Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455121004227
Manuscript_b5d6d1619356651b22b9f624bbb9a888

Intelligence artificielle et imagerie médicale

Artificial intelligence and medical imaging

Titre court : IA et imagerie médicale

Roger Sun[1]*, Eric Deutsch[1], Laure Fournier[2]

[1]INSERM U1030, Département de Radiothérapie, Gustave Roussy, université Paris-Saclay, F-94805, Villejuif, France

[2]Département de radiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

*** Correspondant :** Roger Sun
Gustave Roussy Cancer Campus, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif
Courriel : roger.sun@gustaveroussy.fr

Remerciements :

Roger Sun a reçu le soutien de la Fondation ARC ainsi que de l'INSERM et de la Fondation Bettencourt Schueller. Eric 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.

Conflits d'intérêts : aucun

© 2021 published by Elsevier. This manuscript is made available under the Elsevier user license
https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/

Résumé

L'utilisation de méthodes d'intelligence artificielle (IA) pour la reconnaissance d'images est une des branches les plus développées du domaine et ces technologies sont maintenant utilisées de façon courante dans notre quotidien. Dans le domaine de l'imagerie médicale, les approches basées sur l'intelligence artificielle sont particulièrement prometteuses, avec de nombreuses applications et un engouement important dans le domaine de la recherche de nouveaux biomarqueurs. Nous présenterons ici les méthodes générales utilisées dans ces approches ainsi que les domaines d'applications potentielles.

Mots-clés en français : Radiomique, intelligence artificielle, oncologie, imagerie médicale.

Abstract

The use of artificial intelligence methods for image recognition is one of the most developed branches of the AI field and these technologies are now commonly used in our daily lives. In the field of medical imaging, approaches based on artificial intelligence are particularly promising, with numerous applications and a strong interest in the search for new biomarkers. Here we will present the general methods used in these approaches as well as the potential areas of application.

Keywords: Radiomics, artificial intelligence, oncology, medical imaging

Introduction

L'analyse d'image par intelligence artificielle (IA) s'est particulièrement développée à partir des années 90 avec l'introduction d'algorithmes d'apprentissage profond (*deep learning*) basés sur les réseaux de neurones, et l'augmentation de puissance de calcul des ordinateurs [1, 2]. Ainsi, ces méthodes, particulièrement puissantes pour la détection des objets, ont rendu possibles des avancées technologiques comme les voitures autonomes [3]. Dans le domaine médical, les applications cliniques de ces approches d'intelligence artificielle sur les différentes modalités d'imagerie sont particulièrement nombreuses, et sont intéressantes pour les tâches de détection, de reconstruction d'images et de développement de

biomarqueurs d'imagerie pour l'aide au diagnostic, l'évaluation pronostique ou la prédiction de réponse aux traitements [4–6]. Le terme de « radiomics » a été introduit par Gillies *et al.* en 2010 [7] pour définir le processus de traduction informatique de l'imagerie médicale en données quantitatives de hautes dimensions (à l'instar des autres « omics ») pour le développement de biomarqueurs d'imagerie et constitue un des domaines de l'imagerie qui utilise les techniques d'intelligence artificielle. Bien que de nombreux travaux soient encore au stade de la recherche, beaucoup sont extrêmement prometteurs.

Nous présenterons dans un premier temps les grands principes de ces méthodes d'intelligence artificielle pour l'imagerie médicale, puis quelques exemples d'applications en oncologie.

Entraînement des algorithmes d'intelligence artificielle en imagerie : quelques notions

Quelle que soit la tâche à effectuer (détection ou prédiction par exemple), l'entraînement d'un algorithme d'intelligence artificielle comporte classiquement plusieurs étapes : acquisition et définition des volumes d'intérêts (VOI) à analyser, définition de la « vérité du terrain » (*ground truth*), extraction de l'information, apprentissage et évaluation de la validité du modèle (Figure 1).

