



**HAL**  
open science

# Analyse par intelligence artificielle du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés comme nouveaux facteurs histopronostiques dans le cancer colorectal non métastatique : revue de la littérature en 2021

Alexandre Léger

## ► To cite this version:

Alexandre Léger. Analyse par intelligence artificielle du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés comme nouveaux facteurs histopronostiques dans le cancer colorectal non métastatique : revue de la littérature en 2021. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03595531

**HAL Id: dumas-03595531**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03595531v1>**

Submitted on 3 Mar 2022

**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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 25 octobre 2021

par

Mr LEGER Alexandre

Né le 29/07/1991 à Rouen (76)

**Analyse par intelligence artificielle du bourgeonnement  
tumoral et des amas peu différenciés comme nouveaux  
facteurs histopronostiques dans le cancer colorectal  
non métastatique :  
revue de la littérature en 2021**

**Président : Monsieur le Professeur Frédéric BIBEAU**

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Christophe SABOURIN

Monsieur le Docteur JEAN-JACQUES Bastien

**Directeur de thèse : Pr BIBEAU Frédéric**

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes

<b>M. DENISE Pierre</b>	Physiologie
<b>Mme DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et
prévention	
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-
opératoire	
<b>M. HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-
faciale	
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et
traumatologique	
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-
vasculaire	
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé
et prévention	
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire

<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie
<b>Mme RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M. REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme BELLOT Anne</b>	Pédiatrie
<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

### **PRCE**

<b>Mme LELEU Solveig</b>	Anglais
--------------------------	---------

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

<b>M. DERLON Jean-Michel</b>	Neurochirurgie
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HURULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé
et prévention	
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire

M.	MOLIN Arnaud	Génétique
M.	SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M.	SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

M. HUMBERT Xavier

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

# REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury de thèse,

Au Dr Bouhier, pour avoir accepté de présider cette thèse, mes respectueuses salutations.

Au Pr Sabourin pour m'avoir permis de faire mon stage d'externe dans son service. Stage qui a confirmé mon attirance vers l'histologie et m'a convaincu de choisir cette spécialité médicale. Sincères remerciements.

Au Pr Bibeau, pour m'avoir proposé ce sujet innovant et pour son accompagnement tout au long de la rédaction de cette thèse, en partie perturbée par cette « petite gripette ». Pour le partage de ses connaissances, son soutien et son encadrement, ainsi que ses nombreuses corrections.

A mes parents, ce diplôme est un peu le vôtre aussi !

A toi Papa qui m'a transmis depuis mon enfance ce goût de la science, de la réflexion et de la curiosité qui m'ont porté jusqu'à aujourd'hui,

A toi Maman pour m'avoir aidé et soutenu pendant toutes ces années.

A mes grands-parents, à Amandine et Damien.

A Karine, Jean-Philippe, Rachel et Alexandre, vous m'avez accueilli en tant que jeune interne, je suis désormais docteur et membre officiel de la Vigot's family !

A toute l'équipe du service de Cherbourg pour m'avoir guidé dans mes premiers pas de pathologiste. Merci de m'avoir fait découvrir les aspects techniques, histologiques et cytologiques du métier, ainsi que l'impérative pause-café de 10h !

A toute l'équipe du CHU de Caen pour tous ces semestres passés à vos côtés. Les techniciennes pour tous ces bons moments passés en macroscopie, lors d'examens extemporanés, ou simplement au fil d'une demande technique. Merci aux secrétaires qui ont écouté pendant des heures ma voix en essayant de déchiffrer les mots compliqués et mal articulés de fins de journée. Merci à tous les médecins pour le partage de leurs expériences, de leurs connaissances et de leurs explications, qui sont primordiales dans notre formation.

Aux médecins, techniciens et secrétaires des services de pathologie du Centre François Baclesse et de Normapath. Leurs conseils seront précieux dans mon exercice futur.

A toute la tribu poilue, pour le plaisir de vous avoir à nos côtés, pour tous ces moments de joie, de

pauses forcées lors de la rédaction de cette thèse et pour votre présence apaisante. Merci Potiron, Satine, Soucky et Doucette.

A ma colocataire cherbourgeoise NounouChat pour m'avoir accompagné lors de cette première année. Ton ronron nous manque.

A Alexandra Elbakyan pour avoir créé en 2010 le site Sci-Hub, et sans qui cette thèse n'aurait pas pu être possible.

A tous mes co-internes,

Gauthier pour ton humour fumant,

Félix pour être mon meilleur supporteur de babyfoot,

Adèle pour tes discussions et conseils,

Ruben pour ta ponctualité,

Arthur pour ton âme de supporter,

Bastien pour tes débats (et ta machine à café),

Camille pour tes fous rires,

Marie pour m'avoir accueilli dans la famille,

Marc et Anne-Laure pour votre duo « calmo-explosif »,

Maxime pour essayer d'apporter un peu de sérieux dans cette équipe,

Audrey pour être mon binôme dans cette aventure depuis la première heure.

Aux externes, à qui transmettre la passion de l'anapath est toujours un plaisir.

A tous mes amis de la faculté de Rouen, ces années d'études resteront un formidable chapitre de ma vie.

A toi Charles pour m'avoir aidé dans mes choix de vie et de carrière, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi.

A ma femme Inès, quel bonheur de vivre à tes côtés, tu es ma plus grande fierté depuis maintenant quatre ans. Notre mariage met un point d'honneur à notre amour qui ne cesse de grandir chaque jour. Ton esprit critique et ta réflexion clinique ont été une fois de plus une aide bien précieuse dans ce travail de thèse. Nous sommes désormais quittes dans les titres de docteur ! Je t'aime ma SuperChérie !

# ABREVIATIONS

BT : Bourgeonnement Tumoral

CAPOX : CAPécitabine et OXaliplatine

CCR : Cancer Colo-Rectal

CPD : Cluster Peu Différentié

FOLFOX : acide FOLinique, Fluorouracil (5-FU) et OXaliplatine

HES : Hémalun-Eosine-Safran

IA : Intelligence Artificielle

IHC : Immunohistochimie

MSI : Micro Satellite Instable

OMS : Organisme Mondial de la Santé

PDC : Poor Differentiated Clusters

SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive

TB : Tumor Budding

TILs : Lymphocytes T Intra-tumoraux

TMA : Tissue Micro Array

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM : Tumor-Node-Metastasis (tumeur-ganglion-métastase)

WSI : Whole Slide Image

# TABLEAUX ET FIGURES

**Figure 1** : Classification TNM et groupes de survie de l'UICC

**Figure 2** : Schématisation des stades TNM de l'UICC de 2017

**Figure 3** : Courbes de survie des cancers colorectaux

**Figure 4** : Facteurs pronostiques des patients de stade II

**Figure 1** : Différents types histologiques de carcinome colorectal

**Figure 6** : Classification CMS

**Figure 7** : A gauche, exemples de lésions de bourgeonnement tumoral ; A droite, exemples de lésions d'amas peu différenciés

**Figure 7** : Exemples de lésions de bourgeonnement tumoral à gauche, exemples de lésions d'amas peu différenciés à droite

**Figure 8** : Deux exemples de discordance où quatre pathologistes ont conclu à du bourgeonnement tumoral et les 3 autres à une lésion ne correspondant ni à du bourgeonnement tumoral ni à des amas peu différenciés

**Figure 9** : Exemples de l'apport de la coloration immunohistochimique

**Figure 10** : Hiérarchisation schématique des techniques actuelles d'intelligence artificielle

**Figure 11** : Principales études concernant l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés par intelligence artificielle

**Figure 12** : Avantages et inconvénients des algorithmes proposés

**Figure 13** : CT = Tumeur / IM = zone d'analyse

**Figure 14** : Segmentation en grille du front d'invasion tumoral en multiples zones d'analyse (vTMA) et graphique de densité de bourgeonnement tumoral en résultant.

**Figure 15** : Analyse de la taille pour définir si la lésion correspond à du bourgeonnement tumoral ou à un îlot tumoral

**Figure 16** : A gauche, délimitation du front d'invasion et des champs qui seront analysés au fort grossissement (rectangles rouges) / A droite, exemple d'un champ analysé avec le front d'invasion tumoral représenté par la ligne verte, les lésions de bourgeonnement tumoral sont entourées en bleu

**Figure 17** : a/ champ étudié avec coloration immunohistochimique par la CK AE1/AE3 – b/ segmentation des tissus tumoral et non tumoral – c/ détection des noyaux – d/ détection des lésions de bourgeonnement tumoral – e/ image finale

**Figure 18** : Exemple concret, cette illustration montre la capacité de l'algorithme à analyser de nombreuses lésions, même proches, sans faux négatif ou positif – les lésions de plus de 5 cellules et les débris marqués sont bien mis de côté

**Figure 19** : Segmentation des différents éléments avec les trois colorations et superpositions des différentes images pour aboutir à l'image composite finale

**Figure 20** : A - structure positive en immunohistochimie considérée comme du bourgeonnement tumoral / B - structure exclue pour ses contours trop flous / C - structure exclue pour son absence de noyau / D - exemple de hot spot sélectionné / E - en rouge le plus grande densité de bourgeonnement tumoral, en bleu les structures non retenues comme du bourgeonnement tumoral; en vert d'autres lésions de bourgeonnement tumoral

**Figure 21** : A gauche, carte de fréquentation en fonction du nombre de bourgeonnement tumoral / A droite, lame équivalente avec la zone d'intérêt délimitée par les lignes vertes, les 5 hotspots correspondent aux

cercles

**Figure 22** : Exemple de corrélation parfaite entre l'annotation manuelle (a) et la détection par l'algorithme (b)

**Figure 23** : diminution du nombre d'erreur au fil de l'apprentissage de l'algorithme.

**Figure 24** : Déroulement de la segmentation par l'algorithme de deep learning. Les quatre niveaux d'analyse des réseaux de neurones segmentent l'image puis une image composite est créée avec calculs des différents paramètres

**Figure 25** : Exemples de segmentation par l'algorithme

**Figure 26** : Erreur de l'algorithme : avec 11 lésions, la lame est classée dans le groupe 3 alors qu'elle n'en contient que 10 et doit donc être classée dans le groupe 2 ; à noter que si on ne prend en compte que les lésions détectées simultanément par les deux méthodes, la lame est bien classée dans le groupe 2 (8 lésions)

**Figure 27** : courbe ROC de l'algorithme dans le diagnostic de bourgeonnement tumoral

**Figure 28** : Score de concordance de l'algorithme et des quatre pathologistes

**Figure 29** : Association entre le score de bourgeonnement tumoral mesuré par les pathologistes et le pourcentage de bourgeonnement tumoral/amas peu différenciés mesuré par l'algorithme

**Figure 30** : Exemple de faux négatif, la lésion la plus supérieure (flèche) ne semble pas tout à fait détachée des cellules tumorales adjacentes, l'IA ne l'a pas considéré comme du bourgeonnement tumoral alors que les pathologistes oui

