



**HAL**  
open science

## Comparaison des architectures d'apprentissage profond pour la détection des mutations du cancer du côlon

Robin Heckenauer, Jonathan Weber, Cédric Wemmert, Caroline Truntzer,  
Valentin Derangère, Ghiringhelli François, Michel Hassenforder, Pierre-Alain  
Muller, Germain Forestier

### ► To cite this version:

Robin Heckenauer, Jonathan Weber, Cédric Wemmert, Caroline Truntzer, Valentin Derangère, et al..  
Comparaison des architectures d'apprentissage profond pour la détection des mutations du cancer du  
côlon. ORASIS 2023, Laboratoire LIS, UMR 7020, May 2023, Carqueiranne, France. hal-04219453

**HAL Id: hal-04219453**

**<https://hal.science/hal-04219453>**

Submitted on 27 Sep 2023

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

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

# Comparaison des architectures d'apprentissage profond pour la détection des mutations du cancer du côlon

R. Heckenauer<sup>1</sup>  
C. Truntzer<sup>3</sup>  
M. Hassenforder<sup>1</sup>

J. Weber<sup>1</sup>  
V. Derangère<sup>3</sup>  
P-A. Muller<sup>1</sup>

C. Wemmert<sup>2</sup>  
F. Ghiringhelli<sup>3</sup>  
G. Forestier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Haute-Alsace, IRIMAS, Mulhouse, France

<sup>2</sup> Université de Strasbourg, ICube, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Plateforme de Transfert en Biologie du Cancer, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

robin.heckenauer@uha.fr

## Résumé

Le cancer colorectal est responsable de la mort de centaines de milliers de personnes dans le monde chaque année. Les caractéristiques histopathologiques de la tumeur sont généralement identifiées à partir de l'analyse des tissus prélevés lors d'une biopsie, ce qui permet de choisir le traitement adéquat. Avec l'avènement de la pathologie numérique, les lames de tissu sont de plus en plus disponibles sous forme d'images de lames histopathologiques (WSI), ce qui permet leur analyse par des algorithmes d'intelligence artificielle. En outre, le séquençage génétique de la tumeur peut également être effectué pour identifier des mutations spécifiques (e.g. KRAS) et leurs sous-types (e.g. G12C). Bien que le séquençage prenne du temps et soit coûteux, il fournit des informations essentielles sur le type spécifique de cancer. Dans cet article, nous ciblons l'identification de gènes et de variants clés en utilisant uniquement des images histopathologiques à l'aide de réseaux de neurones profonds. La prédiction d'informations génétiques uniquement à partir d'images histopathologiques pourrait être facilement utilisée en routine et permettrait d'économiser le temps et le coût du séquençage des tumeurs. Les expériences réalisées sur 45 WSI de cancer colorectal provenant de 45 patients ont révélé que les modèles profonds peuvent classer correctement 90% des patients présentant la mutation G12C du gène KRAS. En outre, nous avons également utilisé les méthodes CAM et LIME pour explorer l'interprétabilité des résultats en mettant en évidence les parties des images utilisées par les modèles pour prédire la présence de mutations spécifiques.

## Mots Clef

Pathologie numérique, images histopathologiques, cancer colorectal, classification des mutations, apprentissage profond, explicabilité.

## Abstract

Colorectal cancer is responsible of the death of hundred of thousands of people worldwide each year. The histopathological features of the tumor are generally identified from the analysis of tissue taken from a biopsy providing information for selecting the adequate treatment. With the advent of digital pathology, slides of tissue are increasingly available as Whole Slide Images (WSI) allowing their analysis using artificial intelligence algorithms. Additionally, genetic sequencing of the tumor can also be performed to identify specific mutations (e.g. KRAS) and their subtypes (e.g. G12C). While sequencing can take time and is costly, it provides key information on the specific type of cancer. In this paper, we target the identification of key genes and variants using only stained histopathology images using deep neural networks. Predicting gene information only from histopathology images could be easily used routinely and would allow saving the time and cost of tumor sequencing. Experiments performed on 45 colorectal cancer WSI from 45 patients revealed that deep models can correctly classify 90% of patients with the KRAS G12C mutation. Furthermore, we also used CAM and LIME methods to explore the interpretability of the results highlighting which parts of the images were used by the models to predict the presence of specific mutations.

## Keywords

Digital pathology, histopathological images, colorectal cancer, mutation classification, deep learning, explainability.

## 1 Introduction

L'émergence des scanners de lames à la fin des années 90 a rendu possible la numérisation des lames de verre en une image à très haute résolution appelée *Whole Slide Images* (WSI). La Figure 1 présente des exemples de patches issus de telles images. Les approches basées sur l'intelligence ar-

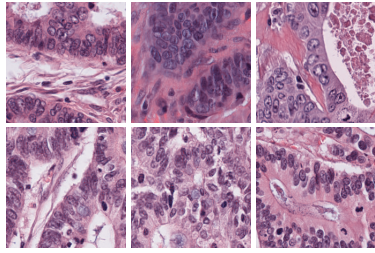


FIGURE 1 – Exemples de zones tumorales du cancer du côlon colorées en HES d’un patient présentant la mutation KRAS.

