

TABLE RONDE

Omics et Big Data : comment l'Intelligence Artificielle impacte la recherche clinique et les phases précoces en cancérologie ?

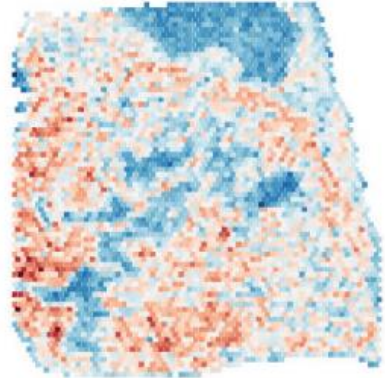
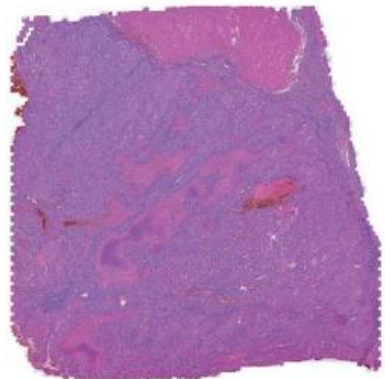
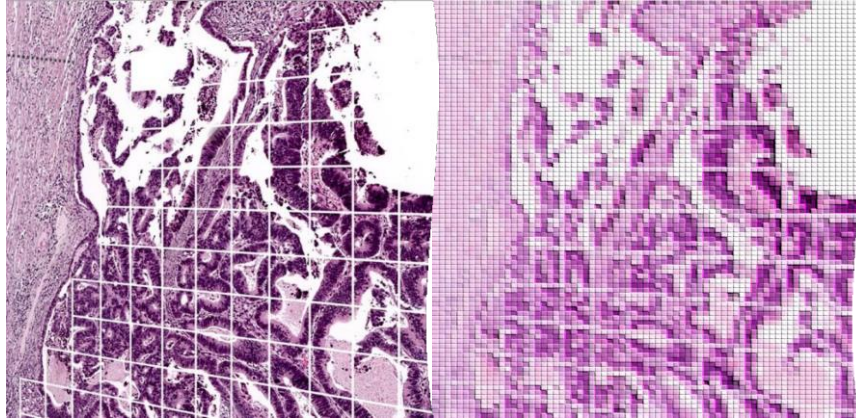
Débat animé par : Marco Fiorini et Christophe Le Tourneau

Avec la participation de : Mohamed Amine Bani,
Lionel Cordesses, Loïc Verlingue, Sarah Watson



RENCONTRE 2023

Phases Précoces
en **Cancérologie**



IA & pathologie numérique / Pathomics

Dr Mohamed Amine BANI

Pathologiste MD Msc

Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

L'ana-path: une spécialité qui évolue

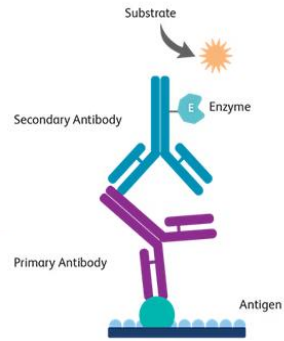
Virchows Arch (2010) 457:3–10
DOI 10.1007/s00428-010-0934-4

INVITED EDITORIAL

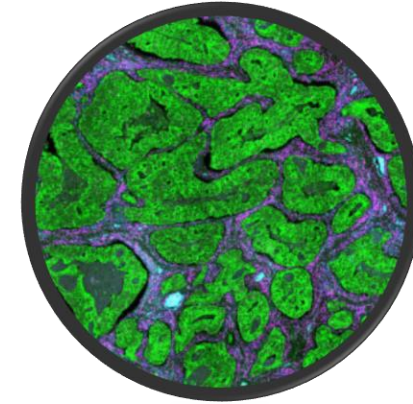
A brief history of pathology



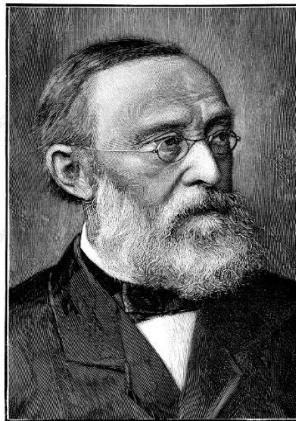
Microscope optique
1595



Immunohistochimie
1970



Biologie spatiale
2020



Rudolph Virchow
(1821-1902)



Pathologie numérique
2000



Transformation de l'anatomie pathologique par l'intelligence artificielle (IA)



IA : Amélioration dans deux domaines d'application

1) Workflow de routine anatomo-clinique

Reproduire une tâche spécifique selon l'état de l'art, pour assister les pathologistes

- ↳ Diagnostic
- ↳ Automatisation de tâches répétitives
- ↳ Avoir des résultats reproductibles

- Diagnostic des lésions (exp. IBEX)
- Recherche de métastases ganglionnaires
- Compte mitotique
- Quantification de biomarqueurs (IHC, TILs, TLS)

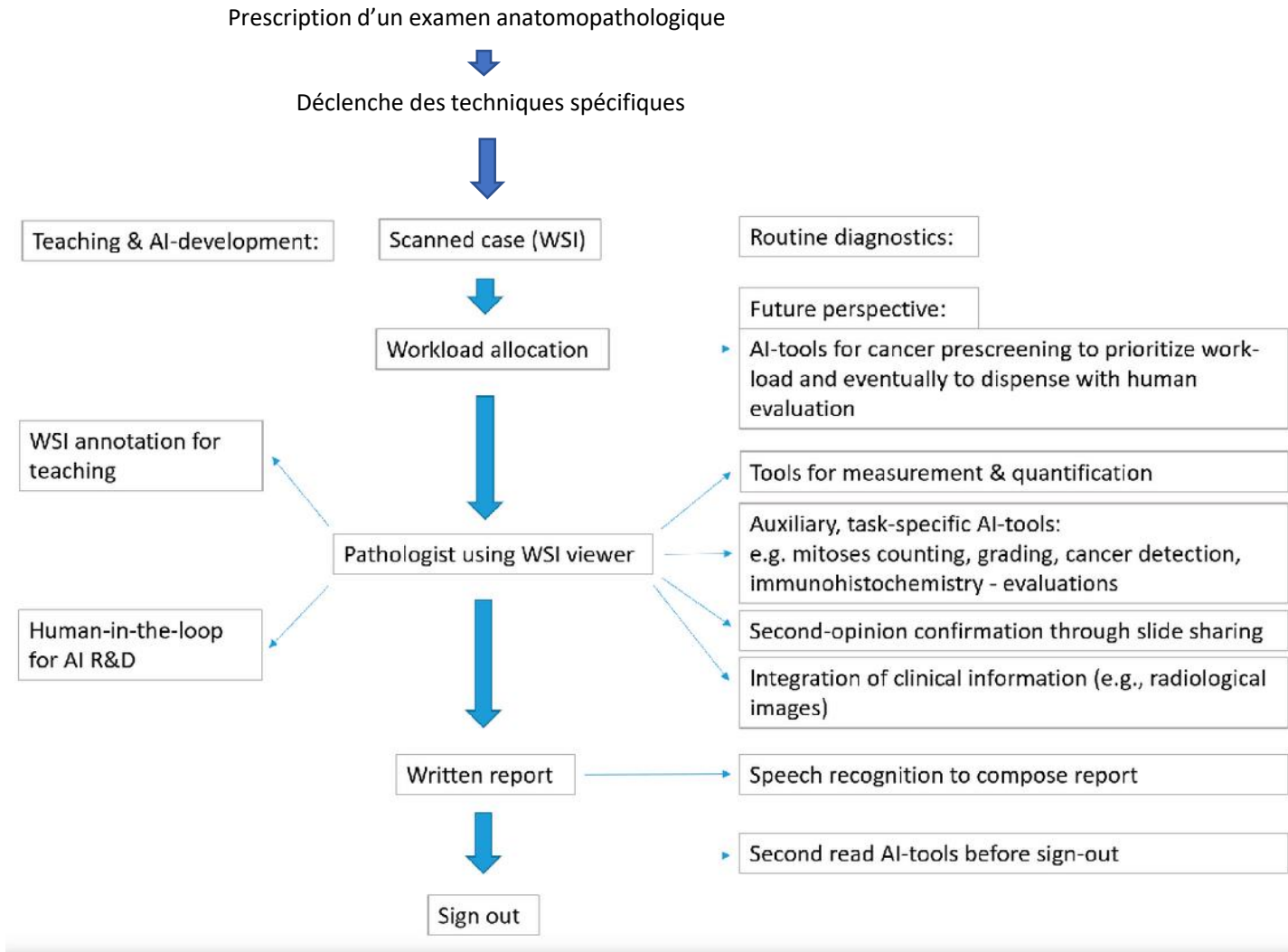
2) Découverte de biomarqueurs pour améliorer la prise en charge des patients