Le choix de la méthode d'extraction des données pour la traduction informatique de l'image peut être fait à l'aide de logiciels comme Pyradiomics [8] ou LIFEx [9] qui permettent de calculer des index radiomiques « classiques » (index d'histogramme, index de formes et matrices de texture en particulier, défini *a priori*) ; ou bien par *deep learning* qui, lui, permet de « découvrir » l'information pertinente directement à partir de l'image brute (« *deep features* ») via des réseaux de neurones (de type convolutif le plus souvent (CNN)) [10].

Alors que les index radiomiques classiques sont surtout utilisés pour les tâches de prédiction (développement de biomarqueurs), les réseaux de neurones peuvent être utilisés à la fois pour les tâches de prédiction et pour les tâches de détection/segmentation et reconstruction d'images. Cette extraction de données peut être réalisée dans un volume d'intérêt à analyser (par exemple, une lésion tumorale), ou sur toute l'image (en particulier lors d'utilisation de technique de *deep learning*).

Une fois l'information quantitative extraite de l'image, vient l'étape de *machine learning* à proprement parler, qui a pour objectif d'entraîner un modèle pour une tâche particulière (figure 2). Quelques écueils

possibles à cette étape sont importants à connaître pour le clinicien. La « malédiction de la dimension » en rapport avec le très grand nombre de variables extraites (plusieurs centaines de milliers dans le cas du *deep learning*) et un faible nombre relatif de patients, peut conduire entre autres au risque de surentraîner les modèles, avec une mauvaise généralisabilité. Ainsi, une validation des algorithmes dans des jeux de données indépendants est indispensable pour s'assurer de la validité externe d'un algorithme. Classiquement, trois jeux de données distincts sont utilisés dans les approches de *machine learning* : un jeu d'entraînement (*training set*), un jeu de validation pour optimiser l'algorithme (*validation set*) et un jeu de test indépendant pour la validation finale et l'évaluation de la généralisabilité de l'algorithme (*test set*).

Par ailleurs, les différents paramètres d'acquisition et de reconstruction de l'imagerie, scanner, IRM, ou TEP, influencent directement l'image et peuvent entraîner des différences dans le signal de l'image qui peuvent interférer ou devenir des facteurs de confusion par rapport à l'analyse attendue. Cela peut en particulier impacter les performances des algorithmes dans le cas de cohortes hétérogènes. Ainsi des étapes de prétraitement et de normalisation de l'image peuvent être effectuées afin de rendre comparables les imageries de différents patients avec différents protocoles d'acquisition [11, 12].

Toutes ces étapes influent sur la qualité de l'apprentissage et nécessitent d'être rigoureusement conduites afin d'éviter les potentiels biais statistiques [13, 14]. Dans le cadre du développement de biomarqueurs d'imagerie en particulier, de plus en plus d'initiatives et de recommandations sont émises afin de s'assurer de la qualité et de la validité méthodologique de ces études radiomiques. On peut citer par exemple un score de qualité (*Radiomic Quality Score*) qui permet, à l'aide d'une *check-list* en seize points, d'évaluer les divers aspects techniques et statistiques, et la validité clinique de la méthode d'analyse radiomique [15] ; cela débouche sur l'homogénéisation des pratiques et la standardisation des index radiomiques, permettant d'augmenter la reproductibilité et la comparabilité des logiciels et des études [16].

Pour les algorithmes de *deep learning*, des recommandations concernant la bonne conduite de ces études en imagerie ont été récemment publiées [17].

Applications cliniques

La radiomique pour l'aide au diagnostic et la découverte de biomarqueurs en imagerie

De nombreuses études ont montré une efficacité des approches radiomique et *deep*-radiomique dans des tâches de classification diagnostique, pronostique ou pré-thérapeutique. Elles présentent l'avantage d'être non invasives, répétables dans le temps et de pouvoir évaluer un patient dans sa totalité, contrairement aux biopsies [18, 19].