tificielle peuvent être appliquées sur les WSI pour aider les pathologistes dans différentes tâches comme le diagnostic. Dans son rapport annuel [1], l’*American Cancer Society* (ACS) estime que d’ici 2022, il y aura  $\sim 1\,900\,000$  nouveaux cas de cancer et  $\sim 600\,000$  décès liés au cancer aux États-Unis. Le cancer colorectal est à lui seul responsable de  $\sim 100\,000$  nouveaux cas et  $\sim 50\,000$  décès. Néanmoins, tous les cancers colorectaux ne sont pas identiques. En effet, il existe différents types de cancer et différents stades en fonction de l’évolution de la maladie. Connaître le type de cancer est essentiel pour personnaliser le traitement des patients et ainsi augmenter les chances de survie. Dans le cadre d’une analyse microscopique, un pathologiste est capable de déterminer de nombreuses informations sur le cancer et son évolution à partir d’une lame de verre. Toutefois, l’analyse visuelle des tissus n’est pas suffisante pour savoir quels gènes sont mutés ou de type sauvage (WT, i.e non mutés) et quels variants sont présents. Cette étape est cruciale pour déterminer certains types de cancer et orienter les patients vers le meilleur traitement. Dans le cas du cancer colorectal, 3% des cancers présentent une mutation KRAS G12C. Cette mutation rare joue un rôle clé dans la prolifération cellulaire et est responsable d’une forme de cancer extrêmement agressive. Il existe cependant des traitements qui peuvent améliorer les chances de survie des patients et qui peuvent être prescrits dès l’identification de la mutation [2]. Les informations sur le génome peuvent être obtenues par un séquenceur ADN, mais cela reste très coûteux et long.

En 2019, N. Coudray et al. [3] ont été les premiers à appliquer avec succès une méthode d’apprentissage profond pour prédire les mutations directement dans des WSI de poumons. Dans le sillage de ces travaux, de nombreuses approches basées sur l’apprentissage profond ont été proposées pour prédire l’information génétique [4, 5, 6, 7, 8]. Parmi elles, certaines approches se concentrent sur les mutations dans le cancer colorectal [5, 7]. Ces résultats encourageants sont surprenants car les pathologistes ne sont pas capables de déterminer visuellement la présence ou l’absence d’une mutation dans un gène à partir de l’analyse microscopique d’un tissu. Pourtant, les réseaux de neurones profonds semblent y parvenir. Par conséquent, les méthodes d’apprentissage profond ont le potentiel de

déterminer l’information génétique sans passer par le séquençage de l’ADN, long et coûteux. En outre, les réseaux pourraient également nous permettre de comprendre les structures biologiques associées aux mutations grâce au domaine de l’explicabilité. Malgré les initiatives visant à comprendre les prédictions des réseaux à l’aide de méthodes d’explicabilité [5, 6], les structures qui conduisent à la prédiction des gènes mutés et des variants sont encore mal comprises [6].

Dans cet article, nous proposons :

- Une comparaison de différentes architectures d’apprentissage profond sur la tâche de classification des mutations et des variants dans le cancer colorectal. Nous concentrons notre étude sur le gène KRAS et le sous-type G12C étant donné leur intérêt dans la sélection d’un traitement.
- Un retour d’un pathologiste sur les résultats des méthodes d’explicabilité CAM [9] et LIME [10] appliquées à nos réseaux de neurones.

Cet article est organisé comme suit. Tout d’abord, nous présentons les travaux similaires sur les approches d’apprentissage profond pour prédire les mutations dans la section 2. Ensuite, nous détaillons notre approche proposée et notre jeu de données de WSI sur le cancer du côlon dans la section 3, avant de comparer différentes architectures dans la section 4.

Pour assurer la reproductibilité, nous publions également le code source de notre méthode ici <sup>1</sup>.

## 2 Travaux similaires

Ces dernières années, des approches basées sur des réseaux de neurones profonds ont été étudiées pour prédire des informations génétiques à partir d’images histopathologiques. Cependant, on ne sait toujours pas sur quelles caractéristiques les réseaux se basent pour réaliser leurs prédictions. Pour faire face à ce problème, le domaine de l’explicabilité explore des techniques permettant de mieux comprendre comment la détection et la prise de décision sont effectuées par les modèles profonds.

Suite aux travaux de [3], qui présentent un cas de prédiction d’informations génétiques à partir d’images histopathologiques, d’autres approches ont été proposées pour prédire de telles informations [3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 7, 15, 16, 17, 18]. Ces travaux se concentrent principalement sur les organes présentant les cancers les plus meurtriers [19] tels que le poumon [3, 6, 16], le côlon [5, 7], le foie [4, 12], le sein [13, 14], le pancréas [15], la prostate [11], l’utérus [17] et le rein [18]. À partir de ces organes, il existe deux types de méthodes pour recueillir des images médicales. D’une part, les méthodes invasives permettent d’obtenir des images histopathologiques comme dans [3, 4, 5, 11, 12, 13, 14, 17, 18]. D’autre part, il existe également des méthodes non invasives qui per-

1. <https://github.com/RobinHCK/Comparison-of-deep-learning-architectures-for-colon-cancer-mutation-detection>