Permettre la détection de biomarqueurs non accessibles à l'observation classique

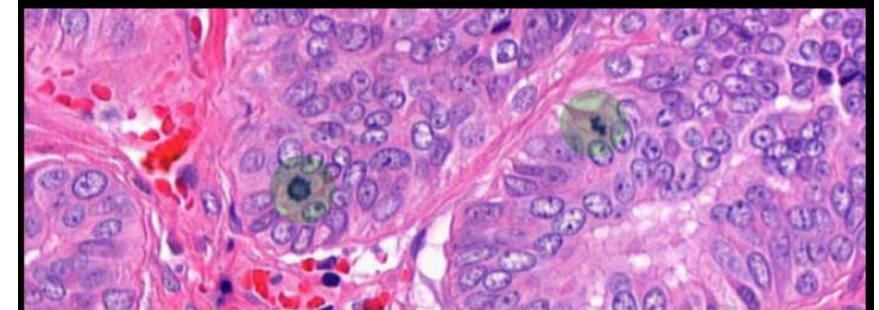
- ↳ Prédiction d'altérations moléculaires
- ↳ Prédiction de réponse aux traitements et du pronostic
- ↳ Développement de nouvelles thérapies

- Applications pronostiques
- Biomarqueurs prédictifs

IA : Intégration dans le Workflow du laboratoire de pathologie

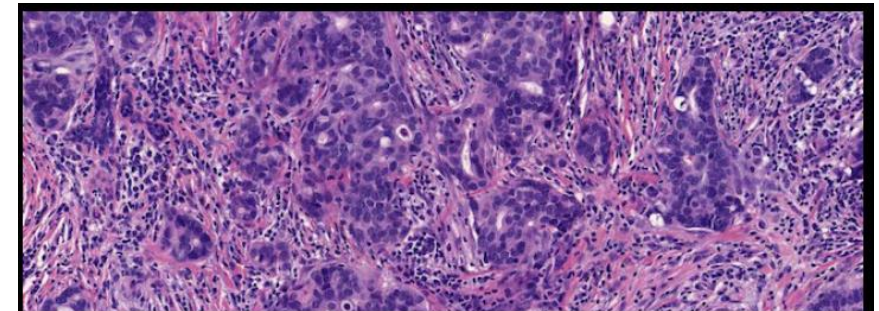


Outils en ligne : ex AIFORA



Mitosis

Mitosis detection and quantification.



Tumor grading

BREAST CANCER

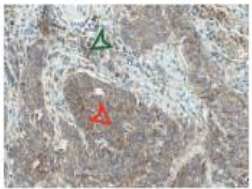
Automated tumor grading in breast cancer biopsies.

IA : Quantification de biomarqueurs immunohistochimiques/Hybridation *in situ*

Outils: Open source / off-the-shelf



A
Chromogenic Monoplex
(PD-L1 IHC)

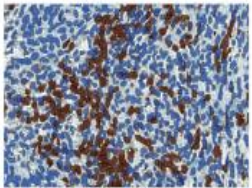


▷ Tumor cells ▷ Immune cells

Visual assessment by pathologist

- % positive cells (semi-quantitative)
- Tumor vs stromal tissue (qualitative)

B
Chromogenic Monoplex
(CD8 IHC)

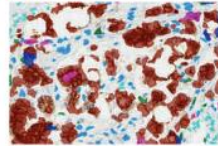


● CD8+ ● Negative

AI-based quantitative image analysis

- % positive cells
- Density (positive cells/mm²)
- Tumor vs stromal tissue

C
Chromogenic Multiplex
(Triplex: FoxP3-GITR-CD8)

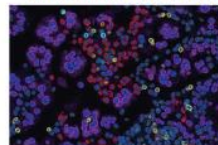


- Unclassified
- FoxP3- GITR+ CD8+
- FoxP3- GITR+ CD8-
- FoxP3+ GITR+ CD8-
- FoxP3+ GITR- CD8+
- FoxP3- GITR- CD8+
- Negative in tumor
- Negative outside tumor

AI-based quantitative image analysis

- % positive cells
- Density (positive cells/mm²)
- Tumor vs stromal tissue
- Co-expression/phenotyping
- Co-localization/proximity

D
Immunofluorescence
Multiplex (6plex: PD-L1/CD8
/CD68/PD1/FoxP3/CK)

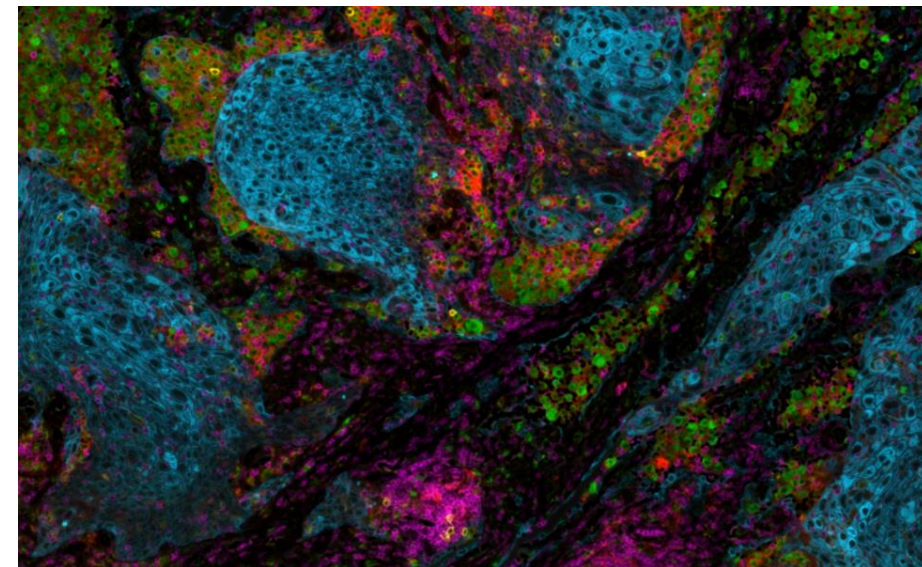
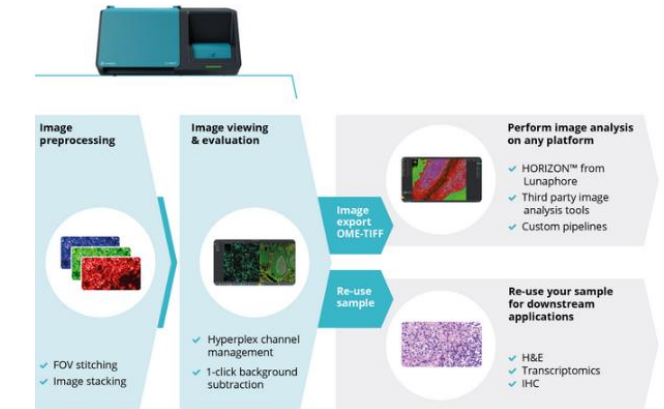