**Figure 31** : Exemple de faux positif, en relisant les faux positifs, les auteurs ont admis avoir oublié cette lésion qui est bien du bourgeonnement tumoral

**Figure 32** : Courbes de survie des différents groupes ( $p < 0,001$ )

# Sommaire

INTRODUCTION.....	1
I/ Le cancer colorectal .....	1
1/ Épidémiologie du cancer colorectal .....	1
2/ Facteurs de risques cliniques du cancer colorectal .....	1
3/ Traitement du cancer colorectal .....	2
a/ Chirurgie.....	2
b/ Traitement adjuvant.....	3
II/ Facteurs pronostiques du cancer colorectal.....	4
A/ Classification TNM .....	5
B/ Critères anatomiques.....	7
C/ Sous-types histologiques.....	8
D/ Différenciation tumorale ou grade .....	10
E/ Emboles vasculaires et lymphatiques.....	10
F/ Engainements périnerveux .....	10
G/ Mode d'infiltration tumorale .....	10
H/ Microenvironnement tumoral : stroma réaction et infiltrat inflammatoire .....	11
a/ Stroma réaction.....	11
b/ Infiltrat inflammatoire et immunoscore .....	11
I/ ADN tumoral circulant .....	12
J/ Classification CMS.....	12
K/ Mutations de BRAF .....	13
L/ Instabilité microsatelitaire .....	13
M/ Expression de CDX2.....	14
N/ Bourgeonnement tumoral ou « tumor budding » .....	14
O/ Amas peu différenciés ou « poorly differentiated clusters ».....	15
III/ Intérêts et limites de l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés .....	16
1/ Analyse par le pathologiste .....	16
2/ Avantages possibles de l'utilisation d'une intelligence artificielle.....	19
IV/ Intelligence artificielle .....	20
1/ Définition de l'intelligence artificielle .....	20
2/ Apprentissage supervisé et non supervisé .....	20
3/ Machine learning et deep learning.....	21
4/ Exemples récents de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le cancer colorectal .....	22
V/ MATERIEL ET METHODE .....	24

RESULTATS.....	26
I/ Paramètres techniques de l'analyse d'images numérisées.....	26
1/ Numérisation des lames et zones d'analyses.....	26
2/ Différentes colorations possibles.....	26
3/ Algorithmes d'intelligence artificielle proposés.....	27
II/ Comparaison des reproductibilités entre l'analyse par intelligence artificielle et l'analyse humaine .....	41
DISCUSSION.....	46
I/ Enjeux du bourgeonnement tumoral à la lumière des récentes données cliniques dans le cancer non métastatique.....	46
II/ La pathologie numérique et l'intelligence artificielle : un outil pour l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés ? .....	48
III/ Les challenges au développement de la pathologie numérique pour la détermination du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés.....	49
IV/ Perspectives.....	52
CONCLUSION.....	55
BIBLIOGRAPHIE.....	56

# INTRODUCTION

## I/ Le cancer colorectal

### 1/ Épidémiologie du cancer colorectal

On estime à 1.849.518, le nombre de nouveaux cas de Cancer ColoRectal (CCR) de type adénocarcinome en 2018 dans le monde(1).

Tous sexes confondus, le cancer colorectal est le troisième cancer en France (43250 nouveaux cas en 2018), le deuxième chez la femme (20120 nouveaux cas en 2018) après le cancer du sein, et le troisième chez l'homme (23216 nouveaux cas en 2018) après les cancers de la prostate et du poumon. En 2018, il est respectivement chez l'homme et la femme la deuxième (9209 décès) et la troisième (7908 décès) cause de décès par cancer en France(2). Ces chiffres devraient augmenter dans les prochaines années pour atteindre les 45000 nouveaux cas par an vers 2020(3).

Paradoxalement, cette pathologie a une bonne survie avec un taux de guérison élevé si elle est détectée suffisamment tôt. C'est pourquoi il existe en France depuis 2015, un dépistage généralisé par le test immunologique (qui a remplacé l'ancien test Hémocult II) dont le but est de rechercher la présence de sang dans les selles. En cas de positivité il conduit à la réalisation d'une coloscopie. Ce dépistage de masse concerne les femmes et les hommes de 50 à 74 ans, mais souffre encore d'un manque de participation (30% en 2013/2014). Dans ce cadre, on estime que pour baisser la mortalité due au cancer colorectal en France, la participation devrait être d'au moins 45%(4). Aujourd'hui, la survie globale des patients atteint d'un cancer colorectal est de 63% à 5 ans et 52% à 10 ans(3).

### 2/ Facteurs de risques cliniques du cancer colorectal

Les facteurs de risque du cancer colorectal sont bien connus à ce jour. Tout d'abord l'âge, avec un risque significatif à partir de 50 ans qui augmente jusqu'à 80 ans, justifiant la tranche d'âge bénéficiant du dépistage organisé.

Beaucoup d'études récentes ont analysé l'impact de notre mode de vie sur le risque de développer un cancer. Le cancer colorectal présente ainsi un risque majoré en cas de manque d'activité sportive, d'alimentation trop calorique, trop importante en viande rouge ou trop riche en graisse animale, de consommation de tabac et d'alcool. A noter que la consommation suffisante et variée de fruits et légumes frais a un effet protecteur, de même que 30 minutes d'activité sportive par jour, d'absence d'intoxication tabagique et de consommation modérée d'alcool(3).

Les antécédents familiaux sont retrouvés dans 10 à 15% des cancers colorectaux. Un patient qui a un membre de sa famille au premier degré ayant eu un cancer colorectal, a 2,5 fois plus de chance d'être également atteint. Cette majoration est à l'origine d'un dépistage personnalisé par coloscopie dès 45 ans. Ce risque familial est encore majoré en présence d'une affection héréditaire liée à une mutation germinale prédisposant aux polypes et aux cancers : la polypose adénomateuse familiale (PAF), le syndrome de Lynch, le syndrome de Gardner, le syndrome de Peutz-Jeghers, la maladie de Cowden ou encore le syndrome de Li-Fraumeni. Ces affections nécessitent un suivi et un dépistage encore plus précoce avec parfois des prises en charge chirurgicales radicales au début de l'âge adulte(5).

Les patients souffrants de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) ont plus de chance de développer un cancer colorectal.

Il existe d'autres facteurs de risque plus rares comme un antécédent d'irradiation pelvienne, une urétérosigmoïdostomie, l'acromégalie ou la mucoviscidose.

Enfin, un antécédent personnel de cancer colorectal est un facteur de risque comme dans beaucoup d'autres cancers.

### 3/ Traitement du cancer colorectal

#### a/ Chirurgie

Le traitement du cancer colorectal repose essentiellement sur son exérèse chirurgicale, la voie d'abord coelioscopique est recommandée. Une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm sur pièce fraîche, et une exérèse en bloc du méso côlon attenante avec repérage du pédicule vasculaire est recommandée par la société

nationale française de gastro-entérologie. Pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne, il faut enlever 5 cm de méso-rectum sous le pôle inférieur de la tumeur.

La localisation tumorale sur le cadre colique détermine le geste chirurgical : les tumeurs du colon droit sont ainsi traitées par une colectomie droite qui emporte une portion d'iléon, la valvule de bauhin, l'appendice et le colon droit avec rétablissement de la continuité par anastomose iléo-colique. Les tumeurs du colon transverse sont traitées par une colectomie droite étendue au transverse qui emporte une portion d'iléon, la valvule de bauhin, l'appendice, le colon droit et le colon transverse. La continuité est rétablie par anastomose iléo-colique. Les tumeurs du colon gauche sont traitées par une colectomie gauche avec rétablissement de la continuité par anastomose colo-colique. Les tumeurs du colon sigmoïde sont traitées par sigmoïdectomie avec anastomose colorectale.

En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale(6).

#### b/ Traitement adjuvant

Après la chirurgie, la mise en place d'une chimiothérapie dépend du risque de récurrence et du rapport bénéfice/risque évalué au cas par cas.

Pour les tumeurs de stade I (= T1-T2-N0), une chirurgie seule est recommandée.

Pour les tumeurs de stade II (= T3-T4-N0) le pronostic est très hétérogène, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante prend donc en compte de nombreux paramètres afin de distinguer les tumeurs à bas risque des tumeurs à haut risque de récurrence, pour proposer une prise en charge adaptée, sans sur-traitement, ni perte de chance.

Les tumeurs considérées comme à risque élevé de récurrence sont les tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineux, et/ou lymphatiques, engainement péri-nerveux, tumeur peu différenciée, perforation.

Actuellement les recommandations pour les cancers de stade II sans instabilité

microsatellitaire sont une absence de chimiothérapie adjuvante en l'absence de facteurs de mauvais pronostic. Il n'y a pas de référence en cas de présence de facteurs de mauvais pronostic. Pour les cancers de stade II avec instabilité microsatellitaire, il n'est pas indiqué de chimiothérapie adjuvante(6).

En pratique, en cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus et de tumeur de statut MSS, une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de comorbidité et en bon état général. La détermination du statut MSI en routine permet d'appuyer ou non la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer du côlon de stade II avec des facteurs de mauvais pronostic. Le bon pronostic des patients opérés d'un cancer du côlon de stade II avec un phénotype moléculaire MSI est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante. Cet élément ne peut intervenir dans la discussion que si le statut MSI est disponible dans un délai compatible avec la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante (idéalement dans un délai de 4 semaines après la date de la chirurgie).

Les tumeurs de stade III correspondent aux tumeurs avec envahissement ganglionnaire (= tous pT-N1 ou N2). Pour les tumeurs de stade III à bas risque (T1-3,N1, M0) : CAPOX administré pendant 3 mois ou FOLFOX administré pendant 6 mois. Pour les tumeurs de stade III à haut risque (T4, N1-2, M0 et T1-3, N2, M0): FOLFOX ou CAPOX administré pendant 6 mois. Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines et oxaliplatine pour les stades III est observé quel que soit le statut MSI ou MSS de la tumeur.

## II/ Facteurs pronostiques du cancer colorectal

Il existe de nombreux facteurs pronostiques qui entrent dans la décision thérapeutique des cancers colorectaux. Ils sont majoritairement histologiques, d'autres sont macroscopiques, biologiques ou encore moléculaires. Aujourd'hui seuls quelques-uns sont consensuels : le stade TNM (Tumor-Node-Metastasis), la différenciation tumorale, les embolies lymphatico-vasculaires, les engainements périnerveux et le statut microsatellitaire. Les autres sont considérés comme innovants, ils ne sont pas encore appliqués au quotidien pour diverses raisons :

nombre actuel d'études encore insuffisant, validation prochaine par les sociétés savantes ou encore problème d'applicabilité en routine. Ces différents facteurs pronostiques consensuels et innovants sont détaillés ci-dessous.