Par exemple, dans le cadre du dépistage du cancer du poumon, Ardila et al. [20] ont proposé un algorithme de *deep learning* qui utilise les scans disponibles d'un patient (actuels et antérieurs) pour prédire le risque de cancer du poumon. Le modèle avait une excellente performance (AUC de 94,4 %) sur 6 716 patients inclus dans des essais nationaux de dépistage ; il a été validé sur 1 139 cas indépendants avec les mêmes résultats. De façon intéressante, en l'absence de l'imagerie précédente, le modèle était plus performant que l'analyse par le radiologue, permettant une réduction absolue de 11 % des faux positifs, et de 5 % des faux négatifs.

Dans le domaine des biomarqueurs, plusieurs études ont montré des relations de l'imagerie avec le micro-environnement tumoral [21, 22]. Ainsi, une approche radiomique a montré par exemple la possibilité de l'évaluation de lymphocytes intra-tumoraux avec une association à la réponse clinique aux anti-PD-1/PD-L1 [21]. Cette signature radiomique a également été évaluée dans deux autres études associant radiothérapie et immunothérapie avec des résultats intéressants [23, 24]. En effet, l'analyse de plusieurs lésions par patient a permis de montrer que les tumeurs estimées par la radiomique comme étant richement infiltrées en lymphocytes répondaient mieux aux traitements, qu'elles aient été irradiées ou non [23, 24]. D'autre part, il semblait que le niveau d'infiltration tumorale de la maladie globale pour un patient donné, évalué par les lésions tumorales qui présentaient le score radiomique le plus faible ou par le degré d'hétérogénéité entre les lésions, était un bon indicateur de son évolution clinique générale [24]. Ces études présentent ainsi des pistes pour l'évaluation de l'hétérogénéité tumorale par radiomique, avec des aides potentielles pour le traitement local sélectif de certaines lésions par exemple.

Segmentation automatique et reconstruction d'images

Le *deep learning* et les réseaux de neurones ont montré une efficacité particulièrement importante dans les tâches de détection des objets. Ainsi plusieurs études ont montré la possibilité de générer de façon automatique une segmentation anatomique des organes sur différentes modalités d'imagerie [25, 26].

Cela est particulièrement intéressant en radiothérapie où la définition précise des organes sains à protéger et des volumes à traiter sont importants pour l'optimisation des plans de traitement. Ainsi, plusieurs travaux ont montré un gain de temps important grâce à leur utilisation en clinique [27, 28].

Les réseaux de neurones permettent également de reconstruire des images à partir d'autres images. Des techniques de réduction de bruit par *deep learning* permettent maintenant d'acquérir des images de faible qualité et de reconstruire des images de haute qualité. Ces algorithmes sont déjà mis en place dans les scanners et IRM les plus récents, permettant d'acquérir des images avec une faible dose de rayons X et en injectant moins d'agents de contraste. En IRM, ces techniques permettent d'accélérer les acquisitions, ce qui est particulièrement intéressant chez les enfants et les patients douloureux [29].

Des approches de *deep learning* permettent également la réduction des artéfacts métalliques visibles sur les scanners [30, 31] ou la génération d'images synthétiques de scanner (« pseudo-CT ») à partir d'imagerie IRM [32]. Cette dernière est également intéressante en radiothérapie car elle permettrait en théorie de s'affranchir de la réalisation d'un scanner jusque-là obligatoire pour le calcul dosimétrique. Une autre application clinique potentielle de ces approches de *deep learning* est leur utilisation dans les tâches de déformation d'images pour le recalage élastique de façon à permettre la fusion de différentes modalités d'imagerie ou la prise en compte de la mobilité des organes en radiothérapie, ou permettre également l'évaluation des modifications spatiales au cours du temps dans le suivi des patients [32, 33].

