

INTÉRÊT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR LE DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS

REGINSTER M (1), DE FROIDMONT S (1), SOMJA J (1), DELVENNE P (1)

RÉSUMÉ : Le diagnostic anatomo-pathologique des tumeurs repose sur de nombreux éléments en relation principalement avec l'analyse d'images. Actuellement, dans la plupart des laboratoires d'anatomie pathologique, les tissus ou les cellules sont placés sur des lames en verre et directement analysés avec un microscope optique. Grâce aux évolutions technologiques, il est actuellement possible de numériser des lames (pathologie digitale). La digitalisation de lames entières a permis le développement de programmes informatiques d'intelligence artificielle (IA) d'analyse d'images. Appliquée à la pathologie tumorale, cette technologie permet, entre autres, la détection, le diagnostic ou l'évaluation du pronostic de lésions tumorales. Il existe de nombreux défis à l'utilisation de l'IA en anatomie pathologique de routine. Ceux-ci sont essentiellement liés à la quantité de données à analyser pour obtenir des résultats et au développement d'algorithmes fiables. Néanmoins, cette technologie est prometteuse et pourrait devenir une aide précieuse dans le cadre de la médecine de précision où la quantité de données liées à un patient s'accroît sans cesse.

MOTS-CLÉS : Anatomie pathologique - Intelligence artificielle - Pathologie digitale - Pathologie tumorale

AID OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR THE ANATOMO-PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF TUMOURS

SUMMARY : The anatomico-pathological diagnosis of tumors is based on many criteria related mainly to image analysis. Currently, in most pathology laboratories, tissues or cells are placed on glass slides and directly analyzed with an optical microscope. Because of technological evolutions, it is currently possible to digitize slides (digital pathology). The digitization of whole slides has allowed the development of computer programs of artificial intelligence (AI) for image analysis. Applied to tumour pathology, this technology allows the detection, diagnosis or evaluation of the prognosis of neoplastic lesions. There are many challenges associated with the use of AI in routine pathology. These are mainly related to the amount of data to be analyzed and to the development of reliable algorithms. Nevertheless, this technology is promising and could become a valuable aid in the field of precision medicine for which the amount of data related to a patient is constantly increasing.

KEYWORDS : Artificial intelligence - Digital pathology - Pathological anatomy - Tumour pathology

INTRODUCTION

La numérisation de lames microscopiques (pathologie digitale) a apporté de nouvelles opportunités en anatomie pathologique, parmi lesquelles figurent le diagnostic à distance, l'apprentissage, les collaborations et la recherche.

De plus, la digitalisation de lames entières (Whole-Slide Imaging, WSI) a permis le développement d'outils informatiques capables d'analyser des images grâce à l'intelligence artificielle (IA). Ces solutions de reconnaissance d'images se sont fortement développées ces dernières années, avec notamment le «Machine Learning» et le «Deep Learning». Appliquées à la pathologie tumorale, ces deux technologies sont basées sur la reconnaissance de caractéristiques morphologiques des lésions. Pour le «Machine Learning», ces caractéristiques sont imposées par l'opérateur tandis que pour le «Deep Learning», les caractéristiques morphologiques sont apprises automatiquement par des algorithmes à partir de données brutes analysées par un réseau de neurones artificiels.

Nous discuterons ici les différentes applications de l'IA en pathologie tumorale, ainsi que les défis qui persistent pour son utilisation dans un travail de routine en anatomie pathologique.

APPLICATIONS DE L'IA À LA PATHOLOGIE Tumorale

Grâce à la pathologie digitale, l'IA a été appliquée à des tâches d'analyse d'images. Plusieurs études se sont concentrées sur la reconnaissance de caractéristiques morphologiques des lésions pour réaliser des tâches de détection ou de segmentation (division de l'image selon des critères prédéfinis) (1-6). Ainsi, Bejnordi et coll. (1) ont évalué les performances d'algorithmes pour la détection de métastases ganglionnaires chez des femmes atteintes d'un cancer du sein. Il en est ressorti que certains algorithmes de détection ont obtenu de meilleures performances diagnostiques qu'un groupe de onze pathologistes en situation mimant le flux de travail de routine en anatomie pathologique. Les performances de l'algorithme étaient comparables à celles d'un pathologiste expert interprétant des images de diapositives entières sans contraintes de temps.