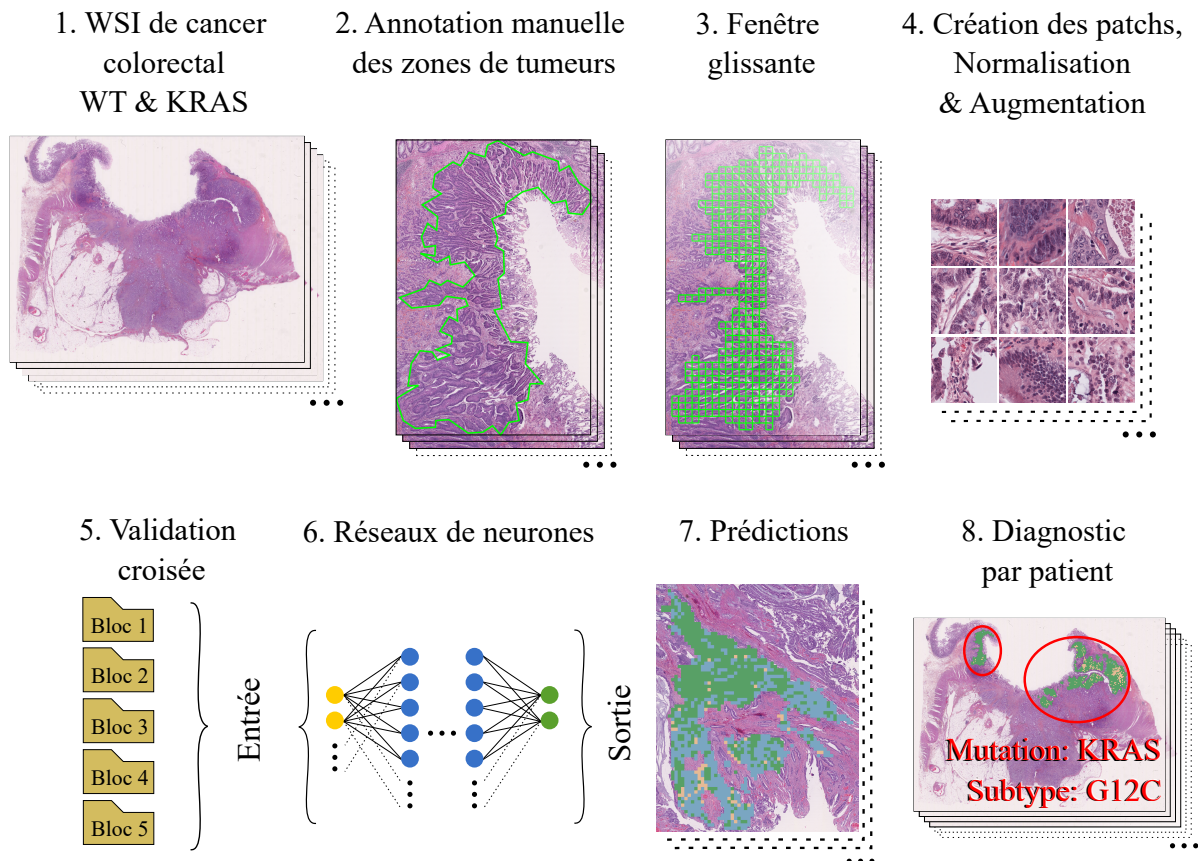


FIGURE 2 – Notre méthode. Une collection de WSI de cancer colorectal contenant la mutation KRAS ou le type sauvage WT (1) est annotée (2). Nous utilisons une fenêtre glissante (3) pour créer des patches de taille  $224 \times 224$  (4). Ces patches sont organisés en cinq blocs (5) pour effectuer une validation croisée. Ensuite, nous entraînons un réseau de neurones profonds (6) pour prédire la mutation et le variant (7). Enfin, nous utilisons les prédictions pour déterminer la mutation du patient (8).

mettent de créer des images de tomographie par ordinateur (CT) comme dans [6, 7, 15, 16]. Dans les deux cas, les images médicales sont utilisées de manière similaire pour entraîner des réseaux de neurones profonds.

Parmi les approches proposées, on retrouve principalement des méthodes basées sur ResNet [11, 13, 14, 7, 15, 16, 17, 18], qui utilisent des *skip connections* pour réduire le phénomène de fuite de gradient. Ensuite, l'architecture Inception-v3, qui a notamment été utilisée par [3] pour montrer la faisabilité de la prédiction de mutations dans des images histopathologiques, a également été reprise [4, 17]. La spécificité des architectures Inception est d'utiliser des filtres de tailles différentes pour chaque niveau afin de réduire le sur-apprentissage. En plus de ces travaux, principalement basés sur ResNet et Inception, il existe des articles qui utilisent d'autres architectures : CNN [20, 12], DNN [21], DenseNet [6], EfficientNet [16]. Notons que ces réseaux de neurones profonds sont principalement utilisés pour classer directement les patches en fonction de leurs mutations et sous-types. Cependant, certains travaux tentent d'inclure des données de patients en plus des patches afin de donner plus de contexte au réseau, comme dans [16]. Au vu des travaux actuels, les nom-

breuses couches des architectures d'apprentissage profond semblent pouvoir extraire des caractéristiques abstraites spécifiques aux mutations, cependant à notre connaissance, il n'existe pas de comparaison entre ces architectures sur la tâche de prédiction de mutation.