- CK+
- CD8+/PD1+
- CD68+/PD-L1
- CD8+/PD-L1+
- FoxP3+

AI-based quantitative image analysis

- % positive cells
- Density (positive cells/mm²)
- Tumor vs stromal tissue
- Complex phenotyping
- Co-localization/proximity

Nouvelles technologies : High-throughput automated immunofluorescence staining

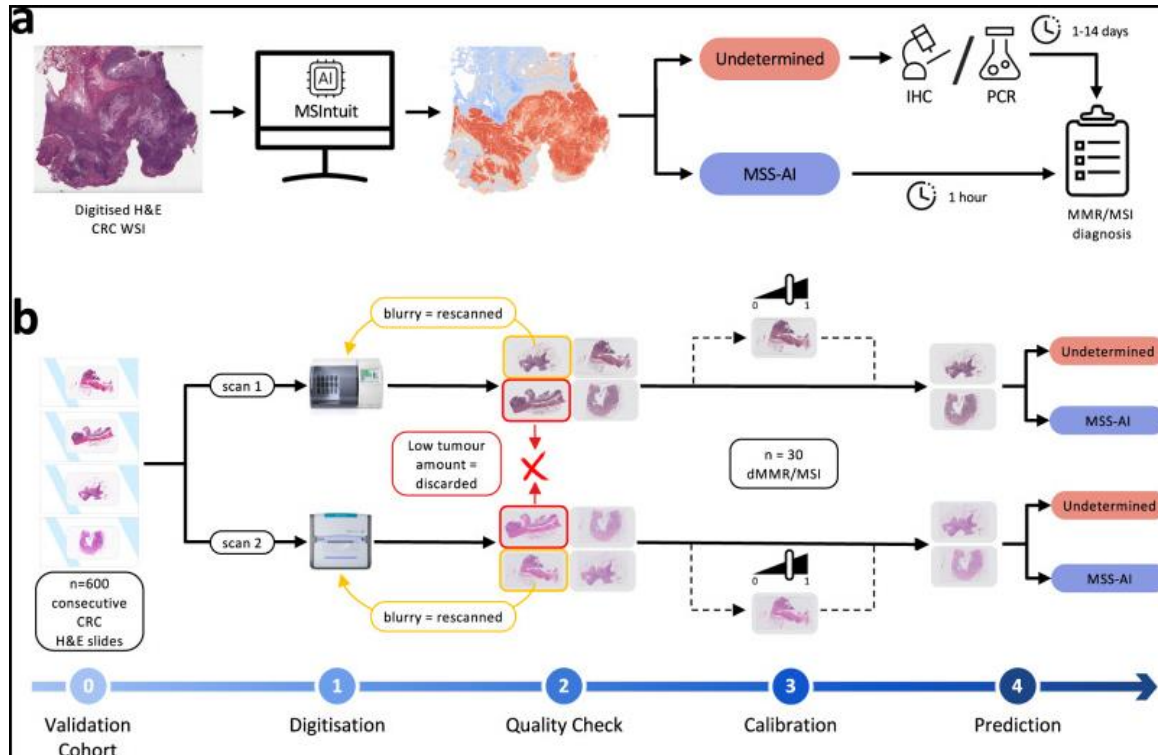


IA : Prédiction d'altérations moléculaires

Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-42453-6>

Validation of MSIntuit as an AI-based pre-screening tool for MSI detection from colorectal cancer histology slides



Interpretable deep learning model to predict the molecular classification of endometrial cancer from haematoxylin and eosin-stained whole-slide images: a combined analysis of the PORTEC randomised trials and clinical cohorts