## A/ Classification TNM

L'analyse histologique de la pièce opératoire est essentielle puisqu'elle confirme à la fois le diagnostic et elle précise le pronostic de la maladie. En fonction de la présence ou non des critères histologiques pronostiques qui feront la gravité ou au contraire le meilleur pronostic de la pathologie, la thérapeutique sera adaptée.

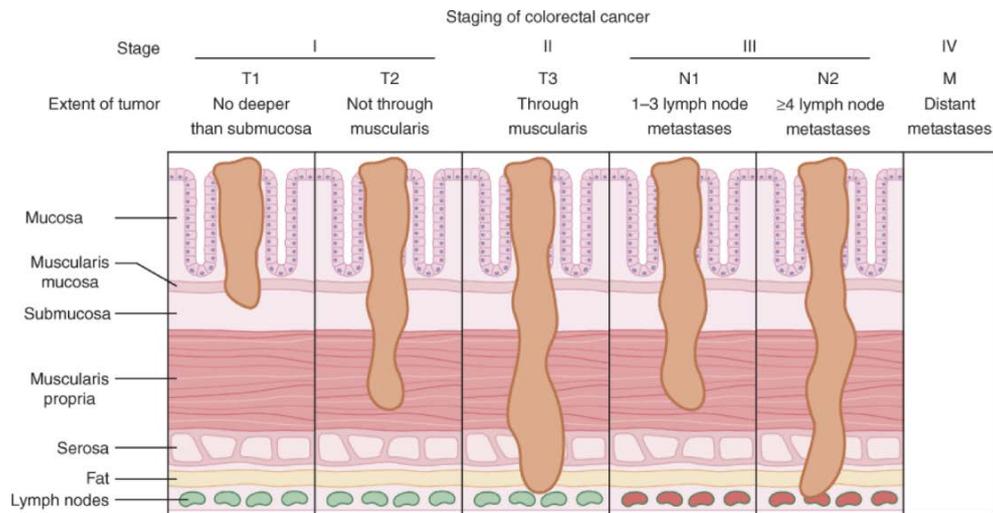
Toute la gravité du cancer réside dans son caractère invasif, d'abord localement puis à distance. Cette invasion, paramètre essentiel de l'analyse anatomopathologique est déterminée par la classification TNM (Tumor-Node-Metastasis) (Figures 1 et 2) de l'American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)(7).

Le niveau d'infiltration du colon par la tumeur définit le « T » de la classification TNM, l'analyse des ganglions lymphatiques présents dans la graisse péri-tumorale définit le « N ». Enfin, le « M » est défini par la preuve lors du diagnostic histologique d'une localisation métastatique à distance.

Table 1. TNM Staging for Colon Cancer		Distant Metastasis			
<b>Primary Tumor (T)</b>		M0	No distant metastasis		
TX	Primary tumor cannot be assessed	M1	Distant metastasis		
T0	No evidence of primary tumor	M1a	Metastasis confined to 1 organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)		
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria	M1b	Metastases in more than 1 organ/site or the peritoneum		
T1	Tumor invades submucosa				
T2	Tumor invades muscularis propria	<b>Stage</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolic/rectal tissues	0	Tis	N0	M0
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum	I	T1-T2	N0	M0
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures	IIA	T3	N0	M0
<b>Regional Lymph Nodes (N)</b>		IIB	T4a	N0	M0
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	IIC	T4b	N0	M0
N0	No regional lymph node metastasis	IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes		T1	N2a	M0
N1a	Metastasis in 1 regional lymph node	IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes		T2-T3	N2a	M0
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis		T1-T2	N2b	M0
N2	Metastasis in 4 or more lymph nodes	IIIC	T4a	N2a	M0
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes		T3-T4a	N2b	M0
N2b	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes		T4b	N1-N2	M0
		IVA	Any T	Any N	M1a
		IVB	Any T	Any N	M1b
		Reprinted with permission from Edge SB, Byrd SR, Compton CC, et al, eds. AJCC cancer staging manual, 7th ed. New York (NY): Springer-Verlag; 2010: 143-164.			

Figure 1 : Classification TNM et groupes de survie de l'UICC.

Adapté de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8<sup>ème</sup> édition 2017.

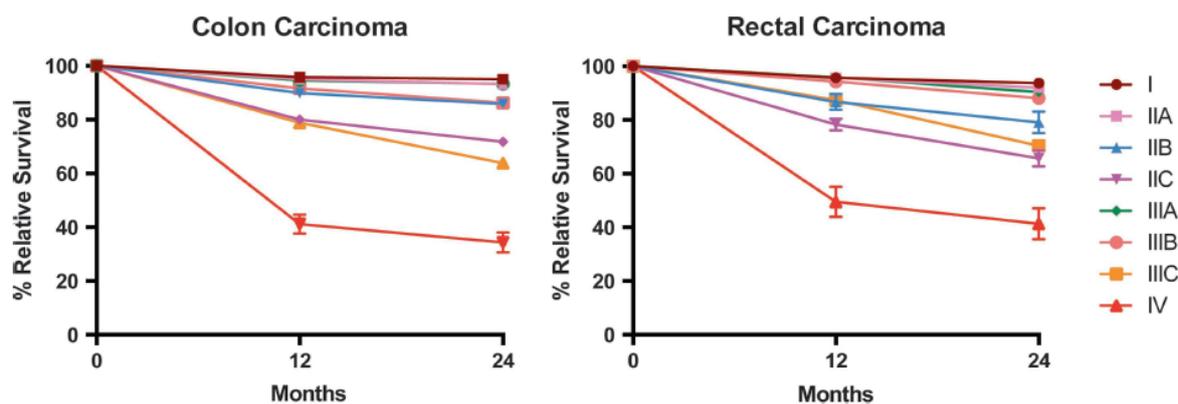


**Figure 2** : Schématisation des stades TNM de l'UICC de 2017.

Adapté de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8<sup>ème</sup> édition 2017.

Cette classification TNM est utilisée pour classer les cancers dans des groupes de pronostic différent (Figure 3). Ainsi, un cancer de stade II est une tumeur infiltrant la sous-séreuse, la séreuse voire les organes adjacents sans localisation métastatique ganglionnaire régionale ou à distance. Un cancer de stade III correspond à une tumeur qui, quel que soit son niveau d'infiltration, présente seulement des métastases ganglionnaires régionales ou des dépôts tumoraux « N1c ». Un cancer de stade IV aura des métastases à distance quel que soit son niveau d'invasion ou son statut ganglionnaire. L'analyse histologique d'un minimum de 12 ganglions lymphatiques est recommandée pour l'évaluation du « N », un nombre inférieur est considéré comme un facteur de mauvais pronostic(7).

Il est important de noter que les patients atteints de CCR de stade II et III ne diffèrent que par leur statut ganglionnaire métastatique régional. Or, ces deux groupes de patients sont hétérogènes avec des survies différentes au sein de chaque groupe : les patients du groupe II vont ainsi présenter des récives dans 20% des cas, notamment métastatiques. Par ailleurs, si une chimiothérapie adjuvante est proposée à la grande majorité des patients atteints de CCR de stade III, ce traitement n'apporte un bénéfice que dans un faible pourcentage de cas (8-10).



**Figure 3** : Courbes de survie des cancers colorectaux.

Adapté de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8<sup>ème</sup> édition 2017.

Actuellement, il est recherché dans les CCR de stade II les facteurs de mauvais pronostic suivants : un stade TNM pT4, une perforation colique, une occlusion colique, une tumeur peu différenciée, une invasion vasculo-lymphatique, une infiltration péri-neurale, moins de 12 ganglions lymphatiques recueillis (Figure 4). En fonction de la présence de certains de ces facteurs, une chimiothérapie adjuvante peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire(6).

Malheureusement ces critères actuels sont insuffisants, et des biomarqueurs pronostiques candidats ont fait leur apparition, comme le bourgeonnement tumoral et les amas peu différenciés.

Cancer colique de stade II (T3 ou T4 N0)	
Bas risque	Cancer MSI ou MSS avec facteurs de bon pronostic : tumeur T3, > 12 ganglions analysés, tumeur moyennement à bien différenciée, pas d'EV ni d'EPN, pas de tumor budding, pas de perforation tumorale
(Haut) risque	Cancer MSS avec facteur(s) de mauvais pronostic : <b>Consensuels</b> : tumeur T4 et en particulier T4b, ou perforée, < 12 ganglions analysés <b>Discutés</b> : tumeur peu différenciée (MSS), présence d'EV ou d'EPN, tumor budding, marges positives, N0(i+)

**Figure 4** : Facteurs pronostiques des patients de stade II.

## B/ Critères anatomiques

Une tumeur à l'origine d'une occlusion ou d'une perforation du tube digestif est de moins bon pronostic(7). Le cadre colique est divisé en 3 segments : colon droit, colon transverse et colon gauche. La localisation dans le colon droit est associée à un mauvais pronostic, que la maladie soit métastatique ou non(11).

## C/ Sous-types histologiques

Les adénocarcinomes coliques peuvent avoir différentes formes histologiques (Figure 5). Le type histologique le plus classique est l'adénocarcinome lieberkuhnien qui représente neuf tumeurs sur dix. Les autres types histologiques sont plus rares.

L'adénocarcinome mucineux ou colloïde est caractérisé par une lésion composée d'au moins 50% de plages de mucine contenant des cellules tumorales isolées ou regroupées en amas.

L'adénocarcinome à cellules en bague à chatons est composé de plus de 50% de cellules dites en « bague à chatons ». Elles sont définies par un cytoplasme comblé par une vacuole de mucine, qui refoule le noyau en périphérie. Cette caractéristique cellulaire est toujours à préciser si elle est rencontrée de façon minoritaire dans un autre sous-type histologique, car elle est de moins bon pronostic.

Le carcinome médullaire est défini par des plages de cellules tumorales au noyau vésiculeux, au nucléole proéminent et au cytoplasme éosinophile abondant. La tumeur est largement infiltrée d'éléments inflammatoires lymphocytaires et polynucléaires neutrophiles. Ce sous-type histologique est de meilleur pronostic.

L'adénocarcinome festonné présente une architecture glandulaire proche des lésions adénomateuses festonnées.

L'adénocarcinome micropapillaire est caractérisé par des cellules s'organisant en amas solides, avec des artéfacts de rétraction par rapport au stroma, mimant des embolus vasculaires. Ce contingent architectural doit correspondre à au moins 5% du volume tumoral pour affirmer le diagnostic d'adénocarcinome papillaire. Ce sous-type histologique est de moins bon pronostic avec un risque élevé de métastases ganglionnaires, d'embolus vasculaires et d'engainements périnerveux.

