



**HAL**  
open science

## Artificial intelligence, radiomics and pathomics to predict response and survival of patients treated with radiations

R. Sun, M. Lerousseau, T. Henry, A. Carré, A. Leroy, T. Estienne, S. Niyoteka, S. Bockel, A. Rouyar, É. Alvarez Andres, et al.

### ► To cite this version:

R. Sun, M. Lerousseau, T. Henry, A. Carré, A. Leroy, et al.. Artificial intelligence, radiomics and pathomics to predict response and survival of patients treated with radiations. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 25 (6-7), pp.630-637. 10.1016/j.canrad.2021.06.027 . hal-04510567

**HAL Id: hal-04510567**

**<https://hal.science/hal-04510567v1>**

Submitted on 22 Jul 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# **Intelligence artificielle en radiothérapie : radiomique, pathomique, et prédiction de la survie et de la réponse aux traitements**

## ***Artificial intelligence, radiomics and pathomics to predict response and survival of patients treated with radiations***

R. Sun<sup>1,2,3\*</sup>, M. Lerousseau<sup>1</sup>, T. Henry<sup>1,4</sup>, A. Carré<sup>1</sup>, A. Leroy<sup>1</sup>, T. Estienne<sup>1</sup>, S. Niyoteka<sup>1</sup>, S. Bockel<sup>2,3</sup>, A. Rouyar<sup>1</sup>, É. Alvarez Andres<sup>1</sup>, N. Benzazon<sup>1</sup>, E. Battistella<sup>1</sup>, M. Classe<sup>5</sup>, C. Robert<sup>1,2,3</sup>, JY. Scoazec<sup>3,5</sup>, É. Deutsch<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, institut Gustave-Roussy, Inserm, Radiothérapie moléculaire et innovation thérapeutique, 94800, Villejuif, France.

<sup>2</sup> Département de radiothérapie, Gustave-Roussy Cancer Campus, 94800, Villejuif, France

<sup>3</sup> Faculté de médecine, université Paris-Sud Paris-Saclay, 94270, Kremlin-Bicêtre, France

<sup>4</sup> Département de médecine nucléaire, Gustave-Roussy Cancer Campus, 94800, Villejuif, France

<sup>5</sup> Département de biologie et pathologie médicales, Gustave-Roussy Cancer Campus, 94800, Villejuif, France

Auteur correspondant :

Roger SUN

Inserm U1030

Gustave-Roussy

94805 Villejuif cedex

France

Tel +33 (0)1 42 11 42 11

E-mail : [roger.sun@gustaveroussy.fr](mailto:roger.sun@gustaveroussy.fr)

**Conflit d'intérêts** : aucun

## **Financements**

Roger Sun a reçu le soutien de la fondation Arc ainsi que de l'Inserm et de la fondation Bettencourt Schueller. Éric Deutsch a reçu le soutien de la FRM (contrat DIC20161236437), de la fondation ARC (contrat SIGN'IT20181007805), Siric-Socrate 2.0 (contrat INCa-DGOS-Inserm\_12551) et de Amazon AWS. Charlotte Robert a reçu le soutien de l'ITMO PhysiCancer et du ministère de la Santé et de l'INCa (PRTK 2019-K19-101).

Titre courant : IA et réponse à la radiothérapie

## **Résumé**

Les approches d'intelligence artificielle en médecine sont de plus en plus utilisées et sont extrêmement prometteuses de par le nombre croissant et la variété des données qu'elles permettent d'exploiter. Ainsi, l'analyse informatique des imageries médicales en particulier, radiologiques (radiomique), ou anatomopathologiques (pathomique), a montré de nombreux résultats très intéressants pour la prédiction du pronostic et de la réponse des patients atteints de cancer. La radiothérapie est une discipline qui bénéficie particulièrement de ces nouvelles approches basées sur l'informatique et l'imagerie. Cette revue présentera les grands principes d'une approche d'intelligence artificielle et en particulier d'apprentissage automatique (« machine learning »), les principes généraux d'une approche radiomique et pathomique et le potentiel de leur utilisation pour la prédiction du pronostic des patients traités par irradiation.

## **Mots clefs**

Radiomique, pathomique, radiothérapie, intelligence artificielle, dosiomique

## **Abstract**

Artificial intelligence approaches in medicine are more and more used and are extremely promising due to the growing number of data produced and the variety of data they allow to exploit. Thus, the computational analysis of medical images in particular, radiological (radiomics), or anatomopathological (pathomics), has shown many very interesting results for the prediction of the prognosis and the response of cancer patients. Radiotherapy is a discipline that particularly benefits from these new approaches based on computer science and imaging. This review will present the main principles of an artificial intelligence approach and in particular machine learning, the principles of a radiomic and pathomic approach and the potential of their use for the prediction of the prognosis of patients treated with radiotherapy.

## Keywords

Radiomics, pathomics, radiotherapy, artificial intelligence, dosiomics

## 1. Introduction

L'essor des technologies et des ressources informatiques, le domaine de l'intelligence artificielle s'est particulièrement développé ces dernières décennies. L'intelligence artificielle est un domaine de recherche vaste qui comprend une grande variété de sous-domaines dont l'analyse prédictive, mais aussi les systèmes experts, la représentation des connaissances, la robotique, le traitement du langage naturel, les agents intelligents, la vision par ordinateur, la navigation, et la planification [1]. L'apprentissage automatique, ou « machine learning », est un sous-domaine de l'intelligence artificielle faisant référence à l'utilisation d'algorithmes capables d'« apprendre » en reconnaissant des motifs et des tendances à partir de grands jeux de données. Ainsi, dans le domaine médical, les approches avancées de *machine learning* sont de plus en plus utilisées pour le développement d'outils pour la prédiction de survie ou de la réponse à un traitement. En effet, par rapport aux approches statistiques plus « classiques » de recherche de facteurs ou de scores pronostiques employant par exemple des régressions linéaires ou logistiques simples, les approches plus « avancées » permettent l'analyse de données de natures très variées (données structurées et non structurées, textes et imagerie) et de très grandes dimensions (« big data ») pouvant avoir des associations complexes non-linéaires, grâce à des méthodes et des algorithmes de plus en plus sophistiqués, parmi lesquels l'apprentissage profond par réseaux de neurones (« deep learning ») [2–6].