(1) Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

Il faut noter qu'il n'est pas nécessaire d'avoir de grandes capacités informatiques en termes de calcul et de données pour démontrer l'intérêt de ce genre d'algorithmes. Ainsi, nous avons contribué à montrer que la segmentation, réalisée avec un ordinateur portable standard, de cellules carcinomateuses mammaires de 44 patientes porteuses d'un cancer du sein, possède une sensibilité et une spécificité, respectivement, de 92 % et 90 % pour la classification des pixels représentant du tissu sain et du tissu cancéreux (Figure 1).

Ces tâches d'analyse d'images peuvent se faire sur des coupes histologiques, mais également sur des prélèvements cytologiques. Il existe, entre autres technologies, des scanners classificateurs de cellules tels que BestCyte® (CellSolutions, Etats-Unis). Ce logiciel détecte et trie de façon objective les cellules en fonction de leur morphologie. Nous avons montré que cette technologie est particulièrement intéressante pour le dépistage cytologique du cancer du col utérin (7).

L'IA a également été appliquée à des tâches plus complexes telles que l'établissement d'un diagnostic et d'un pronostic (8-15). Ainsi, la prédiction de l'évolution d'une lésion néoplasique est souvent en lien avec sa gradation et sa stadification. Certains auteurs ont proposé des modèles d'IA pour la gradation histologique des tumeurs. Par exemple, Bulten et coll. (16) ont proposé un modèle basé sur la technique du «deep learning» pour le score de Gleason du cancer de la prostate. Il existe également des

modèles pronostiques basés sur des caractéristiques histologiques décelées grâce à l'IA. Par exemple, Lee et coll. (8) ont proposé un modèle prédictif de récurrence biochimique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale, basé sur la forme des glandes dans le tissu bénin adjacent à la tumeur.

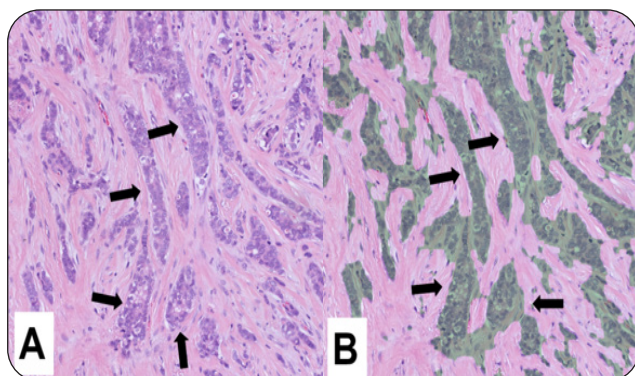
En plus de l'analyse d'images de lames en coloration standard (hématoxyline éosine), plusieurs études ont aussi montré des résultats prometteurs sur des images de lames colorées en immunohistochimie ou en immunofluorescence. Ainsi, dans le cancer du sein, l'expression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) rend le patient éligible pour une thérapie ciblée. Pour l'évaluation du statut HER2, Vandenberghe et coll. (17) ont montré une concordance de 83 % entre un programme informatique basé sur le «deep learning» et une analyse anatomo-pathologique humaine.

DÉFIS DE L'APPLICATION DE L'IA EN PATHOLOGIE TUMORALE

Il existe plusieurs défis liés à l'exploitation de l'IA dans le domaine de la pathologie tumorale.

Tout d'abord, le défi est essentiellement technique. En effet, la numérisation de l'ensemble d'une lame microscopique à une résolution assez haute pour permettre une analyse, produit une image de très grande taille, de l'ordre du gigapixel. Il n'est pas rare que ces images dépassent les 50.000 x 50.000 pixels et qu'elles soient stockées sous forme de fichiers excédant parfois un gigaoctet. Par comparaison, un écran de télévision classique affiche des images de 1.920 x 1.080 pixels, correspondant à moins d'une dizaine de méga-octets. Pour une application de routine en anatomie pathologique, cette quantité importante de données doit être analysée le plus rapidement possible. Actuellement, ce sont les unités de traitement graphique (Graphical Processing Units, GPU) qui sont les plus performantes dans le traitement rapide de données basées sur des images. Ces circuits électroniques hautement spécialisés sont, pour le moment, assez onéreux, mais incontournables pour un traitement efficace de l'information. Les laboratoires d'anatomie pathologique qui veulent développer la pathologie digitale et l'analyse algorithmique d'images sont donc face à des investissements conséquents pour acquérir le matériel permettant de stocker et d'analyser ces données.

Figure 1. Exemple de masque produit par un algorithme classificateur de pixels tumoraux et non tumoraux basé sur le deep learning.
A. Tissu tumoral mammaire constitué par des cellules carcinomateuses (flèches) infiltrant un stroma fibreux (coloration à l'hématoxyline éosine).
B. Plages de cellules carcinomateuses mammaires détectées par algorithme classificateur et colorées en vert (flèches) au sein d'un stroma tumoral non sélectionné.