Bien que les résultats des réseaux sur la tâche de prédiction d'information génétique soient prometteurs, les travaux peinent à justifier les prédictions des réseaux de neurones profonds, comme décrit dans [4]. Afin de contourner cet effet de boîte noire, [5] étudie les relations entre certains gènes en utilisant t-SNE [22]. En parallèle, [21, 6] a exploré l'utilisation de CAM [9] pour tenter d'expliquer visuellement les prédictions des réseaux. En effet, les méthodes d'explicabilité telles que CAM et LIME [10] permettent de visualiser l'impact de chaque partie d'un patch dans son résultat final de classification. Ces méthodes sont particulièrement utiles pour comprendre les décisions des réseaux qui tendent à devenir plus complexes pour traiter des tâches plus difficiles [23], comme la classification des mutations. Malgré ces initiatives, le comportement des réseaux sur la tâche de prédiction de mutation n'est pas bien compris, notamment en raison de la nature abstraite des caractéristiques due au grand nombre de paramètres dans les



réseaux, comme décrit dans [6].

TABLE 1 – Blocs par jeu. Distribution des blocs dans les jeux d’entraînement, de validation et de test pour chaque réseau dans le cadre de la validation croisée.

#Réseau	#Blocs dans		
	Test	Validation	Entraînement
1	1	2	3, 4, 5
2	2	3	4, 5, 1
3	3	4	5, 1, 2
4	4	5	1, 2, 3
5	5	1	2, 3, 4

### 3 Matériels et méthodes

#### 3.1 Matériels

Le jeu de données AiCOLO contient 143 WSI de cancer colorectal provenant de 105 patients. Après avoir supprimé les WSI présentant des défauts (flou, coloration, etc.), nous conservons 45 WSI provenant de 45 patients. Toutes les WSI ont été colorés en hématoxyline éosine safran (HES), avant d’être numérisées à l’aide d’un scanner photonique Hamamatsu à un grossissement X20 et une résolution spatiale de  $0,454\mu\text{m}/\text{pixel}$ . Les WSI proviennent du Centre Georges-François Leclerc. Le jeu de données AiCOLO contient également des annotations de toutes les zones tumorales ainsi que des informations génétiques obtenues par séquençage de l’ADN, telles que les gènes mutés (WT, BRAF, KRAS, NRAS, etc). Pour chaque WSI contenant le gène KRAS, nous disposons également d’un variant spécifique (G12C, G12D, G12V, etc).

Nous utilisons une fenêtre glissante sans recouvrement comme le montre la figure 2 (3) pour créer des patchs de taille  $224 \times 244$  pixels à un grossissement X20. Par conséquent, nous labellisons tous les patchs d’une WSI avec la même mutation et le même variant. Pour réduire les biais dans nos données, nous appliquons la méthode de normalisation de Macenko [24] ainsi que d’autres méthodes d’augmentation des données à la volée pendant l’étape d’apprentissage, telles que le retournement, la rotation et le cisaillement.

Le jeu de données AiCOLO contient une majorité de WSI avec la mutation KRAS. Considérant que dans cette étude nous nous concentrons sur la mutation KRAS G12C, nous créons un premier jeu de données de 76 000 patchs pour la tâche de classification des mutations contenant 38 000 patchs KRAS (KRAS) et 38 000 patchs non KRAS (WT). Ensuite, considérant la faible quantité de données des autres variants, nous choisissons de regrouper les classes minoritaires en une seule classe, nommée "Autres". Ainsi, pour classer les variants, un second jeu de données de 70 500 patchs est créé contenant 23 500 patchs de KRAS G12C (G12C), 23 500 patchs d’autres variants (Autres) et 23 500 patchs sans mutation (WT). Les patchs des classes G12C, Autres et WT ont été créés à partir de 45 WSI (13

WSI G12C, 13 WSI Autres et 19 WSI WT). Au cours du processus de création des patchs, nous supprimons de manière aléatoire et proportionnelle des patchs dans chaque WSI afin d’équilibrer les données.

#### 3.2 Méthodes

Pour toutes nos expérimentations, nous utilisons la validation croisée avec cinq blocs (trois pour l’entraînement, un pour la validation et un pour le test) comme présenté dans le Tableau 1 afin de tirer pleinement parti de nos données et de réduire le sur-apprentissage. Nous distribuons les WSI des différentes classes de manière égale entre les cinq blocs pour éviter que nos réseaux associent la classe la plus représentée à toutes les données. De plus, nous prenons soin d’éviter les fuites de données en plaçant les patchs d’une WSI (i.e. patient) dans un seul bloc afin qu’il soit impossible pour un réseau de tester des patchs d’un patient qu’il aurait pu voir pendant l’étape d’apprentissage. Chaque bloc est utilisé une fois pour tester un modèle entraîné sur tous les autres blocs. Ensuite, les résultats des cinq modèles sur les cinq blocs sont agrégés.

Comme nous voulons détecter le sous-type G12C de la mutation KRAS, nous procédons en deux étapes. Tout d’abord, nous entraînons notre modèle à discriminer la mutation KRAS (jeu de données KRAS vs WT). Ensuite, nous répétons nos expériences pour discriminer le sous-type G12C de la mutation KRAS (jeu de données G12C vs Autres vs WT).