L'oncologie radiothérapique bénéficie particulièrement de ces nouvelles technologies de par la diversité et la quantité des données médicales collectées dans le cadre du diagnostic et de du bilan de la maladie, du traitement et du suivi des patients atteints de cancers. Ces données médicales sont ainsi constituées de données cliniques, biologiques, anatomopathologiques, génomiques, d'imagerie médicale et dosimétriques. En outre, les applications potentielles en radiothérapie sont nombreuses, comme la prédiction du pronostic ou de la réponse au traitement, la prédiction des toxicités, l'accélération de la prise en charge des patients et l'harmonisation des pratiques avec par exemple la délimitation automatique, la planification automatisée ou la création d'images scanographiques artificielles [7].

Nous présentons dans cet article les principes généraux d'une approche de *machine learning* et les applications cliniques potentielles en se focalisant sur la prédiction de la survie et de la réponse aux traitements en radiothérapie. Nous nous intéresserons en particulier à l'utilisation des approches d'intelligence artificielle en imagerie et en anatomopathologie, ainsi que à leurs spécificités méthodologiques.

## 2. Apprentissage automatique

### 2.1. Principes

Bien que leurs tâches puissent être très diverses, les différentes approches de *machine learning* partagent des étapes communes pour l'entraînement d'un algorithme : (i) constitution de la base de données avec extraction, sélection, et prétraitement de l'information, (ii) apprentissage et (iii) validation du modèle entraîné (Figure 1) [8].

Dans le cas de la prédiction de la réponse à un traitement, l'apprentissage est classiquement « supervisé ». L'algorithme cherche à prédire une variable explicite (catégorielle pour les tâches de classification, ou continue pour les tâches de régression) à partir de variables d'entrées. Il est classiquement entraîné sur un premier jeu de données (*training set*) et optimisé sur un deuxième jeu de données (*validation set*), bien que des méthodes de validation croisée à partir de plusieurs partitions du jeu de données initial (« cross-validation ») soient souvent utilisées lorsqu'une cohorte indépendante est indisponible ou la quantité de données est trop faible [9]. Un jeu de données indépendant (*test set*) est utilisé pour l'évaluation finale du modèle [10].

Il existe un grand nombre d'algorithmes de *machine learning*, comme par exemple, les modèles de régression, les forêts aléatoires, les machines à vecteurs de support – *support vector machine* (SVM), les méthodes de *boosting* et les réseaux de neurones profonds [11-15]. Aucun algorithme n'est fondamentalement supérieur à un autre, c'est donc la tâche à accomplir et l'expérimentation de plusieurs algorithmes qui permettent de déterminer l'algorithme le plus approprié pour une tâche donnée. Ce phénomène est communément appelé le « No Free Lunch Theorem » [16].

Le « *deep learning* » ou apprentissage profond, concept apparu récemment, est un sous-ensemble du *machine learning* dont les unités de calcul s'agencent à la manière d'un réseau de neurones humain [15].

### 2.2. Pièges et limites

Les approches de *machine learning* présentent toutefois des limites qu'il est important de connaître pour le clinicien [8].

Un nombre trop important de variables explicatives en entrée des modèles (souvent plus important que le nombre de patients) peut être à l'origine d'une plus grande difficulté à entraîner un algorithme. En effet, les variables d'intérêt se retrouvent noyées dans toute l'information disponible, et les performances d'un modèle entraîné peuvent être plus faibles qu'avec un nombre plus limité de variables. Le risque de surajustement d'un modèle est également plus grand, entraînant des performances moindres lors de la validation de l'algorithme sur un nouveau jeu de données. Ce phénomène est appelé « la malédiction de la dimension » [17]. Il peut être contrôlé par des techniques

plus ou moins complexes de réduction dimensionnelle, allant de la simple sélection de variables sur la base d'analyse de corrélations et colinéarités, jusqu'à la création de nouvelles variables comprimant l'information disponible par des techniques telles que l'analyse en composantes principales (PCA) ou bien par des réseaux de neurones auto-encodeurs [18].

Un déséquilibre des classes survient lorsqu'une des classes à prédire est nettement moins représentée dans le jeu de données. Il peut être à l'origine d'une surestimation des performances du modèle s'il n'est pas pris en compte. Par exemple, dans le cas d'un évènement rare à prédire, un algorithme prédisant toujours l'absence d'évènement aura une bonne précision [19]. Cette limite peut être résolue en choisissant des outils de mesure de la performance qui prennent en compte ce déséquilibre (AUC, area under the receiver operating characteristic [ROC] curve), précision équilibrée [« balanced accuracy »] ou par des méthodes d'augmentation des données permettent de rééquilibrer les groupes [20,21].

Bien que les algorithmes de *machine learning* reposent sur la force des associations entre les variables prédictives et l'évènement à prédire, il est important de noter qu'ils ne peuvent pas à eux seuls être utilisés comme preuve de l'existence de liens de causalité [22]. Il peut également arriver qu'une solution donnée par un algorithme soit en rapport avec la résolution d'un mauvais problème. On pourra noter comme exemple extrême qu'un algorithme prédisait le risque d'un cancer cutané en se basant sur la présence ou non d'une réglette sur la photographie [23]. Cela est une des conséquences de biais inattendus inhérents à la constitution des bases de données, et peut être difficilement détectable dans le cas d'algorithmes où les variables sélectionnées et leurs relations avec la prédiction ne sont pas explicites et dont l'interprétabilité est faible (effet « boîte noire »). Ce point illustre l'importance des données indépendantes pour évaluer la robustesse des algorithmes et limiter ce genre de biais. Par ailleurs, la question de la transparence des algorithmes d'intelligence artificielle est ainsi un enjeu important, soulevant des questions d'éthiques et de responsabilités dans les prises de décisions influencées par ces algorithmes.

### **3. Radiomique**

#### ***3.1. Extraction des variables radiomiques***

L'analyse informatique des imageries médicales, aussi appelée « radiomique », consiste en la traduction informatique des données d'imagerie en données quantitatives objectives de hautes dimensions dans le but de développer par *machine learning* des biomarqueurs d'imagerie [3,8].

L'extraction de variables quantitatives à partir des images peut être faite (i) soit sur des volumes d'intérêt définis (« volume of interest ») (VOI) comme les zones tumorales, et nécessitant des segmentations, (ii) soit sur une image globale.

