soixante neuf tumeurs des tissus mous avec preuve histologique ont été analysées entre novembre 2009 et octobre 2012. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique et tous les patients ont signé un consentement. Les valeurs d'ADC minimal et moyen (ADCmin et ADCavg) ont été obtenues pour chaque lésion en utilisant deux méthodes de positionnement des ROI (manuelle et semi-automatique). Deux lecteurs ont corrélé ces données à la morphologie tumorale sur les séquences conventionnelles et à l'histologie.

### Résultats :

L'ADCmin calculé avec la méthode manuelle a montré une meilleure sensibilité que la méthode semi-automatique, avec une spécificité similaire ((75-83%, 62-64% contre 58.3-67%, 62-65.8% respectivement). Le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) était comparable entre les deux méthodes de calcul de l'ADC (ICC = 0.82 pour la méthode manuelle et 0.87 pour la méthode semi-automatique). Dans le sous-groupe des lésions solides, l'ADCavg a montré une meilleure sensibilité pour la caractérisation bénin/malin (40-60% contre 60-80% pour l'ADCmin et l'ADCavg respectivement).

### Conclusion:

L'ADCmin calculé avec la méthode manuelle de positionnement de la ROI a montré les meilleures performances diagnostiques pour la caractérisation tumorale. La méthode semi-automatique offrait une spécificité similaire. Pour les lésions solides, l'ADCavg était mieux corrélé à l'histologie tumorale.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

Impact of ROI Positioning and Lesion Morphology on ADC Value Analysis for the Differentiation between Benign and Malignant Non-Fatty Soft Tissue Lesions

---

## **THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015**

---

## **MOTS CLEFS**

Coefficient apparent de diffusion (ADC), IRM de diffusion, méthodes de post-traitement, tissus mous, caractérisation tumorale

---

## **UNIVERSITE DE LORRAINE**

Faculté de Médecine de Nancy  
9 avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

---