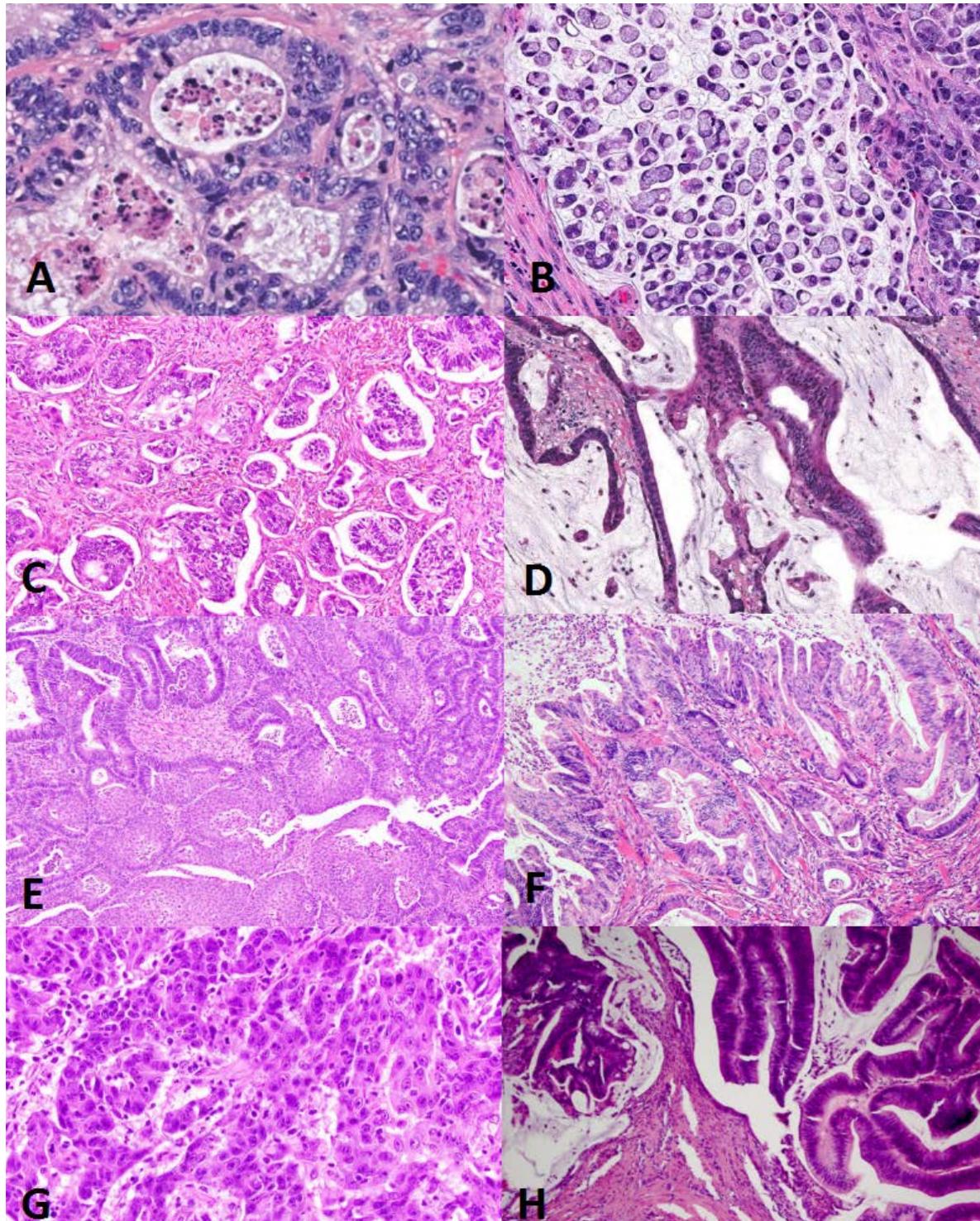
L'adénocarcinome « adenoma-like » est défini par au moins 50% d'un contingent d'adénocarcinome infiltrant d'architecture similaire à un adénome : structures villoses, faible atypie cellulaire, stroma réaction peu abondante.

Le carcinome adéno-squameux est caractérisé par une tumeur à double contingent tumoral associant un adénocarcinome et un contingent malpighien.

L'adénocarcinome avec composante sarcomatoïde comporte un contingent indifférencié constitué de cellules fusiformes, rhabdoïdes ou dyscohésives.

Le carcinome indifférencié ne présente aucune différenciation morphologique, immunohistochimique ou moléculaire. Ce sous-type est différent du carcinome

médullaire par l'absence de front d'invasion type « pushing », l'absence d'aspect pseudo syncytial, et l'absence d'infiltrat inflammatoire associé(1).



**Figure 2** : Différents types histologiques de carcinome colorectal : A) Lieberkühnen – B) Cellules en bague à chatons – C) Micropapillaire – D) Mucineux – E) Adénosquameux – F) Festonné – G) Médullaire – H) Adenoma-like

#### D/ Différenciation tumorale ou grade

La différenciation joue un rôle pronostique, une tumeur peu différenciée étant de moins bon pronostic qu'une tumeur bien différenciée. Pour cela, le pourcentage de formation glandulaire de la tumeur est apprécié. Si il existe plus de 50% de glandes, la tumeur est considérée comme bien différenciée et de bas grade ; si elle présente moins de 50 % de glandes, elle sera considérée de haut grade(1). Cet assombrissement du pronostic s'explique par une accumulation de mutations et d'anomalies génétiques qui se traduisent par cette perte de différenciation.

#### E/ Emboles vasculaires et lymphatiques

Ces éléments sont essentiels et recherchés sur chaque pièce d'exérèse tumorale. L'invasion vasculo-lymphatique a été considérée dans de nombreuses études comme un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée(12). Leur présence est liée à un risque plus important de récurrence locale et de métastases. Ils ne sont pas directement intégrés dans la classification TNM mais ils sont pris en compte dans la prise en charge thérapeutique, influençant la balance bénéfique/risque d'un potentiel ajout ou d'une majoration d'une chimiothérapie pour les stades II(13).

#### F/ Engainements périnerveux

Les invasions péri-nerveuses sont moins fréquentes que les invasions vasculo-lymphatiques et sont rencontrées dans 10% des cancers colorectaux. Comme les emboles vasculo-lymphatiques, les infiltrations péri-nerveuses font partie des facteurs liés à un risque élevé de récurrence des cancers colorectaux de stade I, et sont considérées comme un élément pouvant faire discuter une chimiothérapie adjuvante en évaluant la balance bénéfique/risque(14).

#### G/ Mode d'infiltration tumorale

Les adénocarcinomes peuvent présenter deux modes d'infiltration. Soit une infiltration où la tumeur semble repousser les tissus voisins (le type « pushing

borders » ou expansif) soit une infiltration moins nette, où les formations tumorales s'immiscent en disséquant les structures voisines saines (le type « infiltrative growth » ou infiltratif). Le type « pushing borders » est de meilleur pronostic, il est volontiers accompagné d'un infiltrat inflammatoire réactionnel et est plus souvent lié à des cancers colorectaux ayant une instabilité microsatellitaire, deux facteurs histologiques associés à un bon pronostic(1).

H/ Microenvironnement tumoral : stroma réaction et infiltrat inflammatoire

a/ Stroma réaction

L'analyse du microenvironnement tumoral fait l'objet de beaucoup de recherches actuelles. Cette zone de rencontre entre la tumeur et le tissu sain est le siège de nombreux processus adaptatifs. La tumeur peut mettre en œuvre un processus de transition épithélio-mésenchymateuse impliquant la perte de plusieurs molécules d'attache intercellulaire ou d'interaction avec la matrice extracellulaire du tissu conjonctif. Des études se sont concentrées sur l'importance de cette stroma réaction et de l'organisation des fibres de collagène(15).

b/ Infiltrat inflammatoire et immunoscore

La réponse immunitaire de l'hôte contre le cancer est un paramètre important car elle témoigne d'une réponse anticancéreuse naturelle et donc d'un meilleur pronostic de ces tumeurs dites « chaudes » ou « inflammatoires ». En effet un infiltrat lymphocytaire dense permet d'espérer une réponse efficace de l'immunothérapie. Des scores (score TPS : tumor proportion score, score CPS : combined positive score) analysant cette réponse inflammatoire et permettant l'introduction d'une immunothérapie existent déjà par exemple pour les cancers pulmonaires ou les carcinomes épidermoïdes en rechute ou métastatiques de la sphère ORL. Cet infiltrat inflammatoire représenté par les lymphocytes T CD3 et CD8 positifs est mis en évidence au sein de la tumeur et au niveau de son front d'invasion. Un score ,en l'occurrence l'Immunoscore dans le cancer colorectal, a été proposé et une

corrélation entre l'importance de ce score et le pronostic des cancers colorectaux a été prouvée(16–18). Ce facteur histopronostique pourrait devenir essentiel à l'avenir, son ajout à la classification TNM est même envisagé avec la création d'un nouveau sous-groupe TNM-I pour mieux classer ces cancers colorectaux immunitaires(19).

#### I/ ADN tumoral circulant

Le nouvel outil pronostique carcinologique qu'est la détection de l'ADN tumoral circulant est opportun dans le cancer colorectal. Une partie des patients de stade II et III développeront des métastases à distance. Cette analyse peu invasive, qualifiée aussi de « biopsie liquide », semble être un bon argument pour la stratégie post-thérapeutique. Il existe en effet une bonne corrélation entre la détection d'ADN tumoral circulant après la chirurgie et le risque de rechute tumorale(20,21). Ce marqueur pronostique permettrait donc de détecter plus précocement les patients à risque.

#### J/ Classification CMS

En 2015, une classification des cancers colorectaux en sous-types se basant sur des facteurs moléculaires, biologiques et cliniques a été proposée : la classification CMS (« Consensus Molecular Subgroup ») (Figure 6). Ce travail international englobant des groupes d'experts a permis de classer les cancers colorectaux en quatre sous-types résumés dans la figure 7. Le premier (groupe CMS1) est qualifié d'« immun », il se caractérise par des tumeurs avec une instabilité microsatellitaire, une infiltration immune marquée, un phénotype méthylateur et des tumeurs avec une mutation du gène *BRAF*. Leur pronostic est bon en l'absence de métastase et mauvais en cas d'évolution métastatique. Le deuxième (groupe CMS-2 « canonique ») est constitué des tumeurs MSS, qui ont des mutations somatiques fréquentes, une surexpression de l'EGFR et une activation fréquente de la voie *Wnt/MYC*. Leur pronostic est intermédiaire. Le troisième sous-type (CMS-3 ou « métabolique ») est le moins représenté, il englobe 11 % des CCR. Les tumeurs ont un statut microsatellitaire stable dans 90 % des cas et elles comportent des mutations de *RAS* fréquentes et peu de mutations somatiques. Leur pronostic est également intermédiaire. Le dernier

groupe (CMS-4 ou « mésenchymateux ») se caractérise par de nombreuses altérations somatiques, une activation fréquente de la voie du TGFβ et de l'angiogénèse. Leur pronostic est mauvais en situation métastatique(22).