Ces variables peuvent correspondre à des variables calculées à partir de formules mathématiques, les indices radiomiques classiques (« radiomic features »), ou à des variables directement apprises de l'image à partir de réseaux de neurones (« deep features »). Les indices radiomiques classiques sont représentés par (i) les indices de forme en rapport avec la géométrie de la VOI, (ii) les indices de premier ordre (ou indices d'histogramme) caractérisant la distribution des intensités des voxels sans prendre en compte les relations spatiales, (iii) les indices de second ordre (ou indice de texture), calculés à partir de matrices prenant en compte la distribution spatiale des voxels et (iv) les indices d'ordre supérieurs qui sont extraits après transformation des images par des filtres [8]. Plusieurs logiciels permettent l'extraction automatique de ces indices, comme LIFEx, Computational environment for radiotherapy research (CERR.), MITK, S-IBEX, RaCaT et PyRadiomics [24-29].

De nombreux facteurs impactent la robustesse et la reproductibilité des variables radiomiques extraites tels que la méthode de segmentation, le prétraitement de l'image (technique de discrétisation des intensités des voxels et ré-échantillonnage de la taille des voxels), le logiciel d'extraction des indices, la variation des protocoles d'acquisition et de reconstruction des images, la spécificité technologique propre à l'imagerie analysée (scanographie, imagerie par résonance magnétique [IRM] ou tomographie par émission de positons [TEP]) [8,30]. Ainsi plusieurs initiatives ont été mises en place afin d'homogénéiser les pratiques et leur reproductibilité, comme la Quantitative Imaging Biomarker Alliance (QIBA), le Quantitative Imaging Network (QIN) et l'Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI) [31-33]. Un score de qualité (Radiomic Quality Score) permet d'évaluer les divers aspects techniques, statistiques et la validité clinique de la méthode d'analyse radiomique [8,34].

### ***3.2. Radiomique et prédiction de la survie ou de la réponse en radiothérapie***

De nombreuses études, aux stratégies variées, ont montré le potentiel de la radiomique à prédire le bénéfice clinique attendu après une radiothérapie (Figure 2). Une revue systématique récente a analysé les études radiomiques réalisées dans ce contexte particulier [35] et a montré que la très large majorité des études portaient sur des cohortes rétrospectives, sans validation externe et prospective des signatures radiomiques développées, interdisant toute utilisation en routine clinique [35].

Une des études avec les cohortes les plus larges a examiné la valeur pronostique des imageries scanographiques chez 1019 patients atteints d'un cancer du poumon ou de la tête et du cou [36]. Cette étude, pionnière dans le domaine de la radiomique, a évalué 440 indices radiomiques. Elle a montré que l'hétérogénéité intratumorale évaluée par scanner était associée à des profils d'expression de gènes, et a suggéré un phénotype radiomique pronostique existant dans les deux types de cancer [36]. Cette étude a été validée par plusieurs études successives, indépendantes [37,38]. Cependant, il a été montré par la suite que la signature radiomique développée reflétait en fait la taille tumorale, et que les indices retenus dans la signature n'apportaient pas plus d'information pour le pronostic [39].

Plusieurs études avec cohortes de validation se sont intéressées à des modèles prédisant la réponse complète pathologique à la radiothérapie néoadjuvante dans le cancer du rectum localement évolué, avec des performances variant de 0,75 à 0,97 concernant l'AUC [40–45]. Elles évaluaient soit les delta radiomiques basées sur des IRM avant et après la radiothérapie [40,41], soit les images de prétraitement uniquement [42,43], soit des IRM avant et après le traitement indépendamment [44,45]. Deux études ont obtenu des AUC supérieures à 0,95 dans leurs cohortes de validation [43,45]. Liu *et al.* ont évalué un modèle radiomique constitué de 30 indices radiomiques avant et après le traitement et de la longueur de la tumeur après le traitement [45]. Cui *et al.* ont quant à eux développé une signature basée sur 12 indices radiomiques avant traitement, associée au stade T évalué par IRM [43].

De la même façon, l'intérêt de l'analyse radiomique des IRM et/ou TEP-scanographie pour la prédiction de la réponse et de la survie a été étudié pour de nombreux types tumoraux, comme les cancer du col de l'utérus, les cancers du sein, les cancers de la prostate, les ostéosarcomes, les métastases cérébrales traitées par irradiation stéréotaxique, les gliomes cérébraux, les cancers de la tête et du cou et les chordomes de la base du crâne [46-55].

Par ailleurs, des études de petits effectifs menées sur des accélérateurs linéaires avec imagerie IRM embarquée à faible champ (0,35 T) ont montré que les biomarqueurs radiomiques dérivés de l'IRM étaient prometteurs pour prédire la réponse clinique de patients atteints de cancer du rectum et du pancréas [56,57].

La radiomique a également montré des résultats intéressants pour la prédiction de signatures d'expressions génomiques ou du microenvironnement tumoral [58,59]. Sanduleanu *et al.* ont développé des signatures radiomiques issues de la scanographie et de la TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) de l'hypoxie dans une étude de patients atteints de cancer du poumon ou de la tête et du cou [60]. Le niveau d'hypoxie était connu pour 221 patients, estimé à l'aide de TEP au (<sup>18</sup>F)-fluoroflortanidazole (HX4 ; 131 patients), (<sup>18</sup>F)-fluoroazomycine arabinoside (Faza ; 14 patients, avec jusqu'à trois imageries répétées), et (<sup>18</sup>F)-fluoromisonidazole (FMiso ; 76 patients), et répartis en une cohorte d'entraînement (100 patients) et quatre cohortes de validations. Les auteurs obtenaient des AUC variant de 0,78 à 0,82 dans trois cohortes de validation pour une signature basée sur 11 indices radiomiques issus de l'imagerie scanner, et une AUC de 0,73 pour une signature basée sur cinq indices radiomiques issus de la TEP-FDG, toutes tumeurs confondues. Des signatures entraînées de façon spécifique en fonction du type tumoral retrouvaient des AUC de 0,80 pour les tumeurs pulmonaires et 0,84 pour les tumeurs de la tête et du cou. Dans cette dernière cohorte, la signature radiomique de l'hypoxie était également associée à la survie des patients [60]. Beig *et al.* ont pu entraîner une signature de huit indices radiomiques à partir de séquences d'IRM pondérées en T1 après injection de produit de contraste et en pondérées en T2-fluid-attenuated inversion recovery (T2 FLAIR), associée à une signature génomique de 21 gènes de l'hypoxie chez 80 patients atteints de glioblastome. Cette

signature permettait de différencier les 11 patients avec la plus courte survie des dix patients avec la plus longue parmi les 30 patients de la cohorte de validation [53].