Ensuite, il est essentiel de disposer d'algorithmes d'analyse d'images robustes et fiables, afin de pouvoir être utilisés comme aide au diagnostic. Pour ce faire, ces systèmes informatiques doivent être entraînés avec une grande quantité de données provenant d'images correspondant à ce que le système doit détecter, segmenter, classer,... L'obtention de ce genre d'images d'entraînement représente un travail minutieux et de longue durée car il faut annoter manuellement les zones d'intérêt dans toutes ces images. Même si leur nombre s'accroît progressivement, il y a actuellement peu de bases de données libres d'accès concernant ce genre d'images d'entraînement.

Enfin, les algorithmes actuels d'IA sont programmés pour réaliser une tâche unique bien précise. On parle d'IA faible (18) par comparaison à l'IA forte (ou IA générale) qui regroupe des algorithmes multi-tâches. Ainsi, de nombreuses recherches en pathologie digitale sont centrées sur des problèmes spécifiques tels que la classification de variables binaires ne permettant que deux valeurs possibles (par exemple malin ou bénin). Ceci est applicable pour des cas faciles et évidents, ce qui est rarement le cas en routine. Effectivement, cette simplification ne tient pas compte d'éléments essentiels au diagnostic anatomo-pathologique comme la compréhension du contexte clinique, l'expérience empirique ou encore la connaissance médicale (19). De plus, pour des cas rares et difficiles, il est fréquent qu'un pathologiste utilise des termes prudents ou descriptifs, permettant des nuances qui interviennent dans la prise en charge et le traitement (20).

DISCUSSION

L'IA est un terme englobant de nombreux principes, introduit pour la première fois par McCarthy en 1955 (21) et largement utilisé de nos jours. Il se réfère à l'ensemble des théories et des techniques développant des programmes informatiques complexes, capables de simuler certains traits de l'intelligence humaine (définition proposée par les Dictionnaires le Robert).

Son application à l'anatomie pathologique requiert deux conditions : des images digitalisées (pathologie digitale) et des programmes informatiques capables de les analyser. La pathologie digitale est apparue dans les années 1960 où Prewitt et Mendelsohn (22) ont scanné des images simples de champs microscopiques de frottis sanguins. Grâce aux évolutions techniques, sont apparus des scanners capables de

convertir numériquement l'intégralité du tissu sur une lame de verre en une lame virtuelle de haute résolution. Cette avancée majeure a permis, dans un second temps, le développement d'algorithmes d'analyse d'images. Dans le cadre de la pathologie tumorale, ces algorithmes permettent, entre autres fonctions, la détection, le diagnostic ou l'évaluation du pronostic de lésions tumorales grâce à l'extraction de certaines de leurs caractéristiques morphologiques.

De nombreuses solutions développées dans les travaux sur l'IA en pathologie tumorale ont pour but d'automatiser des tâches chronophages pour le pathologiste (1, 4, 6, 23-24). Leur utilisation dans la pratique journalière permettrait au pathologiste de consacrer plus de temps aux cas les plus compliqués et, en particulier, aux cas de présentation inhabituelle (25-27). Il faut signaler également que l'IA est de plus en plus appliquée pour aider à résoudre des problèmes rencontrés en oncologie, par exemple, grâce au développement de tests pronostiques pour évaluer le risque de survenue ou la gravité de la maladie cancéreuse (8,14-15, 28-29), ainsi que des outils pour prédire la réponse au traitement (30).

CONCLUSION

Malgré les nombreux défis qui persistent en lien à sa mise en place et à son développement, l'application de l'IA au diagnostic anatomo-pathologique des tumeurs est prometteuse. Il est probable que cette technologie aidera le pathologiste dans un avenir proche pour l'analyse d'un nombre croissant de données provenant du patient et constituera un outil précieux dans le cadre de la médecine de précision.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bejnordi BE, Veta M, van Diest JP, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *JAMA* 2017;**318**:2199-2210.
2. Lu C, Xu H, Xu J, et al. Multi-pass adaptive voting for nuclei detection in histopathological images. *Sci Rep* 2016;**6**:33985.
3. Stanley R, Sornapudi S, Stoecker W, et al. Deep learning nuclei detection in digitized histology images by superpixels. *J Pathol Inform* 2018;**9**:5.
4. Al-Kofahi Y, Lassoued W, Lee W, Roysam B. Improved automatic detection and segmentation of cell nuclei in histopathology images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;**57**:841-52.
5. Sirinukunwattana K, Pluim JP, Chen H, et al. Gland segmentation in colon histology images: The glas challenge contest. *Medl Image Anal* 2017;**35**:489-502.