Dans les deux cas, nous calculons la précision sur tous les blocs des patchs bien et mal classés par le réseau. Ensuite, nous attribuons à chaque WSI (i.e. patient) la classe la plus prédite parmi les patchs qui la composent. De nouveau, nous calculons la précision sur toutes les WSI bien et mal classés par le réseau. Nous détaillons d’abord la précision obtenue pour chaque classe (G12C, Autres et WT), puis nous présentons la précision pour les tâches G12C vs Autres vs WT et G12C vs NonG12C.

### 4 Expérimentations & Discussion

#### 4.1 Classification de la mutation KRAS

Nous choisissons de comparer les performances des architectures d’apprentissage profond que nous avons sélectionnées en nous appuyant sur l’état de l’art : DenseNet201 [25], EfficientNetV2L [26], Inception-v3 [27], InceptionResNetV2 [28], MobileNetV2 [29], NASNet-Large [30], ResNet152V2 [31], et VGG19 [32].

Les hyper-paramètres suivants ont été obtenus en utilisant la méthode d’optimisation *random search* : Taux d’apprentissage 0,01 ; Époques 30 ; Taille de batch 32 ; Fonction de coût entropie croisée ; Fonction d’optimisation RMSprop ; Taux de dropout 0,1 ; Régularisation L2 0,0001.

Nous rapportons les résultats de nos réseaux sur la tâche de classification des patchs KRAS vs WT dans le Tableau 2. Ensuite, après avoir constaté que les réseaux étaient capables de différencier la mutation KRAS du type sauvage,

TABLE 2 – Comparaison des architectures pour la classification de la mutation KRAS. Comparaison de la précision des architectures sur la tâche de classification des patches avec mutation KRAS et WT.

Architectures	Bloc 1	Bloc 2	Bloc 3	Bloc 4	Bloc 5	Tous les blocs
InceptionResNetV2	0.782	0.745	0.784	0.681	0.850	<b>0.769</b> ( $\pm 0.056$ )
MobileNetV2	0.832	0.667	0.816	0.648	<b>0.866</b>	0.766 ( $\pm 0.090$ )
DenseNet201	0.783	0.650	<b>0.845</b>	0.681	0.833	0.758 ( $\pm 0.079$ )
ResNet152V2	0.780	0.670	0.830	0.646	0.853	0.756 ( $\pm 0.084$ )
NASNetLarge	<b>0.861</b>	0.571	0.811	0.670	0.845	0.752 ( $\pm 0.113$ )
Inception-v3	0.788	<b>0.763</b>	0.528	<b>0.710</b>	0.809	0.720 ( $\pm 0.101$ )
EfficientNetV2L	0.764	0.496	0.709	0.626	0.500	0.619 ( $\pm 0.108$ )
VGG19	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500 ( $\pm 0$ )

TABLE 3 – Comparaison des architectures pour la tâche de classification du variant G12C de la mutation du gène KRAS. Nous comparons la précision des architectures sur les tâches de classification du variant G12C du gène KRAS, par patch et par WSI. La prédiction par WSI (c'est-à-dire par patient) est calculée à partir des résultats de la classification par patch.

Architectures	classification des patches		classification des WSI				
	G12C vs Autres vs WT		G12C	NonG12C Autres	WT	G12C vs Autres vs WT	G12C vs NonG12C
MobileNetV2	<b>0.574</b> ( $\pm 0.135$ )		<b>0.923</b>	0.462	0.462	0.615	<b>0.897</b>
InceptionResNetV2	0.538 ( $\pm 0.113$ )		<b>0.923</b>	<b>0.538</b>	<b>0.538</b>	<b>0.667</b>	0.821
NASNetLarge	0.483 ( $\pm 0.111$ )		0.846	0.385	0.538	0.590	0.769
ResNet152V2	0.478 ( $\pm 0.151$ )		0.769	0.231	0.462	0.487	0.746
Inception-v3	0.482 ( $\pm 0.079$ )		0.692	0.154	0.692	0.513	0.641
DenseNet201	0.428 ( $\pm 0.166$ )		0.615	0.231	0.385	0.410	0.641
EfficientNetV2L	0.463 ( $\pm 0.115$ )		0.846	0.462	0.000	0.536	0.615
VGG19	0.333 ( $\pm 0$ )		0.154	0.385	0.385	0.308	0.590

nous avons répété nos expériences sur la tâche de classification du sous-type G12C (G12C vs Autres vs WT).

## 4.2 Classification du sous-type G12C du gène KRAS

La précision des différentes architectures est indiquée dans le tableau 3. Tout d'abord, la précision des réseaux sur la tâche de classification des patches G12C vs Autres vs WT se situe entre 46,3% et 57,4%. Seul VGG19 ne parvient pas à apprendre. Deuxièmement, lorsque nous examinons les résultats de la classification des WSI, toujours sur la tâche G12C vs Autres vs WT, nous constatons que la précision est plus élevée que pour la classification des patches. Troisièmement, si nous examinons en détail la précision pour chacune des classes de la classification WSI (comme présenté dans les colonnes G12C, Autres et WT), nous voyons que les classes contenant les autres variants (Autres) et le type sauvage (WT) sont confondues par les réseaux. Nous pensons que cela est dû aux données limitées dont nous disposons pour ces classes. Puisque nous nous concentrons sur la détection du variant G12C de la mutation KRAS en raison des formes de cancer agressives qu'elle crée, nous pouvons réduire notre problème à deux classes seulement en combinant les classes Autres et WT. Ainsi, dans la co-

lonne G12C vs NonG12C, nous pouvons voir que nos réseaux reconnaissent correctement le sous-type G12C.