Notre équipe avait entraîné une signature radiomique basée sur la scanographie de l'infiltration lymphocytaire CD8 à partir de l'expression du gène *CD8B* de tumeurs de 134 patients, et avait montré une association avec la réponse et la survie des patients pris en charge par immunothérapie dans une cohorte de 137 patients [59]. Cette signature a été évaluée dans une deuxième étude constituée de 94 patients atteints de cancer métastatique pris en charge par une combinaison d'immunothérapie et radiothérapie [61]. Un total de 100 lésions irradiées et 189 lésions non irradiées ont été analysées. Cette étude a permis d'établir une association de la signature radiomique CD8 avec la réponse tumorale à l'échelle de la lésion ( $AUC = 0,63$  ;  $p = 0,0020$ ). En outre, elle a démontré l'intérêt d'analyser l'hétérogénéité de la distribution du score radiomique des lésions pour l'évaluation du pronostic, et a suggéré l'utilisation du score radiomique CD8 comme un potentiel outil permettant de déterminer les lésions à cibler en radiothérapie, les lésions avec les scores les plus faibles ayant peu de chance de répondre à l'immunothérapie seule [61]. Une étude indépendante a également retrouvé une association de ce score radiomique CD8 avec la réponse de 68 cancers métastatiques après immunothérapie et radiothérapie stéréotaxique (138 lésions irradiées analysées). Avec un *cut-off* au 25<sup>e</sup> percentile en particulier, un score élevé était associé avec la réponse tumorale, la survie globale et la survie sans progression [62].

L'évaluation de l'hétérogénéité intratumorale par radiomique peut être également réalisée par l'analyse de sous-volumes au sein d'une tumeur ou directement à l'échelle du voxel [63-65]. Il a été suggéré par exemple que les zones de récurrences survenant dans le volume tumoral initial pourraient avoir une signature radiomique différente du reste de la tumeur ayant répondu à la radiothérapie, distinguable dès l'IRM préthérapeutique dans le cas de carcinomes nasopharyngés [63]. Ces méthodes pourraient ainsi permettre de prédire les zones à risque de récurrence (« radiomic-tumeur volume ») et de potentiellement guider une radiothérapie dans une stratégie de *dose-painting* [66].

De même, l'inclusion des régions périumorales a montré dans plusieurs études qu'elle permettait d'améliorer les performances d'une analyse radiomique classique ou *deep learning* [59,67,68], bien que le choix de la taille optimale de la région périumorale à analyser reste à définir [68,69]. Des méthodes de cartes d'activation des indices radiomiques basées sur de la radiomique locale semblent intéressantes pour visualiser les régions spatiales responsables de l'activation des signatures radiomiques et améliorer l'interprétabilité des algorithmes [70].

L'analyse du potentiel prédictif des scanners de repositionnement en cours de radiothérapie (tomographie conique [*cone-beam-CT*, CBCT]) a également été évalué dans plusieurs études [71-73]. Ainsi, deux études incluant de petits effectifs ont suggéré une association entre les valeurs des indices radiomiques au début du traitement ou les delta-radiomiques (différences entre les valeurs du début et

de fin de traitement) avec la survie de patients atteints de cancer du poumon localement évolué (23 patients) [72], ou avec les rechutes biochimiques dans les cancers de prostate (31 patients) [71]. Cependant, ces études ne comportaient pas de jeu de validation indépendant (analyse univariée et cross-validation respectivement). Une plus grande étude évaluant également les variations des variables radiomiques de tomographies coniques longitudinalement chez des patients atteints de cancer pulmonaire pris en charge par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie à visée curative (141 patients dans la cohorte d'entraînement) n'a pas permis de valider un modèle associé à la survie globale ou à la récurrence dans les trois cohortes de validations (94, 61 et 41 patients) [73].

Enfin, plus récemment, la « dosiometrie » consistant en l'extraction d'indices à partir de cartes tridimensionnelles de distributions de doses a également montré des résultats intéressants pour la prédiction de la survie [74,75]. Wu *et al.* ont évalué à partir de 237 patients issus de la base de données publique *The Cancer Imaging Archive* des signatures radiomiques et dosiométriques de patients traités par irradiation pour un cancer de la tête et du cou pour prédire les patients à faible ou haut risque de récurrence locorégionale [75]. L'étude montre que l'ajout d'indices dosiométriques dans leur signature permettait de différencier les groupes de survie ( $p=0,025$ ) contrairement au modèle « radiomique seul » ( $p=0,37$ ).

#### **4. Pathomique**

La pathomique consiste en l'analyse mathématiques et informatiques de données histopathologiques pour le diagnostic assisté par ordinateur, la prédiction d'anomalies moléculaires, la caractérisation et l'identification de facteurs pronostiques, d'évolution de maladies ou de réponse au traitement [76]. Alors que l'anatomopathologie a traditionnellement reposé sur l'observation sous microscope des tissus, les récents progrès technologiques permettent de numériser les lames de verres en images de lames numériques (« whole slide images ») à grande échelle [77]. Les lames numériques contiennent une quantité très importante de données qui sont utilisées par les anatomopathologistes à visée diagnostique et pronostique, à travers l'analyse des cellules tumorales et du microenvironnement tumoral (TME). Il a en effet été démontré que la morphologie des cellules tumorales était liée aux altérations moléculaires sous-jacentes [78], que les caractéristiques du stroma, l'architecture et l'organisation des cellules tumorales au front invasif des tumeurs étaient pronostiques [79], ou encore que la composition du microenvironnement tumoral et l'infiltrat lymphocytaire était un facteur prédictif de la réponse à la radiothérapie ou à l'immunothérapie par exemple [80,81]. L'intelligence artificielle et la pathomique peuvent ainsi jouer un rôle dans le déchiffrement et la compréhension des mécanismes des cancers et de la réponse aux traitements.

##### ***4.1. Extraction des variables et particularités méthodologiques***

A l'instar de la radiomique, il existe deux types d'approches pour la pathomique qui consistent (i) soit en l'utilisation de réseaux de neurones profonds qui conçoivent automatiquement des indices,

(ii) soit en l'utilisation d'apprentissage automatique classique à partir d'indices créés spécifiquement pour la tâche. Les lames virtuelles sont particulièrement grandes et contiennent typiquement des milliards de pixels pour un poids allant de plusieurs centaines de méga-octets à plusieurs giga-octets. Ainsi, il est impossible d'utiliser des réseaux de neurones classiques pour la pathomique puisque (i) les équipements de calculs d'apprentissage profond ne sont pas dimensionnés pour de telles images et (ii) les lames ne peuvent pas être sous-échantillonnées au risque de perdre de l'information sur les phénotypes des cellules ou encore de manquer l'information pertinente à cause de l'hétérogénéité tumorale [82]. En conséquence, la communauté pathomique repose sur un paradigme intitulé « apprentissage à plusieurs instances » (« multiple instance learning »), qui consiste à traiter une lame virtuelle comme un ensemble de tuiles à l'instar d'un puzzle [83]. Cette approche permet notamment de déterminer les tuiles qui impactent le plus la sortie d'un modèle.