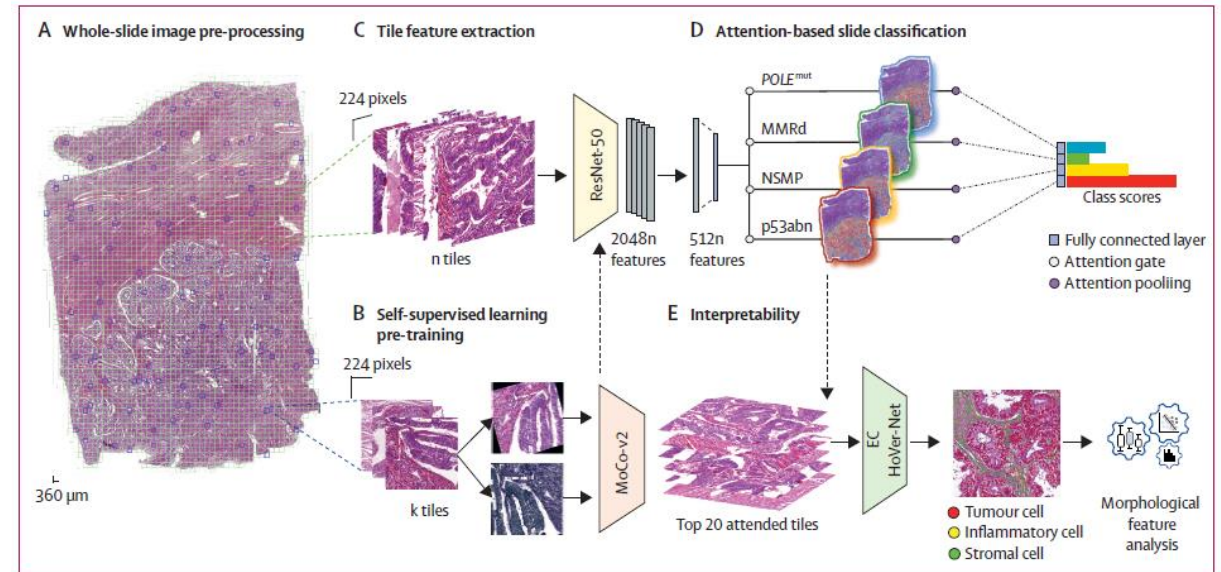


Figure 1: im4MEC deep learning pipeline

IA : Identification de marqueurs théranostiques

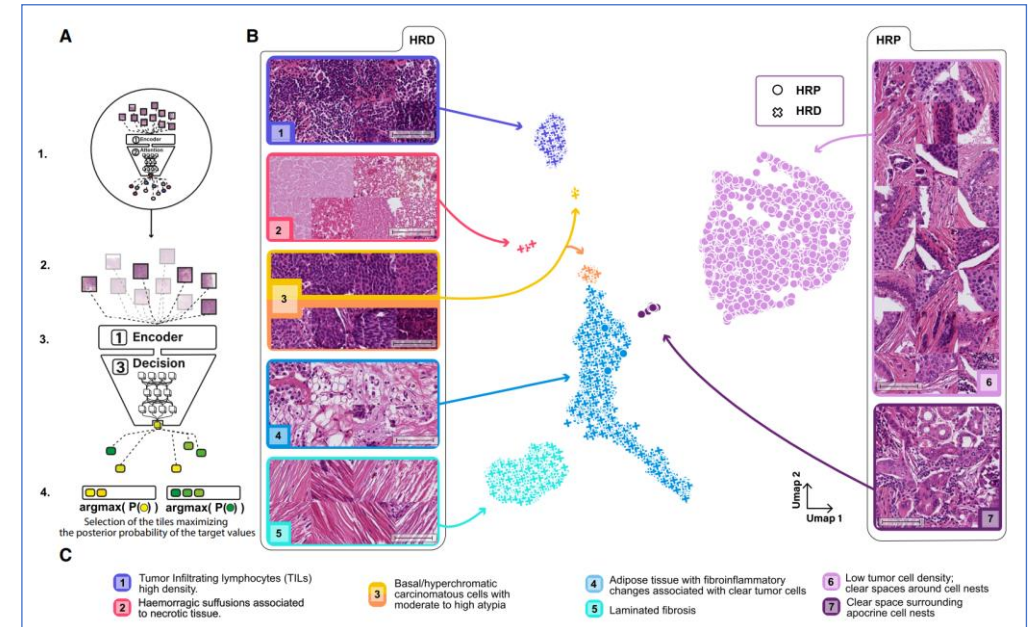
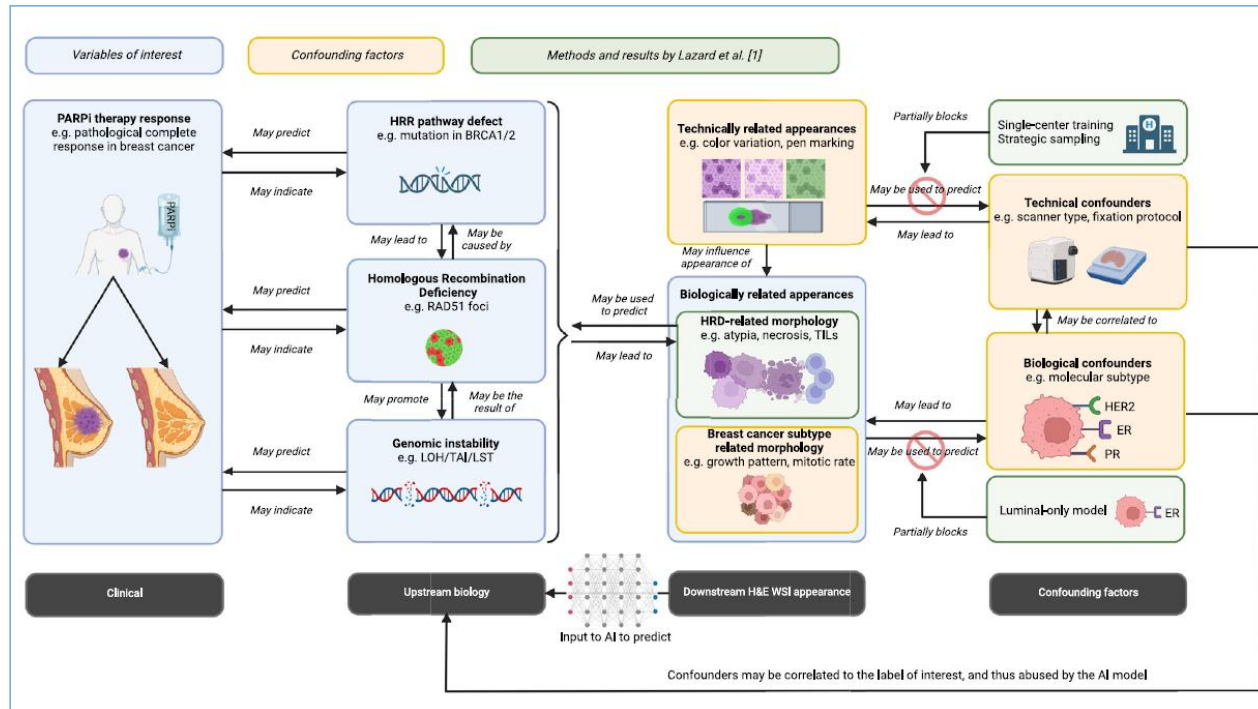
Cell Reports Medicine

CellPress
OPEN ACCESS

Article

Deep learning identifies morphological patterns of homologous recombination deficiency in luminal breast cancers from whole slide images

Tristan Lazard,^{1,2,3,13} Guillaume Bataillon,^{2,3,4,11,13} Peter Naylor,^{1,2,3,12} Tatiana Popova,⁵ François-Clément Bidard,^{6,7} Dominique Stoppa-Lyonnet,^{5,8} Marc-Henri Stern,^{4,5} Etienne Decencière,⁹ Thomas Walter,^{1,2,3,13,*} and Anne Vincent-Salomon^{4,10,13,14,*}



Patterns morphologiques des cancers HRD

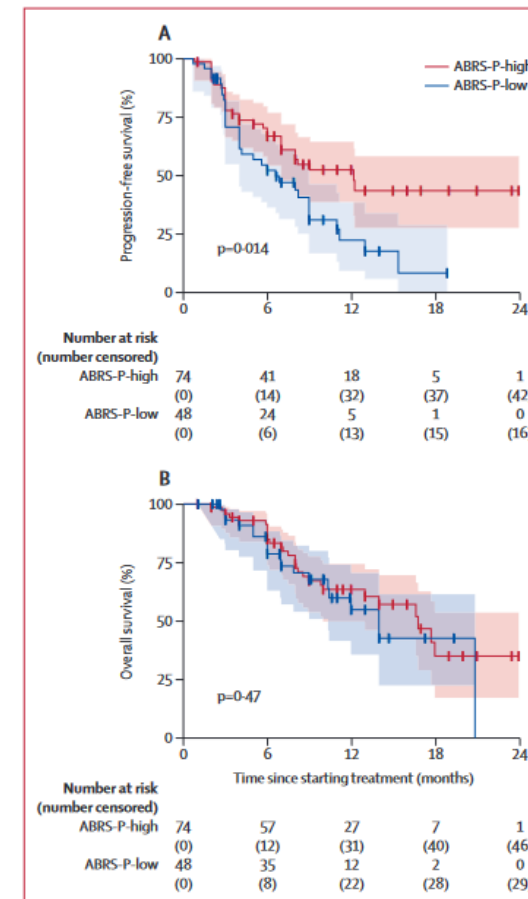
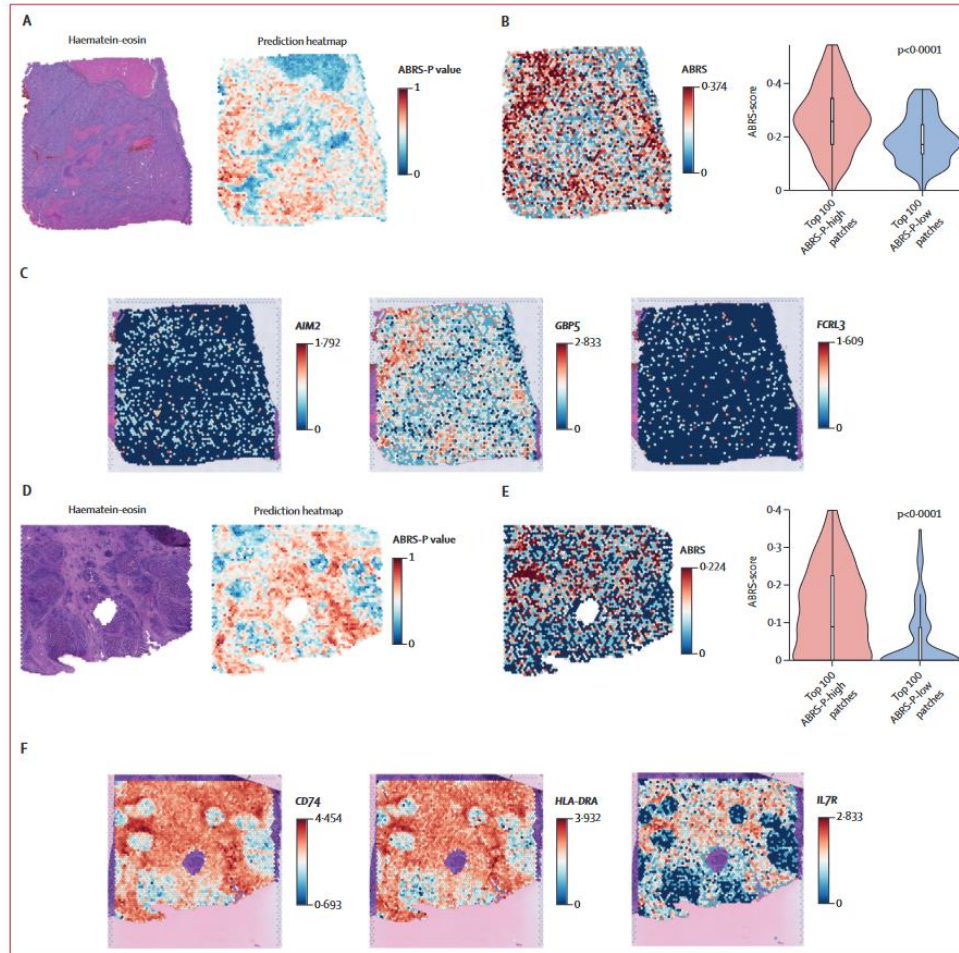
- Densité augmenté en TILs
- Suffusions hémorragiques
- Cellules basales avec atypies modérées à sévères
- Clarifications cellulaires
- Fibrose lamellaire