Plusieurs réseaux de neurones profonds atteignent une précision élevée dans la tâche de classification des mutations KRAS G12C par WSI (G12C vs NonG12C) avec 74,6% pour ResNet152V2, 76,9% pour NASNetLarge, 82,1% pour InceptionResNetV2 et 89,7% pour MobileNetV2. Il semble que les convolutions spécifiques à MobileNet et les couches résiduelles introduites avec ResNet permettent l'extraction de caractéristiques pertinentes liées aux mutations. Nous notons que la précision avec laquelle nos réseaux classifient la mutation KRAS G12C est comparable aux résultats rapportés par [5] sur les WSI HES de cancer colorectal. A notre connaissance, nous proposons les meilleurs résultats de la littérature sur la tâche de détection de la mutation KRAS G12C par patient en utilisant nos modèles MobileNetV2.

Dans cette étude, nous avons réussi à prédire le sous-type G12C du gène KRAS. Cependant, cela n'a pas été le cas pour les autres variants disponibles. Il n'est pas clair si toutes les mutations peuvent être détectées dans des WSI, ou si cela est dû à une limitation de nos conditions d'expérimentation. Les difficultés rencontrées par nos réseaux peuvent être expliquées par les données d'entraînement

mal labellisées que nous donnons aux réseaux. En effet, nous attribuons à tous les patchs d'une WSI la même classe, mais les signatures des mutations et des variants ne sont pas nécessairement présentes dans chaque patch. Le manque de données peut également être à l'origine de l'échec de la classification des mutations et variants les moins représentés. Pour des raisons similaires, nous pensons que nos réseaux sont plus performants pour la classification basée sur les patients plutôt que sur les patchs, car cela lissent les erreurs du réseau. Bien qu'il soit possible que tous les patchs ne présentent pas une signature du gène que nous recherchons, une majorité de patchs avec un niveau de grossissement de X20 sont susceptibles de contenir des traces d'une mutation car ils permettent tout de même aux réseaux d'apprendre les caractéristiques de la mutation. Ce type d'approche pourrait être utilisé dans les routines de laboratoire pour obtenir rapidement et à faible coût des informations génétiques sur une lame de verre, comme c'est le cas pour d'autres méthodes d'analyse d'images médicales décrites par [33]. Néanmoins, il reste des obstacles techniques, par exemple, nous avons constaté que les traces de mucines sur les tissus sont souvent interprétées comme un variant de la classe Autres par les réseaux.

Dans nos expériences, nous nous concentrons sur KRAS G12C pour son intérêt clinique mais aussi parce que notre jeu de données contient suffisamment de diversité pour l'apprentissage. Néanmoins, nos expériences subsidiaires suggèrent que l'utilisation d'un plus grand nombre de gènes et de variants lors de l'entraînement d'un réseau peut améliorer les performances du réseau.

### 4.3 Explicabilité avec CAM et LIME

Enfin, nous avons appliqué les méthodes d'explicabilité CAM et LIME pour essayer de comprendre quelles caractéristiques visuelles ont aidé le réseau à prendre sa décision (voir Figure 3). Nous observons que CAM et LIME mettent en évidence les zones qui sont associées aux tumeurs. Cependant, après analyse de ces résultats par un pathologiste, nous n'avons pas pu déterminer visuellement les structures qui discriminent la mutation KRAS ou le variant G12C. Nous pensons que la difficulté d'interprétation des résultats donnés par les méthodes d'explicabilité provient des biais de nos réseaux. Il semble que la prolifération des cellules produise des motifs qui permettent aux IA de prédire les mutations. Toutefois, ces motifs sont trop complexes ou trop petits pour être identifiés visuellement par un pathologiste muni d'un microscope.

## 5 Conclusion

Ces dernières années, l'avènement des méthodes d'apprentissage profond a permis de s'attaquer à des tâches plus complexes qui obligent les réseaux à apprendre des caractéristiques de plus en plus abstraites. Dans ce contexte, la prédiction de l'information génétique montre des résultats encourageants, cependant, la compréhension des relations entre les prédictions des réseaux et les structures biolo-