La seconde approche consiste d'abord à annoter des éléments d'intérêts sur les lames, tels que les cellules tumorales, stromales, ou inflammatoires, puis d'en extraire des indices qui sont ensuite corrélés avec une variable clinique à l'aide de méthodes d'apprentissage automatique [84]. Bien que moins performants que l'approche par instances multiples, les indices extraits permettent d'avoir une meilleure compréhension du rôle des éléments histologiques prédictifs, illustrant la balance entre performance et interprétabilité. La limitation de cette approche réside dans la phase d'annotation d'éléments d'intérêt, qui est une tâche longue, fastidieuse et coûteuse. Dans cette optique, il existe de nombreux travaux qui visent à automatiser l'annotation des lames [85].

#### **4.2. Pathomique et perspectives pour la radiothérapie**

De multiples études ont mis en évidence la capacité de la pathomique à prédire la réponse aux traitements ou la survie pour diverses localisations tumorales. Par exemple, *Beck et al.* avaient trouvé des corrélations entre le stroma et les cellules épithéliales et la survie dans le cancer du sein [84]. Pour cela, plusieurs anatomopathologistes avaient annoté les éléments d'intérêt à partir desquels 6642 indices avaient été extraits et corrélés avec les données de survie à l'aide d'apprentissage automatique. Des approches similaires avaient montré la capacité de la pathomique à prédire la survie des patients pour les cancers non à petites cellules du poumon, ou encore dans un contexte pan-cancer [86-88].

Cependant, les analyses anatomopathologiques nécessitent des procédures invasives (biopsies ou pièces opératoires), et sont ainsi limitées par la faisabilité et l'acceptabilité de ces procédures, leur coût, et leur difficulté à évaluer l'hétérogénéité spatiale interlésionnelle ou temporelle en l'absence de biopsies répétées. Ainsi, de nouvelles pistes de recherches sont actuellement explorées pour la prédiction des données anatomopathologiques à partir d'images radiologiques. Au-delà de la radiomique, des études combinant radiomique et pathomique ont montré des résultats très prometteurs pour la génération de cartes de caractéristiques histologiques [89,90]. Par exemple, *McGarry et al.* ont montré qu'ils pouvaient générer des cartes « radiopathomiques » de la densité de cellules épithéliales à

partir d'IRM de prostates et de la pièce opératoire correspondante, permettant de prédire les zones de tumeurs prostatiques de haut grade [89]. Ainsi ces techniques permettraient également d'aider à cibler les zones à irradier dans une stratégie de « dose-painting ».

## 5. Conclusion

L'utilisation des approches d'intelligence artificielle pour la génération de nouveaux biomarqueurs est un domaine en plein expansion et extrêmement prometteur, notamment dans les domaines de traitement des imageries, radiologiques ou anatomopathologiques. Les bénéfices attendus en radiothérapie sont nombreux, que ce soit pour l'évaluation du pronostic du patient, l'aide à la sélection des lésions à traiter, et l'identification des régions tumorales les plus à risque de récurrence dans des stratégies de *dose-painting*. Toutefois, la plupart des études actuelles sont encore à l'état de recherche et nécessitent des efforts de standardisation des méthodes, et la validation indépendante et prospective de leurs résultats, dans l'idéal dans des essais cliniques, avant de pouvoir être utilisés en routine.

## Bibliographie

- [1] Rowe M. An introduction to machine learning for clinicians. *Acad Med* 2019;94:1433–6. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000002792>.
- [2] Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA* 2018;319:1317–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18391>.
- [3] Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol* 2017;28(6):1191-1206.
- [4] Arbour KC, Luu AT, Luo J, Rizvi H, Plodkowski AJ, Sakhi M, et al. Deep learning to estimate RECIST in patients with NSCLC treated with PD-1 blockade. *Cancer Discov* 2021;11:59–67. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0419>.
- [5] Bibault J-E, Chang DT, Xing L. Development and validation of a model to predict survival in colorectal cancer using a gradient-boosted machine. *Gut* 2021;70:884–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321799>.
- [6] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521:436–44. <https://doi.org/10.1038/nature14539>.
- [7] Alvarez Andres E, Fidon L, Vakalopoulou M, Lerousseau M, Carré A, Sun R, et al. Dosimetry-driven quality measure of brain pseudo computed tomography generated from deep learning for MRI-only radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:813–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.006>.

- [8] Sun R, Limkin EJ, Dercle L, Reuzé S, Zacharaki EI, Chargari C, et al. Imagerie médicale computationnelle (radiomique) et potentiel en immuno-oncologie. *Cancer Radiother* 2017;21:648–54. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.07.035>.
- [9] Shao J. Linear model selection by cross-validation. *J Am Stat Assoc* 1993;88:486–94. <https://doi.org/10.1080/01621459.1993.10476299>.
- [10] Neji R, Azzabou N, Fleury G, Paragios N, eds. *Handbook of biomedical imaging: methodologies and Clinical*. New York: Springer; 2015.
- [11] Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Sci Rep* 2015;5:13087. <https://doi.org/10.1038/srep13087>.
- [12] Kumar D, Shafiee MJ, Chung AG, Khalvati F, Haider MA, Wong A. Discovery radiomics for computed tomography cancer detection. *ArXiv:150900117 [Cs]* 2015.
- [13] Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo Yoo D, Wolf R, Melhem ER, et al. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med* 2009;62:1609–18. <https://doi.org/10.1002/mrm.22147>.
- [14] Mayr A, Binder H, Gefeller O, Schmid M. The evolution of boosting algorithms. From machine learning to statistical modelling. *Methods Inf Med* 2014;53:419–27. <https://doi.org/10.3414/ME13-01-0122>.
- [15] Nie K, Shi L, Chen Q, Hu X, Jabbour S, Yue N, et al. Rectal cancer: assessment of neoadjuvant chemoradiation outcome based on radiomics of multi-parametric MRI. *Clin Cancer Res* 2016;22(21):5256-5264. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2997>.
- [16] Wolpert DH, Macready WG. No free lunch theorems for optimization. *IEEE Trans Evol Comput* 1997;1:67–82. <https://doi.org/10.1109/4235.585893>.
- [17] Clarke R, Ressom HW, Wang A, Xuan J, Liu MC, Gehan EA, et al. The properties of high-dimensional data spaces: implications for exploring gene and protein expression data. *Nat Rev Cancer* 2008;8:37–49. <https://doi.org/10.1038/nrc2294>.
- [18] Hinton GE. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *Science* 2006;313:504–7. <https://doi.org/10.1126/science.1127647>.
- [19] Buda M, Maki A, Mazurowski MA. A systematic study of the class imbalance problem in convolutional neural networks. *Neural Netw* 2018;106:249–59. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2018.07.011>.