Conclusion

L'intelligence artificielle appliquée à l'imagerie médicale offre un large champ d'applications cliniques, bénéficiant de la masse importante de données d'imagerie réalisées pour le diagnostic et le suivi des patients. Bien que certains outils puissent être déjà utilisés en routine, comme pour la segmentation automatique d'organes par exemple, de nombreux efforts restent à faire dans le cadre des biomarqueurs d'imagerie. La standardisation des pratiques et des protocoles d'acquisition d'images et la création de grandes bases de données publiques sont des éléments clés dans l'accélération de la recherche. Enfin, des

études prospectives de validation de la pertinence clinique de ces outils seront vraisemblablement nécessaires et indispensables avant de pouvoir les utiliser en routine clinique.

Bibliographie

[1] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature 2015; 521: 436–44. https://doi.org/10.1038/nature14539.

[2] LeCun Y, Boser B, Denker JS, Henderson D, Howard RE, Hubbard W, et al. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. Neural Computation 1989; 1: 541–51. https://doi.org/10.1162/neco.1989.1.4.541.

[3] Grigorescu S, Trasnea B, Cocias T, Macesanu G. A survey of deep learning techniques for autonomous driving. J Field Robotics 2020; 37: 362–86. https://doi.org/10.1002/rob.21918.

[4] 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: 1191-206. doi: 10.1093/annonc/mdx034.

[5] 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.

[6] Tang X. The role of artificial intelligence in medical imaging research. BJR Open 2019; 2: 20190031. https://doi.org/10.1259/bjro.20190031.

[7] Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, Morse DL. The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. Clin Radiol 2010; 65:517–21. https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.04.005.

[8] 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.

[9] 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.

[10] LeCun Y, Bengio Y. convolutional networks for images, speech, and time-series. Handbook of Brain Theory and Neural Networks, MIT Press; 1995.

[11] 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.

[12] Orlhac F, Frouin F, Nioche C, Ayache N, Buvat I. Validation of a method to compensate multicenter effects affecting CT radiomics. Radiology 2019;291:53–9. https://doi.org/10.1148/radiol.2019182023.

[13] 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.

[14] Fornacon-Wood I, Faivre-Finn C, O'Connor JPB, Price GJ. Radiomics as a personalized medicine tool in lung cancer: Separating the hope from the hype. Lung Cancer 2020; 146: 197–208. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.028.

[15] 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.

[16] 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.

[17] O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. Clin Cancer Res 2015; 21: 249–57. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0990.

[18] Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18 F-FDG PET images acquired with different scanners. Oncotarget 2017; 5. https://doi.org/10.18632/oncotarget.17856.

[19] Sun R, Orlhac 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.

[20] Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. Nat Med 2019; 25: 954–61. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x.

[21] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle 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.

[22] Tang C, Amer A, Hobbs B, Li X, Behrens C, Cuentas EP, et al. Pathology-based non-small cell lung cancer radiomics signature describing the local tumor immune environment: Discovery and validation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 96: S42–3. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.114.

[23] 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: 189-95. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.026.

[24] 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.

[25] Chan JW, Kearney V, Haaf S, Wu S, Bogdanov M, Reddick M, et al. A convolutional neural network algorithm for automatic segmentation of head and neck organs at risk using deep lifelong learning. Med Phys 2019; 46: 2204–13. https://doi.org/10.1002/mp.13495.

[26] Dong X, Lei Y, Wang T, Thomas M, Tang L, Curran WJ, et al. Automatic multiorgan segmentation in thorax CT images using U-net-GAN. Med Phys 2019; 46: 2157–68. https://doi.org/10.1002/mp.13458.

[27] Blanchard P, Gregoire VG, Petit C, Milhade N, Allajbej A, Nguyen TVF, et al. A blinded prospective evaluation of clinical applicability of deep learning-based auto contouring of OAR for head and neck radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 108: e780–1. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.239.

[28] Ung M, Rouyar-Nicolas A, Limkin E, Petit C, Sarrade T, Carre A, et al. Improving radiotherapy workflow through implementation of delineation guidelines & AI-based annotation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 108: e315. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.753.