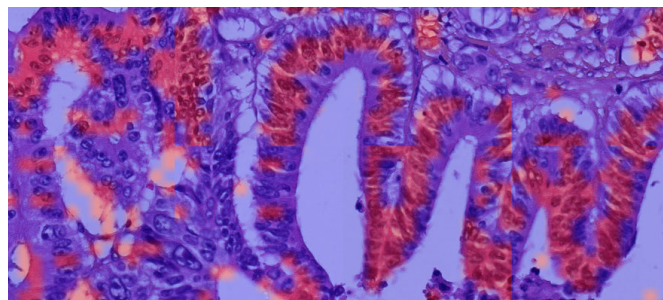


FIGURE 3 – Exemple de résultat de CAM sur les prédictions du réseau. Les zones surlignées montrent où le réseau se concentre pour classer KRAS G12C

giques reste complexe. Nous avons proposé une méthode pour prédire la mutation de KRAS et le sous-type G12C dans le cancer colorectal avec des réseaux de neurones. Ensuite, nous tentons d'identifier les structures que les réseaux associent à la mutation KRAS G12C en utilisant les méthodes d'explicabilité CAM et LIME. Nous pensons que notre méthode est transférable à d'autres organes et qu'elle peut aider à prédire les gènes et les variants. Les travaux futurs se concentreront sur l'ajout de données de patients en entrée des réseaux pour ajouter plus de contexte, avant d'étudier les relations entre les structures biologiques et les mutations génétiques à l'aide de méthodes permettant de comprendre les caractéristiques des réseaux.

## 6 Remerciements

Ce travail a été soutenu par le projet AiCOLO financé par l'INSERM/Plan Cancer. Les ressources informatiques ont été fournies par le Mésocentre de l'Université de Strasbourg.

## Références

- [1] Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Hannah E. Fuchs, and Ahmedin Jemal, "Cancer statistics, 2022," *CA : A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 72, no. 1, pp. 7–33, 2022.
- [2] Misako Nagasaka, Yiwei Li, Ammar Sukari, Sai-Hong Ignatius Ou, Mohammed Najeeb Al-Hallak, and Asfar S Azmi, "Kras g12c game of thrones, which direct kras inhibitor will claim the iron throne?," *Cancer treatment reviews*, vol. 84, pp. 101974, 2020.
- [3] Nicolas Coudray, Paolo Santiago Ocampo, Theodore Sakellaropoulos, Navneet Narula, Matija Snuderl, David Fenyő, Andre L Moreira, Narges Razavian, and Aristotelis Tsirigos, "Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning," *Nature medicine*, vol. 24, no. 10, pp. 1559–1567, 2018.
- [4] Mingyu Chen, Bin Zhang, Win Topatana, Jiasheng Cao, Hepan Zhu, Sarun Juengpanich, Qijiang Mao,

- Hong Yu, and Xiujun Cai, "Classification and mutation prediction based on histopathology h&e images in liver cancer using deep learning," *NPJ precision oncology*, vol. 4, no. 1, pp. 1–7, 2020.
- [5] Chang Bian, Yu Wang, Zhihao Lu, Yu An, Hanfan Wang, Lingxin Kong, Yang Du, and Jie Tian, "Immunoaizer : A deep learning-based computational framework to characterize cell distribution and gene mutation in tumor microenvironment," *Cancers*, vol. 13, no. 7, pp. 1659, 2021.
- [6] Shuo Wang, Jingyun Shi, Zhaoxiang Ye, Di Dong, Dongdong Yu, Mu Zhou, Ying Liu, Olivier Gevaert, Kun Wang, Yongbei Zhu, et al., "Predicting egfr mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning," *European Respiratory Journal*, vol. 53, no. 3, 2019.
- [7] Kan He, Xiaoming Liu, Mingyang Li, Xueyan Li, Hualin Yang, and Huimao Zhang, "Noninvasive kras mutation estimation in colorectal cancer using a deep learning method based on ct imaging," *BMC medical imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 1–9, 2020.
- [8] Meili Liu, Shuo Wang, He Yu, Yongbei Zhu, Liusu Wang, Mingyu Zhang, Zhangjie Wu, Xiaohu Li, Weimin Li, and Jie Tian, "A lung-parenchyma-contrast hybrid network for egfr gene mutation prediction in lung cancer," in *2022 IEEE 19th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. IEEE, 2022, pp. 1–5.
- [9] Maxime Oquab, Léon Bottou, Ivan Laptev, and Josef Sivic, "Is object localization for free?-weakly-supervised learning with convolutional neural networks," in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2015, pp. 685–694.
- [10] Marco Tulio Ribeiro, Sameer Singh, and Carlos Guestrin, "Why should i trust you? explaining the predictions of any classifier," in *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining*, 2016, pp. 1135–1144.
- [11] Andrew J Schaumberg, Mark A Rubin, and Thomas J Fuchs, "H&e-stained whole slide image deep learning predicts spop mutation state in prostate cancer," *BioRxiv*, p. 064279, 2018.
- [12] Haotian Liao, Yuxi Long, Ruijiang Han, Wei Wang, Lin Xu, Mingheng Liao, Zhen Zhang, Zhenru Wu, Xuequn Shang, Xuefeng Li, et al., "Deep learning-based classification and mutation prediction from histopathological images of hepatocellular carcinoma," *Clinical and translational medicine*, vol. 10, no. 2, 2020.
- [13] Hui Qu, Mu Zhou, Zhennan Yan, He Wang, Vinod K Rustgi, Shaoting Zhang, Olivier Gevaert, and Dimitris N Metaxas, "Genetic mutation and biological pathway prediction based on whole slide images in breast carcinoma using deep learning," *NPJ precision oncology*, vol. 5, no. 1, pp. 1–11, 2021.
- [14] Xiaoxiao Wang, Chong Zou, Yi Zhang, Xiuqing Li, Chenxi Wang, Fei Ke, Jie Chen, Wei Wang, Dian Wang, Xinyu Xu, et al., "Prediction of brca gene mutation in breast cancer based on deep learning and histopathology images," *Frontiers in Genetics*, p. 1147, 2021.
- [15] Xiahan Chen, Xiaozhu Lin, Qing Shen, and Xiaohua Qian, "Combined spiral transformation and model-driven multi-modal deep learning scheme for automatic prediction of tp53 mutation in pancreatic cancer," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 40, no. 2, pp. 735–747, 2020.
- [16] Satvik Tripathi, Alisha Isabelle Augustin, Ethan Jacob Moyer, Alex Zavalny, Suhani Dheer, Rithvik Sukumaran, Daniel Schwartz, Brandon Gorski, Farouk Dako, and Edward Kim, "Radgenets : Deep learning-based radiogenomics model for gene mutation prediction in lung cancer," *bioRxiv*, 2022.
- [17] Runyu Hong, Wenke Liu, Deborah DeLair, Narges Razavian, and David Fenyö, "Predicting endometrial cancer subtypes and molecular features from histopathology images using multi-resolution deep learning models," *Cell Reports Medicine*, vol. 2, no. 9, pp. 100400, 2021.
- [18] Sairam Tabibu, PK Vinod, and CV Jawahar, "Panrenal cell carcinoma classification and survival prediction from histopathology images using deep learning," *Scientific reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- [19] Jacques Ferlay, Murielle Colombet, Isabelle Soerjomataram, Donald M Parkin, Marion Piñeros, Ariana Znaor, and Freddie Bray, "Cancer statistics for the year 2020 : An overview," *International journal of cancer*, vol. 149, no. 4, pp. 778–789, 2021.
- [20] Kyubum Lee, Byounggun Kim, Yonghwa Choi, Sunkyu Kim, Wonho Shin, Sunwon Lee, Sungjoon Park, Seongsoon Kim, Aik Choon Tan, and Jaewoo Kang, "Deep learning of mutation-gene-drug relations from the literature," *BMC bioinformatics*, vol. 19, no. 1, pp. 1–13, 2018.
- [21] Rutger R van de Leur, Karim Taha, Max N Bos, Jeroen F van der Heijden, Deepak Gupta, Maarten J Cramer, Rutger J Hassink, Pim van der Harst, Pieter A Doevendans, Folkert W Asselbergs, et al., "Discovering and visualizing disease-specific electrocardiogram features using deep learning : proof-of-concept in phospholamban gene mutation carriers," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 14, no. 2, pp. e009056, 2021.
- [22] Laurens Van der Maaten and Geoffrey Hinton, "Visualizing data using t-sne.," *Journal of machine learning research*, vol. 9, no. 11, 2008.