13%	35%	11%	20%
<b>CMS1</b> MSI immune	<b>CMS2</b> Canonical	<b>CMS3</b> Metabolic	<b>CMS4</b> Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF-β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

**20 % n'appartiennent à aucun sous type**

**Figure 6** : Classification CMS. *Adapté de Guinney et al. Nat. Med. 2015*

#### K/ Mutations de BRAF

La protéine BRAF correspond à une sérine/thréonine kinase entrant dans la voie RAS/MAPK, impliquée dans la carcinogénèse colorectale. Une fois activée par KRAS, cette voie aboutit à une prolifération et à une survie des cellules tumorales. La mutation activatrice V600E de BRAF, présente dans 5 à 10% des cancers colorectaux, est donc recherchée pour son potentiel oncogénique, ces tumeurs étant de moins bon pronostic.

#### L/ Instabilité microsatellitaire

L'instabilité microsatellitaire rencontrée dans 15% des adénocarcinomes colorectaux est recherchée en immunohistochimie et par biologie moléculaire avec la mise en évidence d'une perte d'expression d'un couple de protéine, ou plus rarement d'une seule protéine, entrant dans le mécanisme de réparation de l'ADN. Cette caractéristique est à l'origine d'un manque de réparation des anomalies de réplication de l'ADN des cellules tumorales et donc de la production d'un nombre anormalement élevé d'antigènes. La réaction inflammatoire de l'hôte est par conséquence plus importante, la réponse anti-tumorale est meilleure et l'ajout d'une

immunothérapie est possible. Ces tumeurs avec une instabilité microsatellitaire sont considérées de meilleur pronostic même si elles sont souvent résistantes au traitement par le 5-FU(13,23).

#### M/ Expression de CDX2

La perte d'expression de CDX2 en immunohistochimie est corrélée avec une moins bonne différenciation tumorale et une moins bonne survie. La perte de CDX2 est un facteur pronostique indépendant de la survie avec un hazard ratio de 1.543,  $p = 0.0065$  (intervalle de confiance de 95% = 1.129–2.108)(24).

#### N/ Bourgeonnement tumoral ou « tumor budding »

Décrit pour la première fois en 1960 (25), le bourgeonnement tumoral (ou « tumor budding ») a bénéficié en qualité de nouveau facteur histopronostique, de nombreuses études ces dernières années. Celui-ci est défini par un amas de cellules tumorales à distance de la tumeur principale, au niveau du front d'invasion, composé de 1 à 4 cellules cohésives(26) (Figure 7). Cet aspect histologique semble être en lien avec une tumeur au profil agressif s'appuyant comme nous l'avons vu sur le processus de transition épithélio-mésenchymateux. Ce phénomène impliquerait notamment la perte d'expression de la e-cadhérine, protéine membranaire d'adhésion(27), ou encore par des mutations de P53 qui accorderaient un laissez-passer auprès des cellules immunitaires(28).

Le bourgeonnement tumoral est présent dans de nombreuses tumeurs solides(29,30) et sa standardisation dans le cancer colorectal, a été proposée en 2016 par l'International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) : le bourgeonnement tumoral doit être ainsi évalué sur lames colorées en coloration HES, sur un seul champ microscopique de 0,785mm<sup>2</sup> au niveau du front d'invasion le plus représentatif et classé dans une des trois catégories (faible : 0 à 4 lésions / intermédiaire : 5 à 9 lésions / fort : 10 lésions ou plus)(26). Le bourgeonnement tumoral peut être catégorisé en bourgeonnement tumoral intratumoral et bourgeonnement tumoral péri-tumoral. Ces deux localisations du bourgeonnement

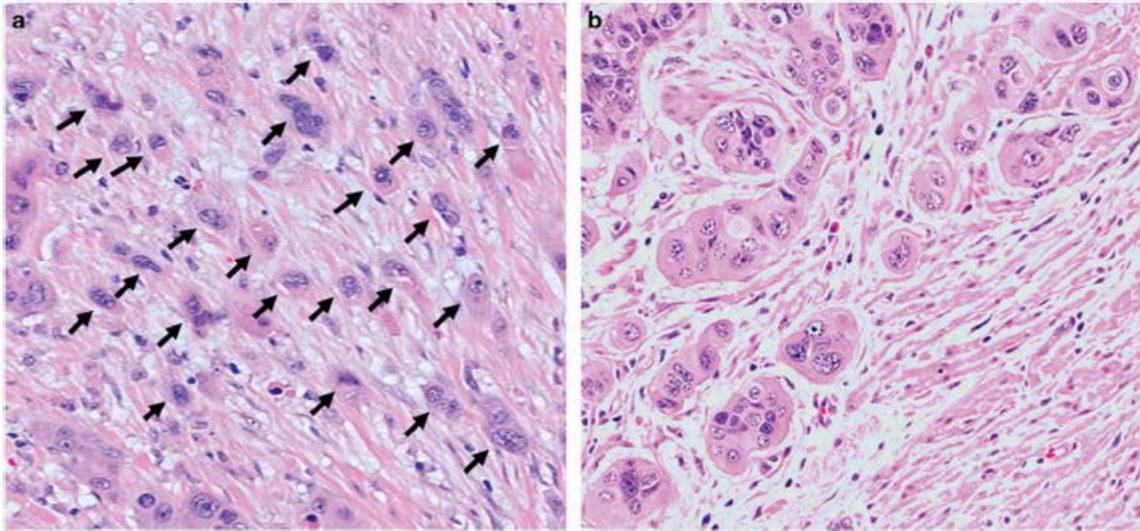
tumoral sont corrélées avec la récurrence métastatique et peuvent être analysées ensemble ou séparément(26,28,31).

Le bourgeonnement tumoral est décrit comme un facteur de risque d'atteinte ganglionnaire métastatique pour les cancers colorectaux(32). Le bourgeonnement tumoral n'est mentionné dans la classification TNM qu'en tant que facteur additionnel(33). Il est également cité comme facteur de mauvais pronostic dans la classification de l'OMS des tumeurs du système digestif datant de 2019(1). Le bourgeonnement tumoral est actuellement utilisé comme facteur décisionnel de reprise chirurgicale complémentaire, lorsqu'il est présent sur les résections endoscopiques de polypes avec adénocarcinome invasif.

O/ Amas peu différenciés ou « poorly differentiated clusters »

Les amas peu différenciés correspondent à une entité voisine du bourgeonnement tumoral. Ils sont définis comme un amas de cellules tumorales au front d'invasion de la tumeur, composé de plus de cinq cellules cohésives sans formation glandulaire (Figure 7). Leur présence traduit également une tumeur plus agressive et est associée à un plus mauvais pronostic pour les patients(34). Une étude a proposé une évaluation quantitative en trois intensités et a analysé des cas de cancers coliques de stade I à III. Les amas peu différenciés sont les facteurs histologiques ayant la plus forte corrélation avec la survie sans récurrence des patients(35).

Comme pour le bourgeonnement tumoral, il existe une grande corrélation entre les amas peu différenciés au centre de la tumeur et au front d'invasion(36,37).



**Figure 7** : Exemples de lésions de bourgeonnement tumoral à gauche, exemples de lésions d'amas peu différenciés à droite. *Adapté de Lugli et al. Mod. Pathol. 2017.*

### III/ Intérêts et limites de l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés

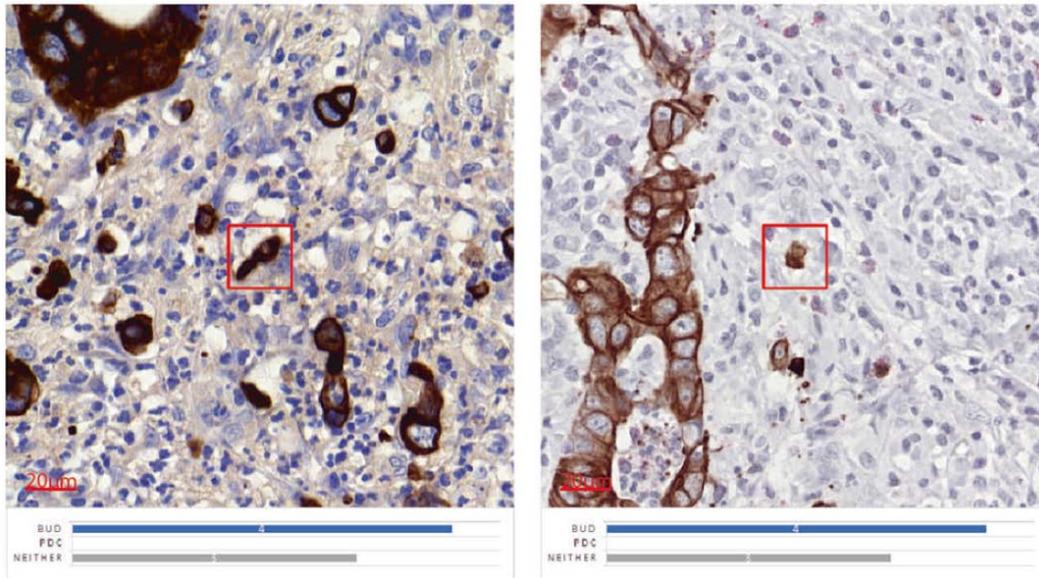
#### 1/ Analyse par le pathologiste

Le bourgeonnement tumoral et les amas peu différenciés ont été analysés pour essayer d'améliorer l'évaluation du risque des patients atteints d'un cancer colorectal. La corrélation entre la présence de ces deux entités et la survie des patients s'est appuyée sur plusieurs études(29,36,38). Certains auteurs annoncent même « the more tumor buds, the worse the clinical outcome »(30). L'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés devrait donc faire partie des facteurs pronostiques des cancers colorectaux. Cependant ces paramètres sont difficilement applicables aujourd'hui en routine.

Malgré leurs définitions histologiques simples, le bourgeonnement tumoral et les amas peu différenciés souffrent d'un manque de reproductibilité, principal frein à leurs applications(33,39–41) (Figure 8). Ces lésions sont situées au front d'invasion au sein d'un stroma souvent inflammatoire et hypercellulaire où la nécrose et la mucine peuvent être présentes. Elles concernent parfois des cellules moins bien différenciées. L'ensemble de ces éléments complique l'interprétation de ces paramètres par les pathologistes. Dans ce cadre, une des pistes pour résoudre ce

problème fut d'essayer de faire ressortir ces lésions grâce à une coloration spécifique immunohistochimique. En effet, une analyse sur lame colorée en immunohistochimie avec un anticorps anti-cytokératine peut aider l'analyse du bourgeonnement tumoral, comme le propose l'ITBCC mais les recommandations sont encore statuées sur une analyse sur lame HES(26).