[29] Zhang Y, Yu H. Convolutional neural network based metal artifact reduction in X-ray computed tomography. IEEE Trans Med Imaging 2018; 37: 1370–81. https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2823083.

[30] Huang X, Wang J, Tang F, Zhong T, Zhang Y. Metal artifact reduction on cervical CT images by deep residual learning. Biomed Eng Online 2018; 17: 175. https://doi.org/10.1186/s12938-018-0609-y.

[31] Andres EA, 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.

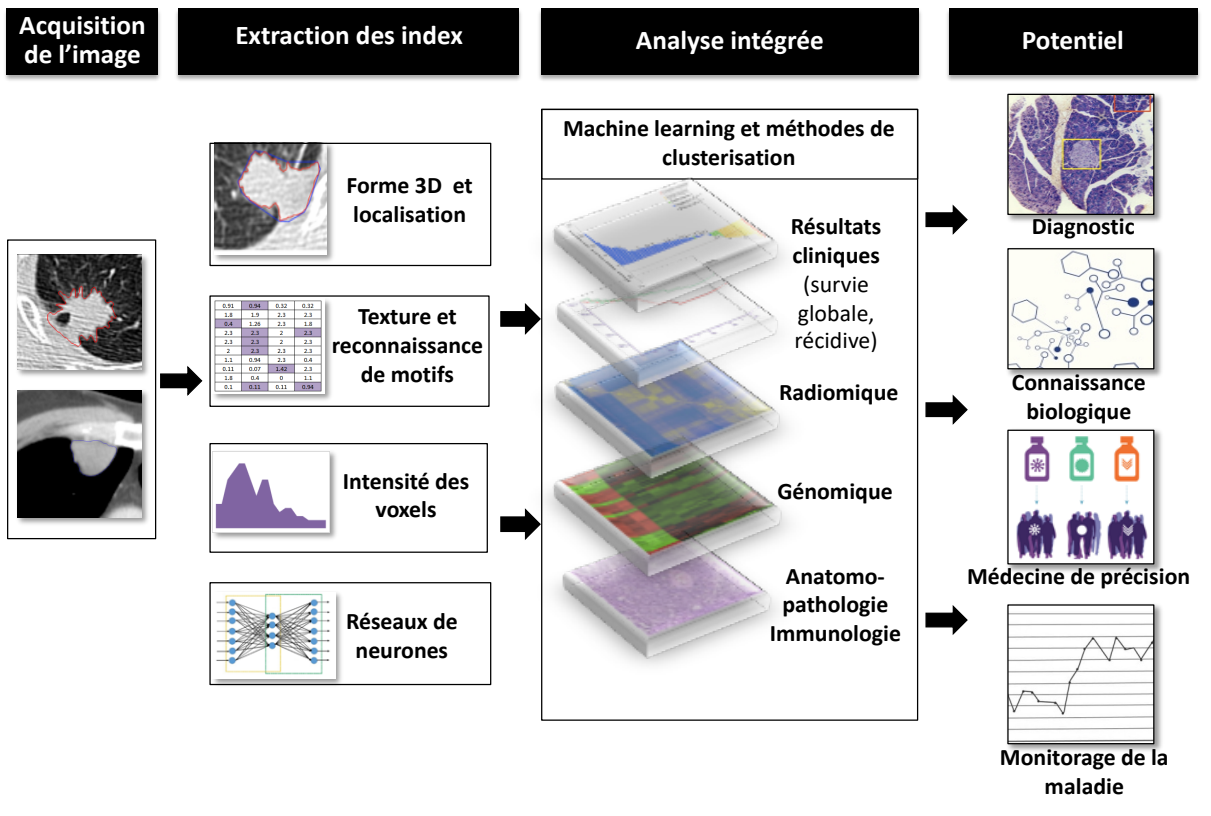
[32] Estienne T, Lerousseau M, Vakalopoulou M, Alvarez Andres E, Battistella E, Carré A, et al. Deep learning-based concurrent brain registration and tumor segmentation. Front Comput Neurosci 2020; 14. https://doi.org/10.3389/fncom.2020.00017.