Patterns morphologiques des cancers HRP

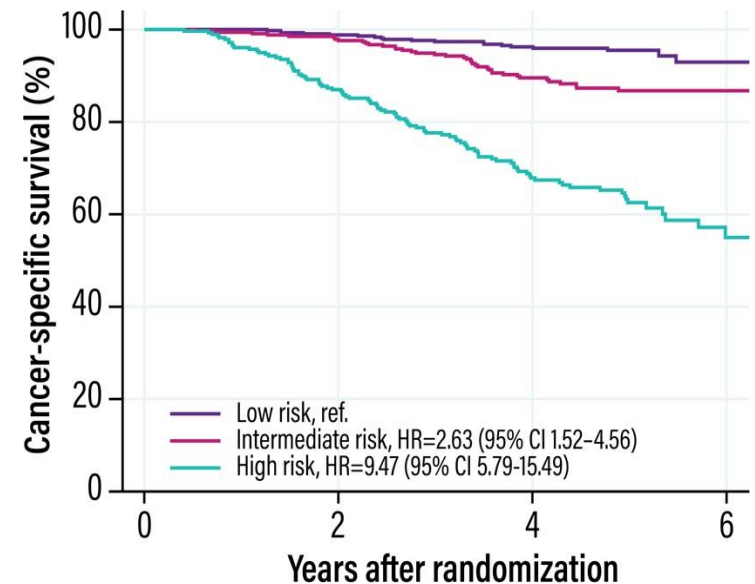
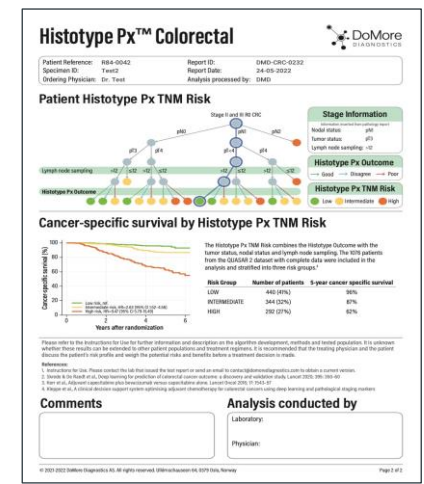
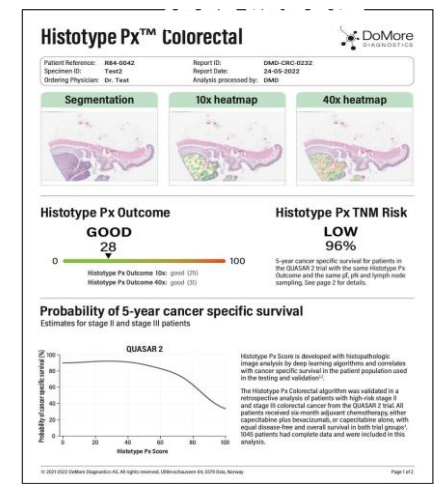
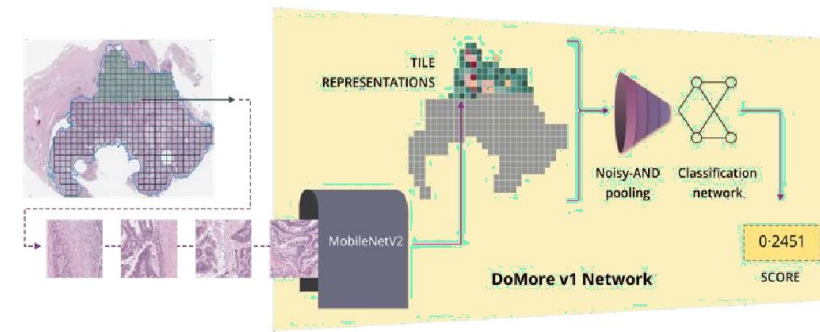
- Densité cellulaire faible
- Artéfacts de rétraction
- Morphologie apocrine / lobulaire

IA : Identification de marqueurs thérapeutiques

Artificial intelligence-based pathology as a biomarker of sensitivity to atezolizumab–bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective study