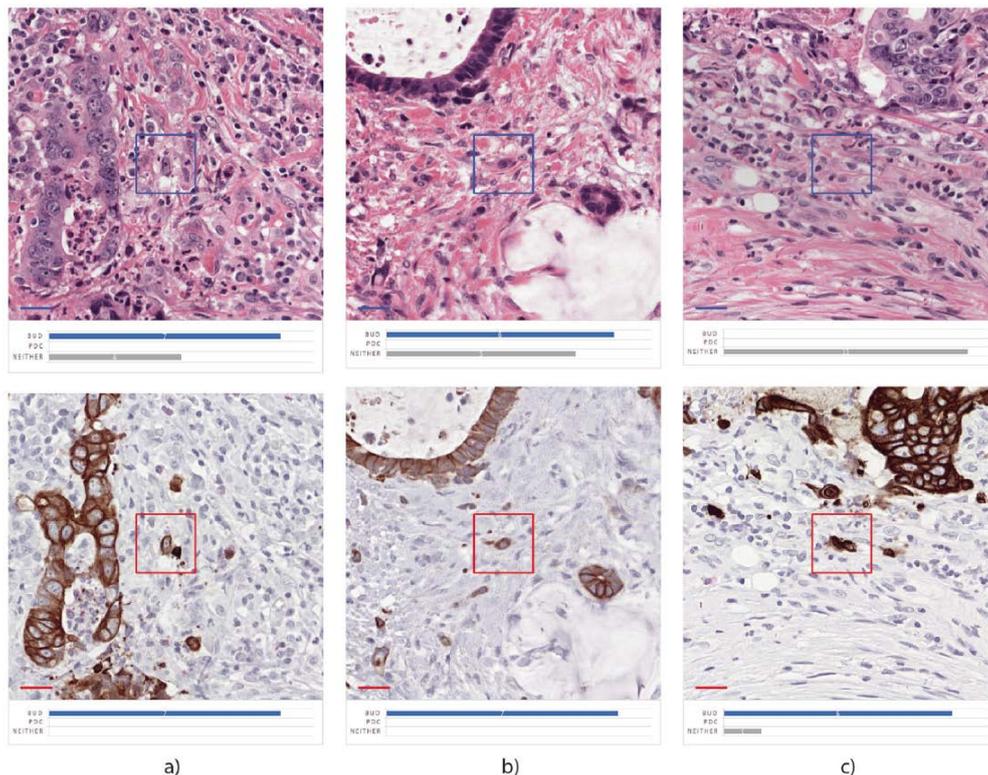
Dans une étude qui regroupe des experts dans le domaine du bourgeonnement tumoral, ce même problème de reproductibilité est souligné, avec une majoration de cette discordance lors de l'analyse sur lames HES par rapport aux lames colorées par immunohistochimie(42). Un travail multicentrique et multinational a étudié la reproductibilité de l'analyse en HES et en immunohistochimie du bourgeonnement tumoral : l'immunohistochimie augmente la détection du nombre de bourgeonnement tumoral par rapport à l'HES mais la reproductibilité intra et inter-observateur reste la même(40). Une étude de 2019 a évalué l'aide potentielle d'une coloration immunohistochimique en proposant à onze pathologistes de sept institutions différentes dans sept pays différents, possédant une expertise dans le bourgeonnement tumoral, d'analyser des lames en HES puis en coloration immunohistochimique. Sur les 3000 lésions de bourgeonnement tumoral et/ou d'amas peu différenciés, seulement 612, 15 et 386 lésions ont été unanimement et respectivement classées en bourgeonnement tumoral, amas peu différenciés et absence de lésion. Les pathologistes étaient donc en accord sur seulement 33 % des lésions avec des coefficients kappa de reproductibilité entre pathologistes très disparates, allant de 0,24 à 0,65(39).



**Figure 8** : Deux exemples de discordance où quatre pathologistes ont conclu à du bourgeonnement tumoral et les 3 autres à une lésion ne correspondant ni à du bourgeonnement tumoral ni à des amas peu différenciés.

*Adapté de Bokhorst et al. Mod. Pathol. 2020.*

Autre donnée intéressante de l'étude, les lésions qui étaient parfois ambiguës pour certains pathologistes, ne l'étaient plus après analyse en coloration immunohistochimique (Figure 9). L'immunohistochimie comme aide reste donc un argument pour un éventuel contrôle des lésions difficiles, mais non forcément pour l'analyse dans un premier temps du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés(39).



**Figure 9** : Exemples de l'apport de la coloration immunohistochimique - sur les lésions a et b, l'immunohistochimie a convaincu les 3 pathologistes indécis sur l'HES à classer la lésion comme du bourgeonnement tumoral ; sur la lésion c, l'ensemble des pathologistes étaient indécis, 2 ont reclassé la lésion en bourgeonnement tumoral.

*Adapté de Bokhorst et al. Mod. Pathol. 2020.*

## 2/ Avantages possibles de l'utilisation d'une intelligence artificielle

La révolution informatique de ces vingt dernières années n'a pas épargné la médecine et encore moins l'anatomie pathologique. Très vite, le potentiel de travailler sur lames histologiques numérisées a été exploité. Les premiers travaux dans ce domaine sont attribués à Mendelsohn and al. en 1965 où des images optiques de cellules et de chromosomes ont été retranscrites sur une bande magnétique, puis lues par un ordinateur afin de reproduire numériquement l'image histologique initiale(43). De nos jours, la numérisation des lames HES est nettement plus rapide et précise avec des scanners de très haute définition, capables de numériser des centaines de lames par heure. Avec les techniques de scannage dits « pyramidaux », chaque zone de la lame aux différents objectifs couramment utilisés, est enregistrée sous la

forme d'une image. Le rendu final est similaire à une véritable lame lue au microscope optique : on parle de microscopie virtuelle(44).

L'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés est une tâche difficile, chronophage et qui souffre d'une variabilité inter-observateur importante. Or, pour l'ordinateur il s'agit d'un simple décompte de cellules, calcul qu'il peut réaliser beaucoup plus vite que le pathologiste et avec toujours la même efficacité. Cette attention aux détails est plus facile pour un algorithme que pour l'œil humain(40). L'intelligence artificielle prend tout son sens en tant qu'extension informatique à l'analyse humaine d'un problème dans laquelle elle nous surpasse.

C'est donc avec l'émergence ces dernières années d'algorithmes toujours plus sophistiqués et d'un développement récent de la pathologie digitale, que l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés pourrait à plus ou moins court terme être appliquée en routine.

## IV/ Intelligence artificielle

### 1/ Définition de l'intelligence artificielle

Selon le dictionnaire Larousse, l'intelligence artificielle est « l'ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine »(45). Apparue il y a cinquante ans et grand terrain des innovations informatiques de ces dix dernières années, les potentiels de l'intelligence artificielle ont été d'emblée étudiés dans de nombreux domaines, et la médecine n'y a pas échappé. Prochainement l'intelligence artificielle pourrait être une aide dans la décision médicale, en analysant, par exemple, des dossiers médicaux, aider à l'analyse d'image radiologique ou assister un robot-chirurgien. Demain elle pourrait faire fonctionner une prothèse connectée et pourquoi pas remplacer une capacité cérébrale altérée(46).

### 2/ Apprentissage supervisé et non supervisé

Les algorithmes fonctionnent sur un principe de données d'entrée et de résultats de sortie. Il y a deux façons pour fournir ces données d'entrée.

La première dite « apprentissage supervisé » utilise une base de données conséquente pour lesquelles chaque donnée a été étiquetée avec sa réponse de sortie, afin de guider l'algorithme. Par exemple, des textes en langue anglaise sont étiquetés en tant que tel, tout comme pour des textes en langue française et des textes en langue espagnole. Par la suite, face à un nouveau texte donné à l'algorithme, celui-ci va lui attribuer une probabilité d'appartenance à une des trois langues. C'est pourquoi ce type d'apprentissage est privilégié pour les tâches de classification et de régression, qui est l'attribution d'une probabilité.

Le deuxième apprentissage est lui à l'inverse qualifié de « non supervisé ». Les données d'entrée ne sont pas étiquetées, l'algorithme va analyser ces données et réaliser des clusters. Ces clusters sont ensuite analysés pour en apprendre plus sur les données elles-mêmes, sur leurs caractéristiques communes. Les critères de classement obtenus sont parfois même déroutants pour l'humain. Ces algorithmes ont un domaine d'action particulier dans les tâches de recommandation et de personnalisation. Par exemple, ce sont eux qui, en analysant les contenus qu'un utilisateur d'une plateforme vidéo en ligne va regarder, vont classer cet utilisateur dans un cluster et lui proposer d'autres contenus susceptibles de lui plaire.

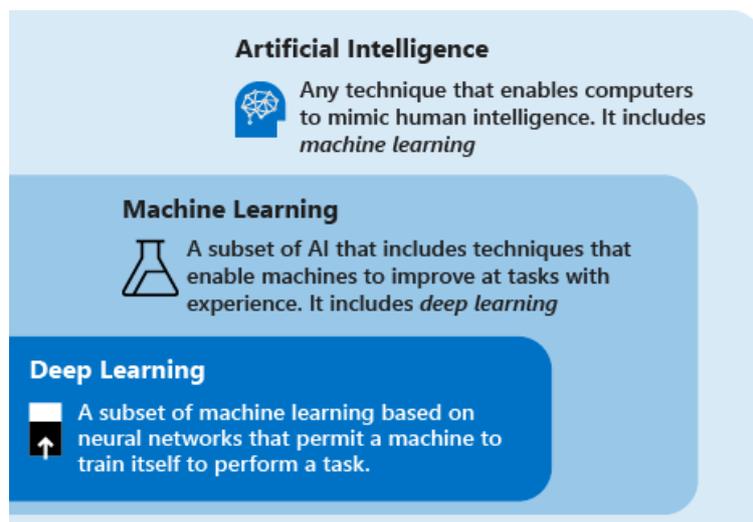
Une de ces deux branches de l'analyse de données n'est pas meilleure que l'autre, chacune excellant dans certaines tâches bien précises. Ces deux méthodes sont utilisées en médecine pour l'analyse d'images numérisées d'histologie. Il existe d'autres méthodes d'apprentissage, « semi-supervisé » et « par renforcement » par exemple, elles sont utilisées dans d'autres domaines comme le jeu ou la robotique(47,48).

### 3/ Machine learning et deep learning

Le machine learning ou « apprentissage automatique » est une sous-discipline de l'intelligence artificielle qui utilise des algorithmes de traitement de données. Ces derniers nécessitent une phase d'entraînement, puis une phase de validation et enfin une phase en autonomie totale. La force de ces algorithmes réside dans leur capacité à s'améliorer par eux-mêmes au fur et à mesure des résultats qu'ils vont trouver.

Le deep learning ou « apprentissage profond » est l'avancée la plus récente de ces dernières années en matière d'intelligence artificielle. Il s'agit d'une évolution du machine learning qui utilise des algorithmes beaucoup plus complexes de types « réseaux de neurones ». Ceux-ci permettent une augmentation considérable des capacités de traitement du volume de données.

Pour illustrer ces deux types d'intelligence artificielle, prenons l'exemple d'une voiture autonome : elle utilise du machine learning pour analyser son champ de vision, mais traite ses données par du deep learning pour choisir quelle décision prendre(49).