- [20] Haibo He, Garcia EA. Learning from imbalanced data. *IEEE Trans Knowl Data Eng* 2009;21:1263–84. <https://doi.org/10.1109/TKDE.2008.239>.
- [21] Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. *J Artificial Intel Res* 2002;16:321–57. <https://doi.org/10.1613/jair.953>.
- [22] Crown WH. Real-world evidence, causal inference, and machine learning. *Value Health* 2019;22:587–92. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.03.001>.
- [23] Narla A, Kuprel B, Sarin K, Novoa R, Ko J. Automated classification of skin lesions: from pixels to practice. *J Invest Dermatol* 2018;138:2108–10. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.06.175>.
- [24] Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res* 2018;78:4786–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0125>.
- [25] Deasy JO, Blanco AI, Clark VH. CERR: a computational environment for radiotherapy research. *Med Phys* 2003;30:979–85. <https://doi.org/10.1118/1.1568978>.
- [26] Götz M, Nolden M, Maier-Hein K. MITK Phenotyping: An open-source toolchain for image-based personalized medicine with radiomics. *Radiother Oncol* 2019;131:108–11. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.021>.
- [27] Bettinelli A, Branchini M, De Monte F, Scaggion A, Paiusco M. Technical Note: An IBEX adaption toward image biomarker standardization. *Med Phys* 2020;47:1167–73. <https://doi.org/10.1002/mp.13956>.
- [28] Pfaehler E, Zwanenburg A, de Jong JR, Boellaard R. RaCaT: An open source and easy to use radiomics calculator tool. *PLoS One* 2019;14:e0212223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212223>.
- [29] van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res* 2017;77:e104–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>.
- [30] Reuzé S, Schernberg A, Orlhac F, Sun R, Chargari C, Dercle L, et al. Radiomics in nuclear medicine applied to radiation therapy: methods, pitfalls, and challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1117–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.022>.
- [31] Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, Sullivan DC, Group. A collaborative enterprise for multi-stakeholder participation in the advancement of quantitative imaging. *Radiology* 2011;258:906–

14. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100799>.

[32] Kalpathy-Cramer J, Freymann JB, Kirby JS, Kinahan PE, Prior FW. Quantitative Imaging network: data sharing and competitive algorithm validation leveraging the cancer imaging archive. *Transl Oncol* 2014;7:147–52. <https://doi.org/10.1593/tlo.13862>.

[33] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology* 2020;295:328–38. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>.

[34] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:749–62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.

[35] Derclé L, Henry T, Carré A, Paragios N, Deutsch E, Robert C. Reinventing radiation therapy with machine learning and imaging biomarkers (radiomics): State-of-the-art, challenges and perspectives. *Methods* 2021;188:44–60. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.07.003>.

[36] Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014;5:4006. <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>.

[37] Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, Liem X, Furstoss C, Aerts HJWL, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep* 2017;7:10117. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10371-5>.

[38] Leijenaar RTH, Carvalho S, Hoebbers FJP, Aerts HJWL, van Elmpt WJC, Huang SH, et al. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2015;54:1423–9. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1061214>.

[39] Welch ML, McIntosh C, Haibe-Kains B, Milosevic MF, Wee L, Dekker A, et al. Vulnerabilities of radiomic signature development: The need for safeguards. *Radiother Oncol* 2019;130:2–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.027>.

[40] Jeon SH, Song C, Chie EK, Kim B, Kim YH, Chang W, et al. Delta-radiomics signature predicts treatment outcomes after preoperative chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer. *Radiat Oncol* 2019;14:43. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1246-8>.

[41] Li Y, Liu W, Pei Q, Zhao L, Güngör C, Zhu H, et al. Predicting pathological complete response by comparing MRI-based radiomics pre- and postneoadjuvant radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Med* 2019;8:7244–52. <https://doi.org/10.1002/cam4.2636>.

- [42] Dinapoli N, Barbaro B, Gatta R, Chiloiro G, Casà C, Masciocchi C, et al. Magnetic resonance, vendor-independent, intensity histogram analysis predicting pathologic complete response after radiochemotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:765–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.065>.
- [43] Cui Y, Yang X, Shi Z, Yang Z, Du X, Zhao Z, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* 2019;29:1211–20. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5683-9>.
- [44] Bulens P, Couwenberg A, Intven M, Debucquoy A, Vandecaveye V, Van Cutsem E, et al. Predicting the tumor response to chemoradiotherapy for rectal cancer: Model development and external validation using MRI radiomics. *Radiother Oncol* 2020;142:246–52. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.033>.
- [45] Liu Z, Zhang X-Y, Shi Y-J, Wang L, Zhu H-T, Tang Z, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:7253–62. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1038>.
- [46] Lucia F, Visvikis D, Desseroit M-C, Miranda O, Malhaire J-P, Robin P, et al. Prediction of outcome using pretreatment ( $^{18}\text{F}$ )-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:768–86. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3898-7>.
- [47] Reuzé S, Orhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from ( $^{18}\text{F}$ )-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget* 2017;8(26):43169-43179. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17856>.
- [48] Wu J, Cao G, Sun X, Lee J, Rubin DL, Napel S, et al. Intratumoral spatial heterogeneity at perfusion mr imaging predicts recurrence-free survival in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Radiology* 2018;288:26–35. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172462>.
- [49] Delgadillo R, Ford JC, Abramowitz MC, Dal Pra A, Pollack A, Stoyanova R. The role of radiomics in prostate cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2020;196:900–12. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01679-9>.
- [50] Zhao S, Su Y, Duan J, Qiu Q, Ge X, Wang A, et al. Radiomics signature extracted from diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts outcomes in osteosarcoma. *J Bone Oncol* 2019;19:100263. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100263>.
- [51] Karami E, Soliman H, Ruschin M, Sahgal A, Myrehaug S, Tseng C-L, et al. Quantitative MRI biomarkers of stereotactic radiotherapy outcome in brain metastasis. *Sci Rep* 2019;9:19830.

<https://doi.org/10.1038/s41598-019-56185-5>.