IA : Prognostification



5-year survival	Patient distribution
96%	41%
87%	32%
62%	27%

IA : applications en pathologie numérique CE-IVD

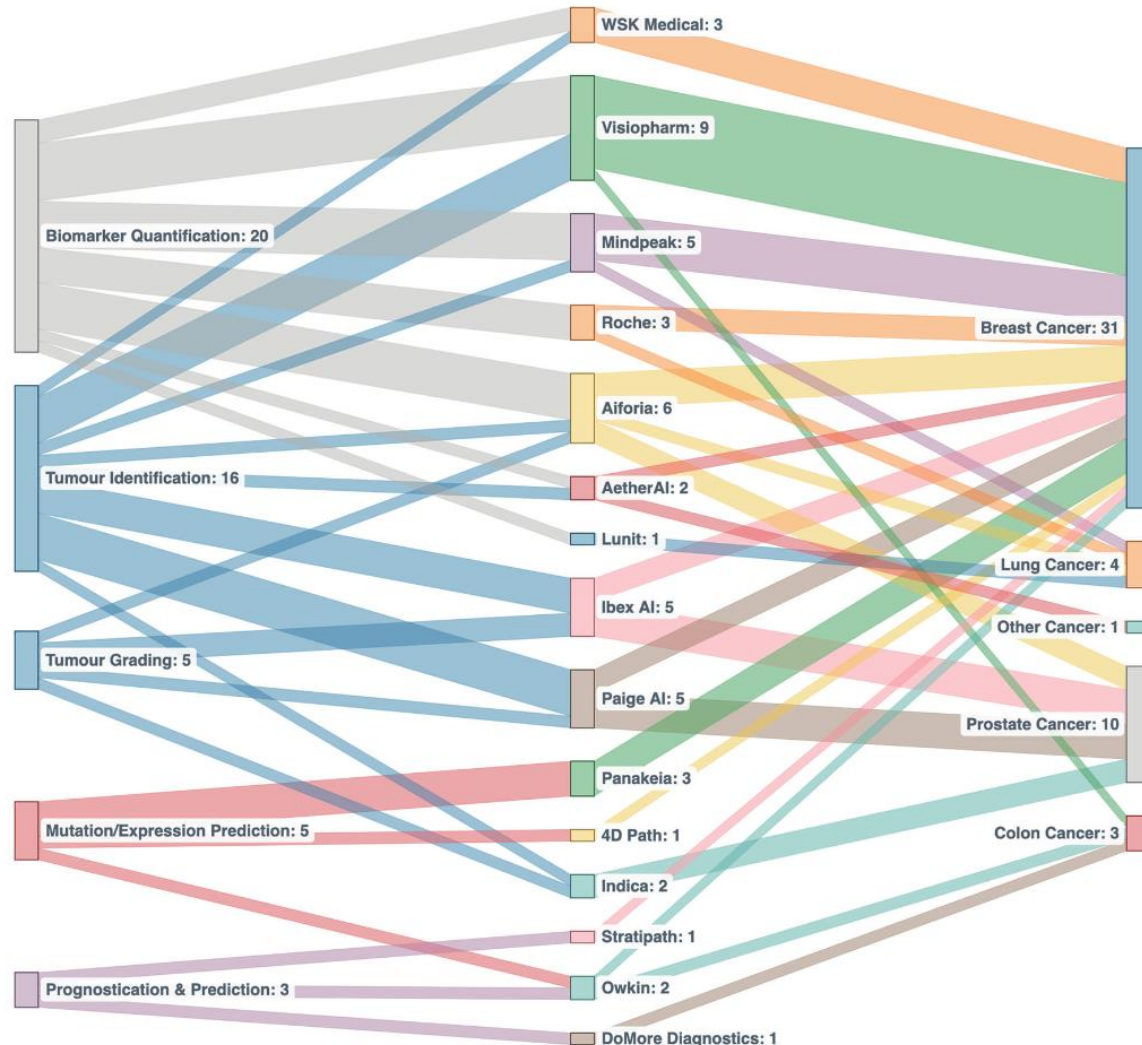
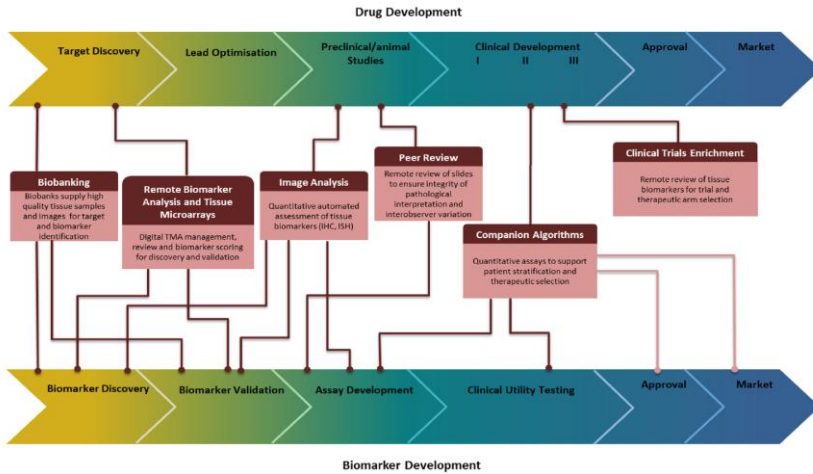


Fig. 3 Overview of currently-approved CE-IVD products with manufacturer, task and indication (last checked on 09/2023). It is notable that the majority of approved applications are for tumour identification and biomarker quantification in prostate and breast cancer. In addition to the high rates of prevalence of these cancers, the tasks of tumour identification and biomarker quantification are time-consuming and difficult, and AI can improve efficiency and consistency of these in the clinic.

Pathologie numérique et essais cliniques



Facilite les essais multicentriques (lames virtuelles, transfert de data...)

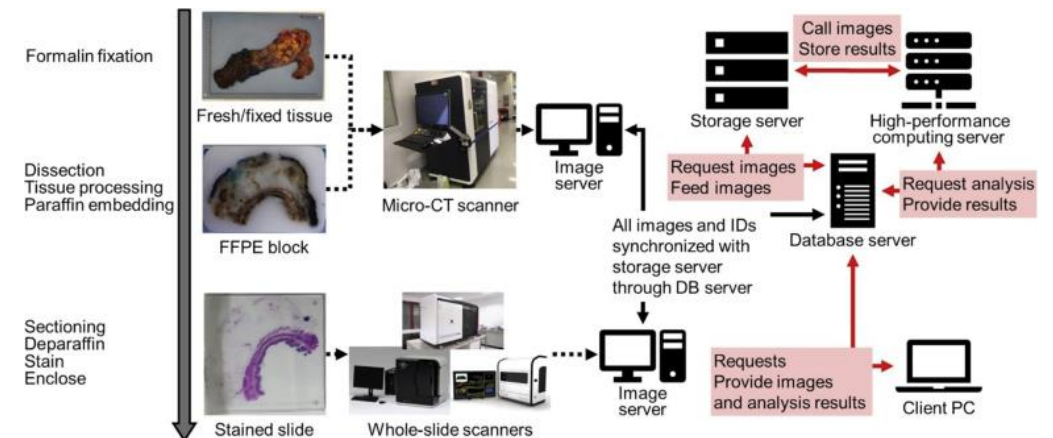
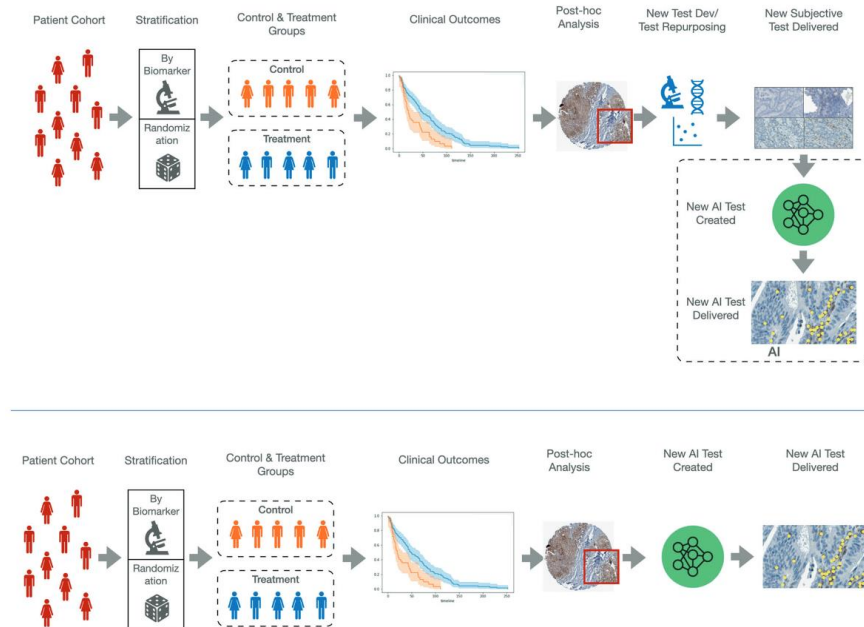
Identification et quantification automatisée de marqueurs