[33] Estienne T, Vakalopoulou M, Christodoulidis S, Battistella E, Lerousseau M, Carre A, et al. U-ReSNet: Ultimate coupling of registration and segmentation with deep nets. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019, Shenzhen, China: MICCAI; 2019, p. 310–9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32248-9_35.

FIGURES

Figure 1: Processus de l'analyse d'imagerie computationnelle (radiomics) : acquisition de l'image et segmentation, extraction des caractéristiques d'imagerie ou index, et apprentissage statistique. L'analyse des données intègre les données de la clinique, de l'anatomo-pathologie, de la génomique en vue d'une médecine de précision.

Figure 2 : Entraînement et validation d'un modèle par apprentissage automatique
Après application de normalisation des variables et réduction de dimensions, différents algorithmes d'apprentissage supervisés peuvent être entrainés sur un jeu de données d'entraînement, et optimisé dans un jeu de données de validation. La généralisabilité du modèle final doit être évalué dans un dernier jeu de données indépendant (jeu de test).


Acquisition de l'image
Extraction des index
Analyse intégrée
Potentiel
Forme 3D et localisation
Texture et reconnaissance de motifs
Intensité des voxels
Réseaux de neurones
Machine learning et méthodes de clusterisation
Résultats cliniques (survie globale, récidive)
Radiomique
Génomique
Anatomo-pathologie Immunologie
Diagnostic
Connaissance biologique
Médecine de précision
Monitorage de la maladie

Données d'entraînement

Normalisation

Réduction de dimension

Extraction d'index

X1	X2	X3	...	...	Xn

Apprentissage non supervisé

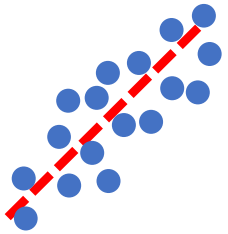
Y1	Y2	Y3

Sélection d'index

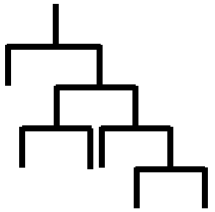
X1	X2	X3	...	...	Xn

X1	X2	X3	...	...	Xn

Apprentissage supervisé



Prédicteurs linéaires
Régressions linéaires, logistiques
LASSO, Elastic Net



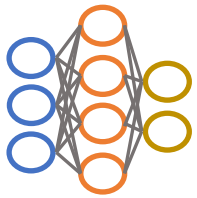
Arbres de décision
Forêts aléatoires, Boosting



Plus proches voisins



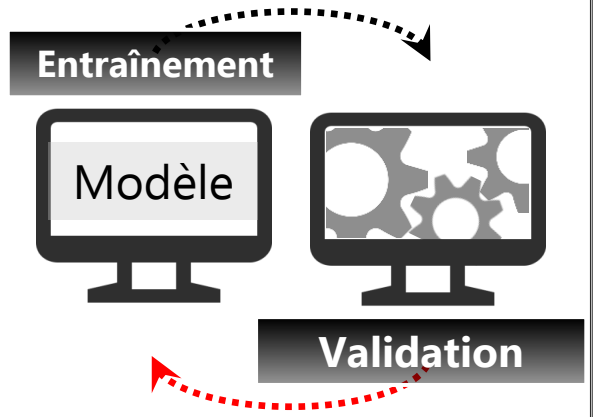
Machine à vecteurs de support



Réseaux de neurones

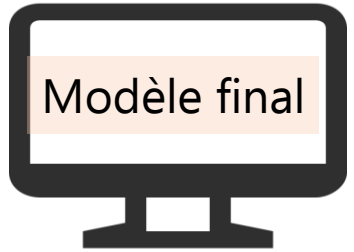
Optimisation des paramètres

Evaluation des performances



Optimisation

Validation du modèle



Données de test