**Figure 10** : Hiérarchisation schématique des techniques actuelles d'intelligence artificielle

#### 4/ Exemples récents de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le cancer colorectal

En 2019, Reichling et al. ont voulu démontrer l'aide de l'analyse par intelligence artificielle dans le cas de cancers colorectaux, pour améliorer l'évaluation du pronostic des patients de stade III. Ils ont analysé plusieurs paramètres histologiques des cellules tumorales (réunis sous un score unique DGMate – DiGital tuMor pArameTErs) et ont démontré qu'un score élevé est lié à une moins bonne survie des patients. Les tumeurs avec un stroma tumoral important sont également corrélées à une moins bonne survie des patients de stade III. Leurs résultats comportent aussi un lien significatif entre la survie et un score plus complet associant l'analyse du stroma tumoral, du DGMate et l'infiltrat inflammatoire des lymphocytes

CD3. Ce score est même plus performant que l'immunoscore. Le score DGMate est composé de huit paramètres isolés par l'algorithme d'intelligence artificielle. Celui-ci n'est pas corrélé au statut RAS, MSI ou à la différenciation tumorale. L'analyse par intelligence artificielle sur pathologie digitale identifierait donc des paramètres pronostiques non reconnus par l'œil humain(50).

Un autre travail de Kather et al. porte sur la prédiction du statut microsatellitaire sur lames HES par intelligence artificielle dans les cancers gastro-intestinaux. Le statut MSI permet d'instaurer une immunothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques. L'absence ou le retard de son analyse est une possible perte de chance pour les patients. Le logiciel de deep learning Resnet18 a fait le diagnostic de statut d'instabilité microsatellitaire avec une aire sous la courbe de 0,84. Les auteurs concluent donc à l'efficacité de cette méthode d'analyse, qui doit cependant être adaptée à chaque tumeur et à chaque ethnicité, les paramètres histologiques pouvant varier(51).

## VI/ MATERIEL ET METHODE

Ces quelques travaux ne sont que de rares exemples des différents domaines d'études de l'intelligence artificielle dans la pathologie carcinologique. Afin de faire un état des lieux des recherches à l'heure actuelle, les mots clés suivants ont été utilisés dans PubMed pour retrouver les travaux portant sur l'analyse par intelligence artificielle du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés : Tumor Budding, Poorly Differentiated Clusters, Artificial Intelligence, Colorectal cancer, Machine Learning, Deep Learning. Les travaux les plus informatifs couvrent une période allant de 2014 à 2021. Ci-dessous un tableau (Figure 11) les répertorient :

Date de publication	Titre de l'article	Auteurs	Cohorte	Lames étudiées / Intelligence artificielle	Résultats principaux
Juin 2014	Quantification of tumour budding, lymphatic vessel density and invasion through image analysis in colorectal cancer(8)	Caie PD, Turnbull AK, Farrington SM, Oniscu A, Harrison DJ	- 50 patients de moins de 60 ans atteints d'un cancer colorectal	- Zone du front d'invasion coloré par immuno-fluorescence - Machine learning	- Le BT est bien quantifié par l'IA et est significativement corrélé avec une moins bonne survie (HR=5,7 [2,38-13,8])
Juillet 2018	Digital image analysis of pan-cytokeratin stained tumor slides for evaluation of tumor budding in pT1/pT2 colorectal cancer: Results of a feasibility study(52)	Jepsen RK, Klarskov LL, Lippert MF, et al.	- 126 patients atteints de cancer colorectal avec 62 de stade pT1N+ ou 0 et 64 de stade pT2N+ ou 0	- Lames entières colorées en IHC par une anti-cytokératine - Algorithme d'analyse	- Bonne corrélation entre l'analyse manuelle et digitale (Spearman = 0,71-0,88) - L'estimation digitale est supérieure à l'analyse manuelle avec un nombre médian de 3-4 lésions en plus - L'analyse digitale est très reproductible entre utilisateurs
Août 2018	Automatic evaluation of tumor budding in immunohistochemically stained colorectal carcinomas and correlation to clinical outcome(53)	Weis C-A, Kather JN, Melchers S, et al	- 20 cas parmi les 381 d'une cohorte de patients avec un cancer colorectal (21 % de stade I, 32% de stade II, 33 % de stade III et 14 % de stade IV)	- Lames entières et TMA colorées en IHC avec une anticytokératine - Machine learning	- Excellente corrélation entre l'analyse humaine et par l'IA sur le nombre absolue de BT par image - Le nombre de BT au front d'invasion et le nombre de hotspots ne sont pas corrélés au risque de métastase ganglionnaire mais la répartition des clusters de BT oui (p=0,003) - l'analyse sur TMA n'est pas applicable car l'analyse de la lame n'est pas exhaustive
Mars 2019	Automated Analysis of Lymphocytic Infiltration, Tumor Budding, and Their Spatial Relationship Improves Prognostic Accuracy in Colorectal Cancer(38)	Nearchou IP, Lillard K, Gavriel CG, Ueno H, Harrison DJ, Caie PD	- 362 cas de patients atteints d'un cancer colorectal de stade II (fusion de 3 cohortes, patients inclus de 2002 à 2011)	- Lames entières colorées en immuno-fluorescence - Machine learning	- Le nombre de TB et l'infiltrat inflammatoire sont corrélés à la survie - La relation spatiale du TB et de l'infiltrat inflammatoire est un facteur pronostique encore plus fort (HR=18,75 [6,46-54,43]) que pris isolément - La relation spatiale par IA du TB et de l'infiltrat inflammatoire dans le micro-environnement tumoral augmenterait la précision du risque pronostique des patients du stade II
Décembre 2019	Tumor Budding Detection System in Whole Slide Pathology Images(54)	Fauzi MFA, Chen W, Knight D, Hampel H, Frankel WL, Gurcan MN	- 5 lames de cancer colorectal	- Lames entières colorées en IHC par un anti CKAE1/AE3 - Machine learning	- Au fort grossissement : 64 des 70 lésions ont été bien analysées par l'IA (6 faux négatifs et 8 faux positifs - sensibilité de 91,4 % - spécificité de 88,9 %) - Sur lames entières : sensibilité de 70 % - spécificité de 82 %
2019	Automatic Detection of Tumor Buds in Pan-Cytokeratin Stained Colorectal Cancer Sections by a Hybrid Image Analysis Approach(55)	Bergler M, Benz M, Rauber D, et al.	- 87 Lames sélectionnées par les pathologistes (51 pour la cohorte d'entraînement, 18 pour la cohorte de validation et 18 pour la cohorte de test)	- Lames entières colorées en IHC par une anti-cytokératine - Deep learning	- Précision de 0,977 et sensibilité de 0,934 sur une analyse de 8000 lésions de bourgeonnement tumoral
Novembre 2020	Establishment and Clinical Application of an Artificial Intelligence Diagnostic Platform for Identifying Rectal Cancer Tumor Budding(56)	Liu S, Zhang Y, Ju Y, et al.	- 236 cas de cancers rectaux inclus de 2015 à 2017	- Lames entières colorées en HES - Deep learning	- le logiciel d'analyse est efficace avec une aire sous la courbe de 0,714 sur la cohorte d'entraînement - l'aire sous la courbe de la cohorte de validation de 0,88 valide l'algorithme pour l'analyse en routine du bourgeonnement tumoral
Février 2021	Development and initial validation of a deep learning algorithm to quantify histological features in colorectal carcinoma including tumour budding/poorly differentiated clusters(37)	Pai RK, Hartman D, Schaeffer DF, et al.	- 230 cas avec analyse de TMA pour la cohorte de d'entraînement - 136 cas avec analyse d'une lame entière pour la cohorte de test	- Lames entières colorées en HES - Deep learning	- L'analyse du pourcentage de TB/PDC dans le lit tumoral ou au front d'invasion est corrélé avec l'analyse manuelle pour le risque de métastases ganglionnaires et métastatiques (p<0,001) - La corrélation est même supérieure pour l'analyse de l'algorithme par rapport au compte manuel validé

**Figure 11** : Principales études concernant l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés par intelligence artificielle.

## RESULTATS

### I/ Paramètres techniques de l'analyse d'images numérisées

#### 1/ Numérisation des lames et zones d'analyses

Le premier paramètre fondamental à statuer avant toute analyse reste le support de la-dite analyse. Le travail peut porter sur une lame numérisée entière (ou « Whole Slide Image ») ou sur une zone précise, ici le front d'invasion tumoral.

En pathologie courante, plusieurs études ont prouvé la non infériorité de l'analyse en microscopie virtuelle sur lames entières numérisées par rapport aux gold standard de la microscopie optique(40,44). Dans certains pays où la pathologie digitale est bien développée, certains diagnostics sur lames numérisées sont autorisés par des recommandations récentes.

Le bourgeonnement tumoral selon les recommandations de l'ITBCC, doit être évalué au niveau du front d'invasion tumoral, plus particulièrement au niveau des « hot spots ». Certains algorithmes sont donc entraînés pour retrouver cette zone spécifique en parfaite autonomie, d'autres nécessitent une délimitation manuelle. Les premières études concentrent leur analyse sur le front d'invasion tumoral. Les dernières en date, grâce au développement des algorithmes et à l'augmentation des puissances de calcul, travaillent sur l'ensemble de la lame numérisée, sans sélection manuelle des zones à analyser.

#### 2/ Différentes colorations possibles

Très vite, devant la difficulté de visualisation des lésions de bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés sur lames colorées en HES, l'aide d'une coloration immunohistochimique a émergé, pour mieux mettre en évidence les cellules tumorales. Le plus souvent c'est un anticorps ciblant une cytokératine membranaire

qui est utilisé, la plus courante étant la panCytokératine AE1/AE3. Cette lecture ne fait pas partie des recommandations de l'ITBCC mais est décrite comme pouvant être une aide. En effet, plusieurs études montrent que le nombre de bourgeonnement tumoral est majoré en immunohistochimie par rapport à une lecture sur lame HES, que ce soit pour l'humain(33,41) ou pour l'intelligence artificielle(52). Cependant cette pratique ne résout pas le problème de la variabilité inter-observateur. Celle-ci est parfois améliorée grâce à la coloration immunohistochimique(52) mais reste parfois identique(33).

L'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés par immunohistochimie est associée à plusieurs problèmes : les fragments cellulaires de cellules nécrosées peuvent être interprétés comme du bourgeonnement tumoral. Une mauvaise intensité de la coloration peut créer des faux négatifs avec des lésions non marquées(39).

Ces problèmes sont minimisés avec l'analyse par l'intelligence artificielle. Les algorithmes sont entraînés pour une analyse soit sur lame HES soit sur lames IHC, voire sur une superposition des deux. L'analyse sur image digitalisée permet de jouer sur le contraste, l'intensité des couleurs, permettant ainsi de rattraper certains faux positifs et faux négatifs. La recherche du noyau est un paramètre important dans de nombreux algorithmes car sa présence témoigne du fait que l'objet coloré correspond à une cellule. Cette vérification est possible en microscopie optique mais elle est bien plus facile par la machine, surtout sur une lame colorée en immunohistochimie. En effet, la machine peut détecter plus facilement que l'œil humain par négatif les noyaux non colorés sur la lame colorée avec l'anticorps anti-cytokératine, qui est un marquage membranaire.