Résultats plus standardisés et reproductibles

Accélère les études et permet une analyse plus large

Whole block image

Reconstruction 3D du tissu dans les blocs FFPE et prédiction du nombre de lames qui peuvent être réalisées



Avantages et limites

	Avantages	limites
Utilisation des données	Les images numériques et les données associées peuvent être mises disponibles via les dossiers médicaux électroniques	Résultats dépendent de la qualité et la quantité des données utilisées pour entraîner l'algorithme Les données peuvent être difficiles à extraire et à interpréter Algorithmes peuvent être lents à configurer et à exécuter
Utilité clinique	Visualisation instantanée des lames avec haute résolution (telepathologie) Capacité à utiliser des algorithmes automatisés pour faciliter le diagnostic et l'évaluation du pronostic réduisant les erreurs et les biais	Accès limité à de larges cohortes bien annotées Règlementation variable d'un pays à un autre
Efficacité	Stockage des lames associées aux données cliniques Visualisation de multiples lames en même temps avec possibilité de calage de plusieurs images	Résultats dépendent de la qualité du pré-analytique
Cout	Meilleure gestion du flux de travail du pathologiste	Cout des équipements, logiciels et espaces de stockage Remboursement encore inconnu

IA-ttention!

Physics > Medical Physics

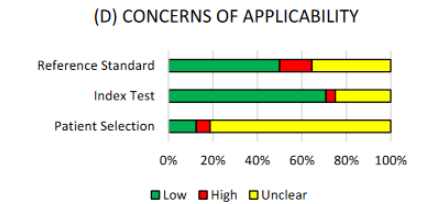
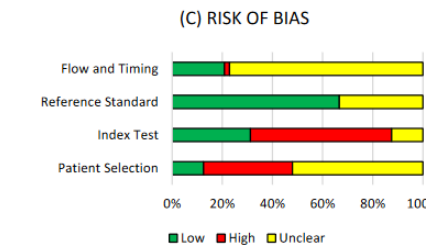
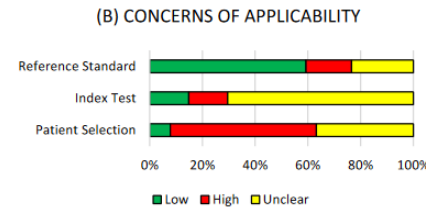
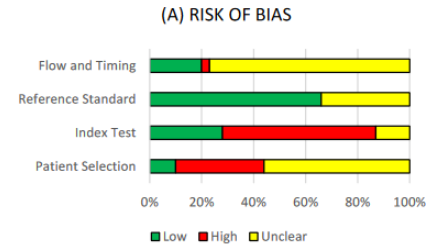
[Submitted on 13 Jun 2023 (v1), last revised 19 Jun 2023 (this version, v2)]

Artificial intelligence in digital pathology: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis

Clare McGenity, Emily L Clarke, Charlotte Jennings, Gillian Matthews, Caroline Cartlidge, Henschel Freduah-Agyemang, Deborah D Stocken, Darren Treanor

S4 – Individual paper scores for QUADAS-2 assessment

First author	Publication year	Risk of Bias				Concerns of Applicability		
		Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Aatresh ¹⁰	2021	3	2	3	3	3	3	3
Abdeltavab ¹¹	2021	1	2	1	3	3	1	1
Adhi ¹²	2016	3	3	3	3	3	3	3
Alheejawi ¹³	2021	3	3	3	3	3	3	3
Ashraf ¹⁴	2022	2	1	3	3	3	1	3
Ba ¹⁵	2017	3	1	1	3	3	1	1
Ben Taleb ¹⁶	2021	3	3	3	3	3	3	3
Cengiz ¹⁷	2021	3	1	1	3	3	3	3
Chen ¹⁸	2020	3	1	1	3	3	1	1
Chen ¹⁹	2022	3	2	3	3	3	3	3
Cho ²⁰	2016	2	3	1	3	3	3	3
Choudhary ²¹	2021	2	2	1	3	3	3	3
Coudray ²²	2018	3	1	1	3	3	1	1
Cruz-Roa ²³	2016	3	1	1	3	3	3	3
Cruz-Roa ²⁴	2017	3	1	1	3	3	1	1
da Silva ²⁵	2021	1	1	1	1	1	1	1
De Logu ²⁶	2020	3	2	1	3	3	3	3
Dehghani ²⁷	2021	3	1	3	3	3	3	3
del Amor ²⁸	2021	3	2	1	3	3	3	3
DIPalma ²⁹	2021	3	2	3	3	3	3	3
Duran-Lopez ³⁰	2021	3	2	3	3	3	3	3
Eftekhari ³¹	2019	2	1	1	3	3	3	3
Feng ³²	2021	2	2	3	3	3	3	3
Fenstermaker ³³	2020	2	2	3	3	3	3	3
Fu ³⁴	2021	3	1	1	3	3	3	3
Hameed ³⁵	2020	3	1	3	3	3	1	1
Han ³⁶	2020a	3	2	1	3	3	3	3
Han ³⁷	2020b	3	2	1	3	3	1	1
Hidayati ³⁸	2021	3	2	3	3	3	3	3
Hekler ³⁹	2019	1	1	1	1	1	1	1
Hohn ⁴⁰	2021	3	2	1	3	3	3	3
Huang ⁴¹	2021	1	2	1	3	3	1	1
Izuka ⁴²	2020	3	1	1	3	3	3	3
Jain ⁴³	2020	2	3	3	3	3	3	3
Johny ⁴⁴	2021	2	2	3	3	3	1	1
Kanavath ⁴⁵	2020	3	1	1	3	3	1	1
Kanavath ⁴⁶	2021	3	2	1	3	3	3	3
Khatib ⁴⁷	2022	3	2	1	3	3	3	3
Kiani ⁴⁸	2020	1	1	1	1	1	1	1
Kimeswenger ⁴⁹	2020	3	1	1	3	3	1	1
Li ⁵⁰	2021	3	2	1	3	3	3	3
Li ⁵¹	2016	3	2	3	3	3	3	3
Li ⁵²	2020	3	2	1	3	3	1	1
Li ⁵³	2019	2	2	3	3	3	3	3
Liljes ⁵⁴	2016	3	2	1	3	3	1	1
Ma ⁵⁵	2020	3	2	1	3	3	3	3
Menon ⁵⁶	2022	2	2	3	3	3	3	3
Mishra ⁵⁷	2017	3	3	1	3	3	3	3
Miyoshi ⁵⁸	2020	3	1	1	3	3	3	3
Mohman ⁵⁹	2020	3	2	1	3	3	3	3
Naito ⁶⁰	2021	3	1	1	3	3	1	1
Nasir-Moran ⁶¹	2021	2	1	1	3	3	1	1
Noordkirk ⁶²	2020	3	2	3	3	3	3	3
Rasmussen ⁶³	2020	1	1	1	3	3	1	1
Roy ⁶⁴	2021	2	2	3	3	3	3	3
Sabot ⁶⁵	2020	2	3	1	3	3	3	3
Sadeq ⁶⁶	2016	3	2	3	3	3	3	3
Sali ⁶⁷	2020	3	2	3	3	3	1	1
Schau ⁶⁸	2020	3	2	1	3	3	1	1
Schilling ⁶⁹	2018	3	2	3	3	3	1	1
Schrammen ⁷⁰	2022	3	3	3	3	3	3	3
Shin ⁷¹	2020	2	3	1	3	3	1	1
Song ⁷²	2013	3	2	3	3	3	3	3
Song ⁷³	2020a	3	1	3	3	3	1	1
Song ⁷⁴	2020b	1	1	1	1	1	1	1
Steinbus ⁷⁵	2020	3	2	1	3	3	1	1
Steiner ⁷⁶	2018	3	1	1	3	3	1	1
Sun ⁷⁷	2020	3	2	1	3	3	3	3
Sviderska-Chadaj ⁷⁸	2020	3	1	1	3	3	3	3
Syed ⁷⁹	2021	3	3	1	3	3	1	1
Syrykh ⁸⁰	2020	3	2	1	3	3	1	1
Tabibu ⁸¹	2019	2	2	3	3	3	1	1