[52] Qian Z, Li Y, Sun Z, Fan X, Xu K, Wang K, et al. Radiogenomics of lower-grade gliomas: a radiomic signature as a biological surrogate for survival prediction. *Aging (Albany NY)* 2018;10:2884–99. <https://doi.org/10.18632/aging.101594>.

[53] Beig N, Patel J, Prasanna P, Hill V, Gupta A, Correa R, et al. Radiogenomic analysis of hypoxia pathway is predictive of overall survival in Glioblastoma. *Sci Rep* 2018;8:7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18310-0>.

[54] Yang K, Tian J, Zhang B, Li M, Xie W, Zou Y, et al. A multidimensional nomogram combining overall stage, dose volume histogram parameters and radiomics to predict progression-free survival in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2019;98:85–91. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.09.022>.

[55] Wei W, Wang K, Liu Z, Tian K, Wang L, Du J, et al. Radiomic signature: A novel magnetic resonance imaging-based prognostic biomarker in patients with skull base chordoma. *Radiother Oncol* 2019;141:239–46. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.10.002>.

[56] Boldrini L, Cusumano D, Chiloiro G, Casà C, Masciocchi C, Lenkiewicz J, et al. Delta radiomics for rectal cancer response prediction with hybrid 0.35 T magnetic resonance-guided radiotherapy (MRgRT): a hypothesis-generating study for an innovative personalized medicine approach. *Radiol Med* 2019;124:145–53. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0951-y>.

[57] Simpson G, Spieler B, Dogan N, Portelance L, Mellon EA, Kwon D, et al. Predictive value of 0.35 T magnetic resonance imaging radiomic features in stereotactic ablative body radiotherapy of pancreatic cancer: A pilot study. *Med Phys* 2020;47:3682–90. <https://doi.org/10.1002/mp.14200>.

[58] Grossmann P, Stringfield O, El-Hachem N, Bui MM, Rios Velazquez E, Parmar C, et al. Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer. *Elife* 2017;6:e23421. <https://doi.org/10.7554/eLife.23421>.

[59] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Derclé L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2018;19:1180–91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30413-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30413-3).

[60] Sanduleanu S, Jochems A, Upadhaya T, Even AJG, Leijenaar RTH, Dankers FJWM, et al. Non-invasive imaging prediction of tumor hypoxia: A novel developed and externally validated CT and FDG-PET-based radiomic signatures. *Radiother Oncol* 2020;153:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.10.016>.

- [61] Sun R, Sundahl N, Hecht M, Putz F, Lancia A, Rouyar A, et al. Radiomics to predict outcomes and abscopal response of patients with cancer treated with immunotherapy combined with radiotherapy using a validated signature of CD8 cells. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001429. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001429>.
- [62] Korpics MC, Polley M-Y, Bhave SR, Redler G, Pitroda SP, Luke JJ, et al. A validated T cell radiomics score is associated with clinical outcomes following multisite SBRT and pembrolizumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(1):189-195. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.026>.
- [63] Akram F, Koh PE, Wang F, Zhou S, Tan SH, Paknezhad M, et al. Exploring MRI based radiomics analysis of intratumoral spatial heterogeneity in locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy. *PLoS One* 2020;15(10):e0240043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240043>.
- [64] Shiradkar R, Podder TK, Algothary A, Viswanath S, Ellis RJ, Madabhushi A. Radiomics based targeted radiotherapy planning (Rad-TRaP): a computational framework for prostate cancer treatment planning with MRI. *Radiat Oncol* 2016;11(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0718-3>.
- [65] Dasgupta A, Geraghty B, Maralani PJ, Malik N, Sandhu M, Detsky J, et al. Quantitative mapping of individual voxels in the peritumoral region of IDH-wildtype glioblastoma to distinguish between tumor infiltration and edema. *J Neurooncol* 2021;153(2):251-261. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03762-2>.
- [66] Sun R, Orhac F, Robert C, Reuzé S, Schernberg A, Buvat I, et al. In Regard to Mattonen et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1544.
- [67] Pérez-Morales J, Tunali I, Stringfield O, Eschrich SA, Balagurunathan Y, Gillies RJ, et al. Peritumoral and intratumoral radiomic features predict survival outcomes among patients diagnosed in lung cancer screening. *Sci Rep* 2020;10:10528. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67378-8>.
- [68] Wu X, Dong D, Zhang L, Fang M, Zhu Y, He B, et al. Exploring the predictive value of additional peritumoral regions based on deep learning and radiomics: A multicenter study. *Med Phys* 2021;48:2374–85. <https://doi.org/10.1002/mp.14767>.
- [69] Wu S, Zhang N, Wu Z, Ren J, E L. Can peritumoral radiomics improve the prediction of malignancy of solid pulmonary nodule smaller than 2 cm? *Aca Radiol* 2020;0. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.029>.
- [70] Vuong D, Tanadini-Lang S, Wu Z, Marks R, Unkelbach J, Hillinger S, et al. Radiomics feature activation maps as a new tool for signature interpretability. *Front Oncol* 2020;10:578895. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578895>.

- [71] Bosetti DG, Ruinelli L, Piliero MA, van der Gaag LC, Pesce GA, Valli M, et al. Cone-beam computed tomography-based radiomics in prostate cancer: a mono-institutional study. *Strahlenther Onkol* 2020;196:943–51. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01677-x>.
- [72] Shi L, Rong Y, Daly M, Dyer B, Benedict S, Qiu J, et al. Cone-beam computed tomography-based delta-radiomics for early response assessment in radiotherapy for locally advanced lung cancer. *Phys Med Biol* 2020;65:015009. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab3247>.
- [73] van Timmeren JE, van Elmpt W, Leijenaar RTH, Reymen B, Monshouwer R, Bussink J, et al. Longitudinal radiomics of cone-beam CT images from non-small cell lung cancer patients: Evaluation of the added prognostic value for overall survival and locoregional recurrence. *Radiother Oncol* 2019;136:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.032>.
- [74] Buizza G, Paganelli C, D'Ippolito E, Fontana G, Molinelli S, Preda L, et al. Radiomics and Dosiomics for predicting local control after carbon-ion radiotherapy in skull-base chordoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):339. <https://doi.org/10.3390/cancers13020339>.
- [75] Wu A, Li Y, Qi M, Lu X, Jia Q, Guo F, et al. Dosiomics improves prediction of locoregional recurrence for intensity modulated radiotherapy treated head and neck cancer cases. *Oral Oncol* 2020;104:104625. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104625>.
- [76] Classe M, Lerousseau M, Scoazec J-Y, Deutsch É. Perspectives in pathomics in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2021;33:175–83. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000731>.
- [77] Al-Janabi S, Huisman A, Diest PJV. Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology* 2012;61:1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03814.x>.
- [78] Bain BJ, Béné MC. Morphological and immunophenotypic clues to the WHO categories of acute myeloid leukaemia. *AHA* 2019;141:232–44. <https://doi.org/10.1159/000496097>.
- [79] Lu C, Lewis JS, Dupont WD, Plummer WD, Janowczyk A, Madabhushi A. An oral cavity squamous cell carcinoma quantitative histomorphometric-based image classifier of nuclear morphology can risk stratify patients for disease-specific survival. *Mod Pathol* 2017;30:1655–65. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.98>.
- [80] Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298–306. <https://doi.org/10.1038/nrc3245>.
- [81] Badoual C, Hans S, Rodriguez J, Peyrard S, Klein C, Agueznay NEH, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. *Clin Cancer Res*