- [23] Nadia Burkart and Marco F Huber, “A survey on the explainability of supervised machine learning,” *Journal of Artificial Intelligence Research*, vol. 70, pp. 245–317, 2021.
- [24] Marc Macenko, Marc Niethammer, James S Marron, David Borland, John T Woosley, Xiaojun Guan, Charles Schmitt, and Nancy E Thomas, “A method for normalizing histology slides for quantitative analysis,” in *2009 IEEE international symposium on biomedical imaging : from nano to macro*. IEEE, 2009, pp. 1107–1110.
- [25] Gao Huang, Zhuang Liu, Laurens Van Der Maaten, and Kilian Q Weinberger, “Densely connected convolutional networks,” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2017, pp. 4700–4708.
- [26] Mingxing Tan and Quoc Le, “Efficientnetv2 : Smaller models and faster training,” in *International Conference on Machine Learning*. PMLR, 2021, pp. 10096–10106.
- [27] Christian Szegedy, Vincent Vanhoucke, Sergey Ioffe, Jon Shlens, and Zbigniew Wojna, “Rethinking the inception architecture for computer vision,” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2016, pp. 2818–2826.
- [28] Christian Szegedy, Sergey Ioffe, Vincent Vanhoucke, and Alexander A Alemi, “Inception-v4, inception-resnet and the impact of residual connections on learning,” in *Thirty-first AAAI conference on artificial intelligence*, 2017.
- [29] Mark Sandler, Andrew Howard, Menglong Zhu, Andrey Zhmoginov, and Liang-Chieh Chen, “Mobile-netv2 : Inverted residuals and linear bottlenecks,” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2018, pp. 4510–4520.
- [30] Barret Zoph, Vijay Vasudevan, Jonathon Shlens, and Quoc V Le, “Learning transferable architectures for scalable image recognition,” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2018, pp. 8697–8710.
- [31] Kaiming He, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, and Jian Sun, “Identity mappings in deep residual networks,” in *European conference on computer vision*. Springer, 2016, pp. 630–645.
- [32] Karen Simonyan and Andrew Zisserman, “Very deep convolutional networks for large-scale image recognition,” *arXiv preprint arXiv :1409.1556*, 2014.
- [33] Shubhajit Panda, Mahesh Jangid, and Ashish Jain, “A comprehensive review on the significance and impact of deep learning in medical image analysis,” in *2021 International Conference on Technological Advancements and Innovations (ICTAI)*. IEEE, 2021, pp. 358–366.