VIEWPOINT Clinical Trials and Digital Pathology—Toward Quantitative Therapeutic Immunohistochemistry and Tissue Hybridization

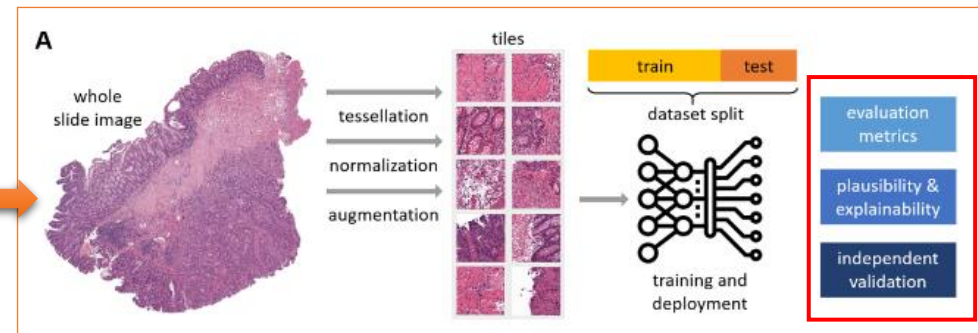
Nevertheless, there is a fundamental reason for hesitance that is usually overlooked but is at the core of clinical trial design. Applying digital pathology to biomarker quantitation in clinical trials is usually an afterthought. Either at the level of patient stratification or at the discovery phase using clinical trial material, the generation of a new tissue hybridization test follows a semiquantitative approach model, aiming for a scoring system that can be reproduced (with all the shortcomings described before) by a practicing pathologist. The subsequent digital pathologic solution is usually an analytical validation, taking the pathologist's subjective opinion as the ground truth (ie, "gold standard"). This approach can inadvertently result in the perpetuation of a test that is clinically useful and meaningful but may also carry intrinsic imperfections in clinical delivery.

- limites**
- Résultats dépendent de la qualité et la quantité des données utilisées pour entraîner l'algorithme
 - Les données peuvent être difficiles à extraire et à interpréter
 - Algorithmes peuvent être lents à configurer et à exécuter
 - Accès limité à de larges cohortes bien annotées
 - Règlementation variable d'un pays à un autre
 - Résultats dépendent de la qualité du pré-analytique
 - Cout des équipements, logiciels et espaces de stockage
 - Remboursement encore inconnu

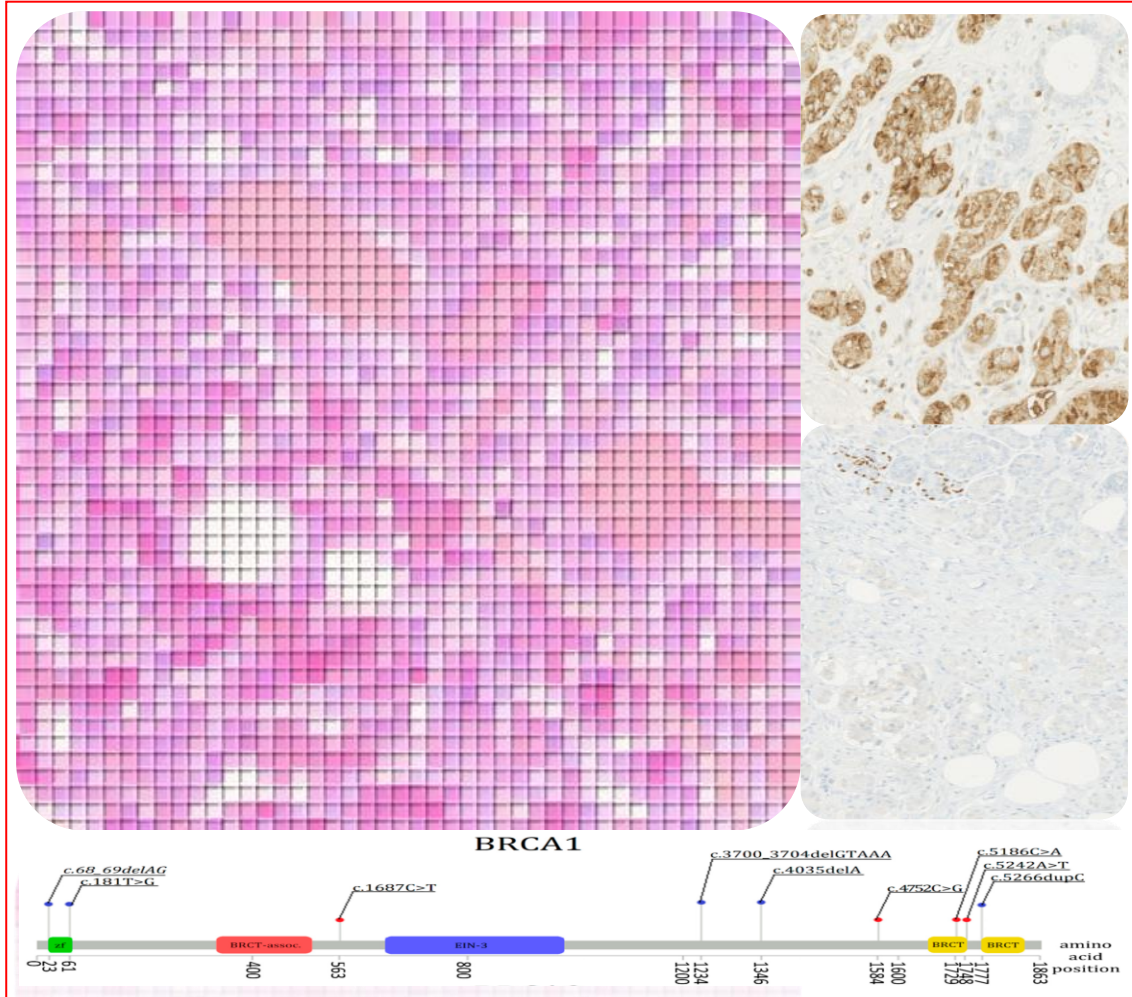
Take home messages

- ❖ Un domaine de recherche étonnamment actif!
- ❖ Outils de présélection à faible coût, susceptible d'accroître l'accès à des soins innovants
- ❖ Outil complémentaire qui fournit des informations supplémentaires utiles pour la prise en charge des patients
- ❖ Ne remplace pas encore l'analyse moléculaire, à moins d'une validation dans des essais cliniques dédiés !
- ❖ L'IA appliquée à la pathologie numérique va probablement changer notre façon d'utiliser les outils moléculaires
- ❖ Les modèles d'IA combinés, comprenant l'histologie WSI, l'analyse moléculaire et les données cliniques, pourraient être notre avenir !

Quality of dataset
and annotations is
critical to avoid biases



Cifci D et al. J pathol 2022



Thanks!