2006;12:465–72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1886>.

[82] Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: Causes and consequences. *Biochim Biophys Acta* 2010;1805:105–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.11.002>.

[83] Lerousseau M, Vakalopoulou M, Paragios N, Deutsch É. Sparse convolutional context-aware multiple instance learning for whole slide image classification. *ArXiv:210502726 [Cs]* 2021.

[84] Beck AH, Sangoi AR, Leung S, Marinelli RJ, Nielsen TO, van de Vijver MJ, et al. Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. *Sci Transl Med* 2011;3:108ra113. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002564>.

[85] Lerousseau M, Classe M, Battistella E, Estienne T, Henry T, Leroy A, et al. Weakly supervised pan-cancer segmentation tool. *ArXiv:210504269 [Cs, Eess]* 2021.

[86] Yu K-H, Zhang C, Berry GJ, Altman RB, Ré C, Rubin DL, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun* 2016;7:12474. <https://doi.org/10.1038/ncomms12474>.

[87] Luo X, Zang X, Yang L, Huang J, Liang F, Rodriguez-Canales J, et al. Comprehensive computational pathological image analysis predicts lung cancer prognosis. *J Thorac Oncol* 2017;12:501–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.017>.

[88] Saltz J, Gupta R, Hou L, Kurc T, Singh P, Nguyen V, et al. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images. *Cell Rep* 2018;23:181-193.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.086>.

[89] McGarry SD, Hurrell SL, Iczkowski KA, Hall W, Kaczmarowski AL, Banerjee A, et al. Radiopathomic maps of epithelium and lumen density predict the location of high-grade prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:1179–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.044>.

[90] McGarry SD, Bukowy JD, Iczkowski KA, Lowman AK, Brehler M, Bobholz S, et al. Radiopathomic mapping model generated using annotations from five pathologists reliably distinguishes high-grade prostate cancer. *J Med Imaging (Bellingham)* 2020;7:054501. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.7.5.054501>.

## **Légendes des figures**

Figure 1. Exemple des étapes d'une approche de *machine learning* (adapté de [30], avec la permission d'Elsevier).

Figure 2. Stratégies d'application de l'intelligence artificielle en imagerie.

Données d'entraînement

Normalisation

Réduction de dimension

Extraction de features

X1	X2	X3	...	...	Xn

Apprentissage non supervisé

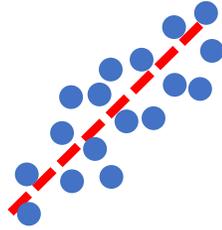
Y1	Y2	Y3

Sélection de features

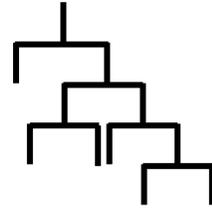
X1	X2	X3	...	...	Xn

X1	X2	X3	...	...	Xn

Apprentissage supervisé



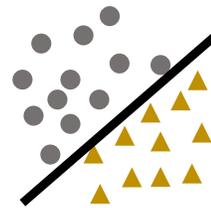
Prédicteurs linéaires  
Régressions linéaires,  
logistiques  
LASSO, Elastic Net



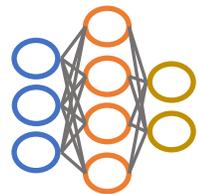
Arbres de décision  
Random Forest, Boosting



Nearest-neighbors



Support  
Vector  
Machine

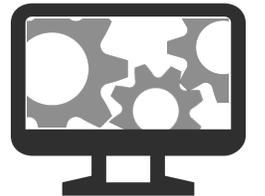
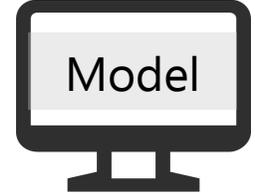


Neural Network

Optimisation des paramètres

Evaluation des performances

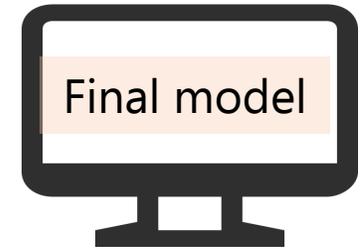
Entraînement



Validation

Optimisation

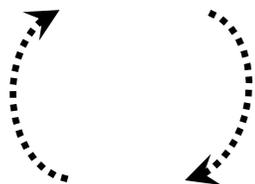
Validation du modèle



Données de test

## Types de données

Imagerie



Cliniques

Biologiques

Genomiques

Anatomo-  
pathologiques

## Types d'imagerie

Diagnostic

- CT / IRM / TEP ...

Autre

- CBCT
- Carte de doses (*dosiomics*)

## Temps

Pré-thérapeutique

Initial et Suivi

- Analyse longitudinale
- Delta-radiomics

## Rationnel

Basé sur les données

- ± Génération d'hypothèses
- ± Boite-noire

Basé sur la biologie

- Radiogénomique
- Microenvironnement
- Hypoxie
- ...

## Volume d'intérêt

Région analysée

- Tumeur
- Région péri-tumorale
- Imagerie entière

Nombre de lésions

- Une seule vs. plusieurs par patient
- Hétérogénéité inter-lésion

Hétérogénéité intra-tumorale

- Echelle du voxel
- Sous-région

## Prédiction

Classification

- Diagnostic, sous-types, mutations ...
- Réponse clinique vs. progression
- Groupes de survie
- Groupes à risque de toxicités

Régression

- Survie
- Quantification (cellulaire, charge mutationnelle...)

Cartes

- Segmentations
- Radiorésistance
- Zone à risque de récurrence