6. Wang H, Cruz-Roa A, Basavanthally A, et al. Mitosis detection in breast cancer pathology images by combining handcrafted and convolutional neural network features. *J Med Imaging* 2014;**1**:034003.
7. Delga A, Goffin F, Kridelka F, et al. Evaluation of cell solutions BestPrep® automated thin-layer liquid-based cytology papanicolaou slide preparation and BestCyte® cell sorter imaging system. *Acta Cytologica* 2014;**58**:469-77.
8. Lee G, Sparks R, Ali S, et al. Co-occurring gland angularity in localized subgraphs: predicting biochemical recurrence in intermediate-risk prostate cancer patients. *PLoS ONE* 2014;**9**:e97954.
9. Lu C, Romo-Bucheli D, Wang X, et al. Nuclear shape and orientation features from H&E images predict survival in early-stage estrogen receptor-positive breast cancers. *Lab Invest* 2018;**98**:1438-48.
10. Mungle T, Tewary S, Das DK, et al. MRF-ANN: a machine learning approach for automated ER scoring of breast cancer immunohistochemical images. *J Microscopy* 2017;**267**:117-29.
11. Rosenbaum BE, Schafer CN, Han SW, et al. Computer-assisted measurement of primary tumor area is prognostic of recurrence-free survival in stage IB melanoma patients. *Mod Pathol* 2017;**30**:1402-10.
12. Wu M, Yan C, Liu H, Liu Q. Automatic classification of ovarian cancer types from cytological images using deep convolutional neural networks. *Biosci Rep* 2018;**38**:BSR20180289.
13. Lee G, Veltri RW, Zhu G, et al. nuclear shape and architecture in benign fields predict biochemical recurrence in prostate cancer patients following radical prostatectomy: preliminary findings. *Eur Urol Focus* 2017;**3**:457-66.
14. Corredor G, Wang X, Zhou Y, et al. Spatial architecture and arrangement of tumor-infiltrating lymphocytes for predicting likelihood of recurrence in early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2018;**25**:1526-34.
15. Wang X, Janowczyk A, Zhou Y, et al. Prediction of recurrence in early stage non-small cell lung cancer using computer extracted nuclear features from digital H&E images. *Sci Rep* 2017;**7**:13543.
16. Bulten W, Pinckaers H, van Boven H, et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;**21**:233-41.
17. Vandenberghe ME, Scott MLJ, Scorer PW, et al. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer. *Sci Rep* 2017;**7**:45938.
18. Russell S, Norvig P. *Artificial intelligence : a modern approach*. New Jersey:Pearson;2010.
19. Pena GP, Andrade-Filho JS. How does a pathologist make a diagnosis? *Arch Pathol Lab Med* 2009;**133**:124-32.
20. Elmore JG, Longton GM, Carney PA, et al. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. *JAMA* 2015;**313**:1122-32.
21. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE. A proposal for the dartmouth summer research project on artificial intelligence, August 31, 1955. *AI Mag* 2006;**27**:12.
22. Prewitt JMS, Mendelsohn ML. The analysis of cell images. *Ann NY Acad Sci* 1966;**128**:1035-53.
23. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanthally A, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent. *Sci Rep* 2017;**7**:46450.
24. Litjens G, Bandi P, Ehteshami Bejnordi B, et al. 1399 H&E-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: the CAMELYON dataset. *GigaScience* 2018;**7**:giy065.
25. Steiner DF, MacDonald R, Liu Y, et al. Impact of deep learning assistance on the histopathologic review of lymph nodes for metastatic breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2018;**42**:1636-46.
26. Jansen I, Lucas M, Savci-Heijink CD, et al. Histopathology: ditch the slides, because digital and 3D are on show. *World J Urol* 2018;**36**:549-55.
27. Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. *Med Image Anal* 2016;**33**:170-5.
28. Ali S, Lewis J, Madabhushi A. Spatially aware cell cluster (SpACCL) graphs: predicting outcome in oropharyngeal p16+ tumors. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2013;**16**:412-9.
29. Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proc Natl Acad Sci* 2018;**115**:E2970-9.
30. Barrera C, Velu P, Bera K, et al. Computer-extracted features relating to spatial arrangement of tumor infiltrating lymphocytes to predict response to nivolumab in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2018;**36**:12115-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Reginster, Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.
Email : mreginster@chuliege.be