### 3/ Algorithmes d'intelligence artificielle proposés

Les algorithmes utilisés dans l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés fonctionnent pour la plupart avec la technique de machine learning, qui est particulièrement efficace dans le domaine de traitement d'image. Cependant, les derniers travaux ont testé des algorithmes de deep learning, ceux-ci s'étant considérablement améliorés ces dernières années. Les algorithmes d'intelligence

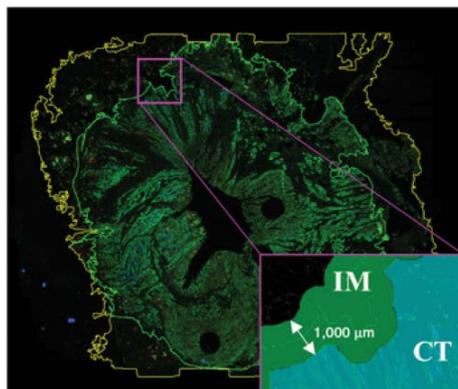
artificielle sont détaillés après ce tableau (Figure 12) qui résume les différentes méthodes d'analyses utilisées, précisant leurs avantages et inconvénients respectifs.

Date	Article	Méthode	Avantages	Inconvénients / faux positifs (PF) et faux négatifs (FN)
Juin 2014	Quantification of tumour budding, lymphatic vessel density and invasion through image analysis in colorectal cancer(8)	Triple marquages immunofluorescents pour délimiter les cytoplasmes, les noyaux et les parois lymphatiques. Analyse au niveau du front d'invasion des lésions de BT et des embolies lymphatiques. La zone avec 15 images adjacentes contenant le plus de lésions de BT était considéré comme le hotspot	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visualisation des lésions de BT et des embolies sur une même lame</li> <li>- Lecture facile des lésions avec un contraste marqué des colorations</li> <li>- Lecture de lame entière</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FN et FP : Mauvaise discrimination entre les 3 marquages</li> <li>- Bonne correspondance entre les 15 images et la zone de 0,785mm<sup>2</sup> recommandée ?</li> <li>- Technique d'immunofluorescence plus lourde et longue à mettre en pratique</li> </ul>
Juillet 2018	Digital image analysis of pan-cytokeratin stained tumor slides for evaluation of tumor budding in pT1/pT2 colorectal cancer: Results of a feasibility study(52)	Sélection de 5 hotspots par lame colorée par IHC. Au faible grossissement, élimination des lésions non pertinentes, au fort grossissement, sélection des 5 disques de 0.238mm <sup>2</sup> avec la plus grande densité de BT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sélection de 5 hotspots</li> <li>- Sélection par l'IA des hotspots sur le nombre de lésions et non sur l'appréciation visuelle de l'intensité de la coloration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FP : fibroblastes activés, débris cytoplasmiques</li> <li>- FN : débris cytoplasmiques correspondant à une vraie cellule isolée (absence de jeu dans l'épaisseur de la lame pour faire apparaître un éventuel noyau)</li> </ul>
août 2018	Automatic evaluation of tumor budding in immunohistochemically stained colorectal carcinomas and correlation to clinical outcome(53)	- Création d'une grille virtuelle au front d'invasion tumoral délimité manuellement, calcul du nombre de BT dans chaque case de la grille et sélection du hotspot. (lame IHC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse complète de la zone d'invasion tumorale</li> <li>- Analyse spatiale des lésions de BT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FN : contours cellulaires insuffisants</li> <li>- FP : cellule isolée dans une lumière glandulaire</li> </ul>
Mars 2019	Automated Analysis of Lymphocytic Infiltration, Tumor Budding, and Their Spatial Relationship Improves Prognostic Accuracy in Colorectal Cancer(38)	- Calcul du nombre de BT et de la densité de BT/mm <sup>2</sup> sur une bande de 1000µm de chaque côté de la ligne du front d'invasion définie par l'algorithme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse ciblée sur le front d'invasion tumoral</li> <li>- analyse complémentaire de l'infiltrat inflammatoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FN : lésions plus à distance non analysées, mucine et nécrose exclues de l'analyse</li> <li>- Technique d'immunofluorescence</li> </ul>
Décembre 2019	Tumor Budding Detection System in Whole Slide Pathology Images(54)	- Délimitation du front d'invasion par l'algorithme, puis analyse dans chaque champ le long de cette ligne du nombre de lésions de BT (lame IHC)	- Analyse autonome sur l'ensemble de la lame	- FN : lésions plus à distance non analysées, mauvaise délimitation du front d'invasion par l'algorithme
2019	Automatic Detection of Tumor Buds in Pan-Cytokeratin Stained Colorectal Cancer Sections by a Hybrid Image Analysis Approach(55)	- Apprentissage du logiciel à repérer les lésions marquées, puis à les trier en vraies et fausses lésions grâce à un apprentissage supervisé. (lames IHC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apprentissage par l'erreur de l'algorithme</li> <li>- Algorithme déjà utilisé avec succès pour la recherche de BT sur les polypes coliques</li> </ul>	- FP et FN : idem précédentes étude avec coloration IHC
Novembre 2020	Establishment and Clinical Application of an Artificial Intelligence Diagnostic Platform for Identifying Rectal Cancer Tumor Budding(56)	- Apprentissage de l'algorithme VGG16 développé sur une banque d'images en ligne, à reconnaître des lésions de BT annotées manuellement sur lames HES. Lecture de la lame entière HES et calcul du nombre de BT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Travail sur lames HES (aucune coloration complémentaire)</li> <li>- Apprentissage très rapide de l'algorithme</li> <li>- 22 secondes en moyenne de lecture par lame</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Logiciel d'analyse d'image non développé initialement pour les images histologiques</li> <li>- Difficultés d'analyse dans les zones nécrotiques ou inflammatoires</li> <li>- Analyse que de tumeurs rectales</li> </ul>

Février 2021	Development and initial validation of a deep learning algorithm to quantify histological features in colorectal carcinoma including tumour budding/poorly differentiated clusters(37)	- Apprentissage d'un algorithme commercialisé de deep learning à reconnaître entre autres, les BT et des APD, et 11 autres paramètres histologiques.	- Analyse de 13 paramètres histologiques diagnostiques et pronostiques - Travail sur lames HES de routine - Analyse de la nécrose et de l'infiltrat inflammatoire	- Analyse commune des lésions de BT et d'APD - Plusieurs paramètres ne sont pas utilisés en routine
--------------	---	--	---	--

**Figure 12** : Avantages et inconvénients des algorithmes proposés

Dans leur étude Nearchou et al. ne sélectionnent pas les points chauds mais l'ensemble de la zone péri-tumorale(38). Pour cela, ils utilisent des lames entièrement numérisées et colorées par immunofluorescence avec un anticorps ciblant les cellules épithéliales. Ils ont entraîné l'algorithme de machine learning à différencier les cellules tumorales et non tumorales. Cette différence faite, une frontière entre la tumeur et le stroma non tumoral est tracée. Ils analysent ensuite une bande de stroma d'une largeur de 1000µm : 500µm de chaque côté de la ligne matérialisant le front d'invasion de la tumeur (Figure 13). Utilisant une analyse des noyaux, les cellules tumorales détectées dans cette zone étaient classées selon la positivité et l'intensité de la fluorescence de leur noyau, de leur cytoplasme et de leur membrane. Les amas cellulaires de moins de 5 cellules sont déclarés comme du bourgeonnement tumoral. La densité, bourgeonnement tumoral/mm<sup>2</sup>, et le nombre absolu de lésions ont également été rapportés.

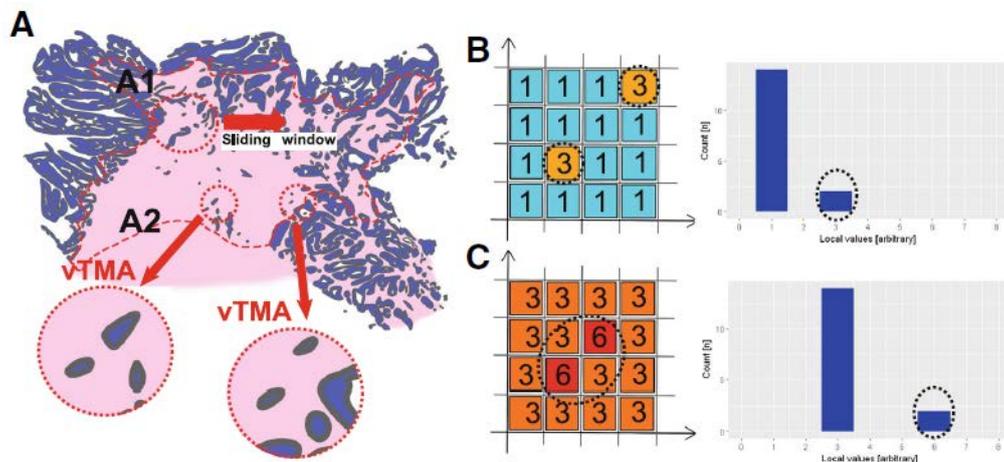


**Figure 13** : CT = Tumeur / IM = zone d'analyse.

*Adapté de Nearchou et al. Cancer Immunol. 2019.*

Weis et al.(53) proposent une étude sur lames entières colorées en immunohistochimie avec un anticorps anti-cytokératine. Le front d'invasion tumoral est dessiné manuellement par les pathologistes. Ensuite, une grille virtuelle

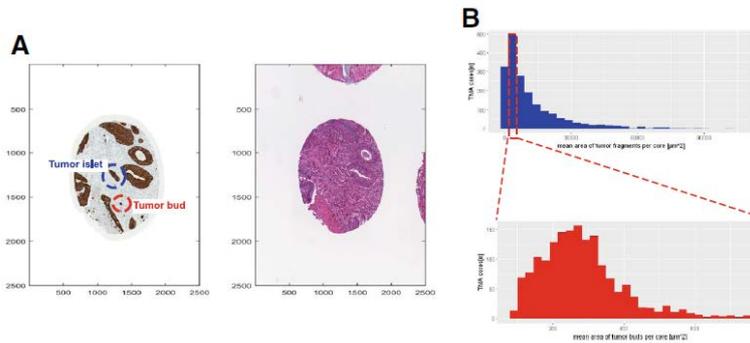
représentant la lame, chaque case de la grille correspondant à un disque de 1800 pixels (vTMA), est créée (Figure 14).



**Figure 14** : Segmentation en grille du front d'invasion tumoral en multiples zones d'analyse (vTMA) et graphique de densité de bourgeonnement tumoral en résultant.

*Adapté de Weis et al. Diag. Pathol. 2018.*

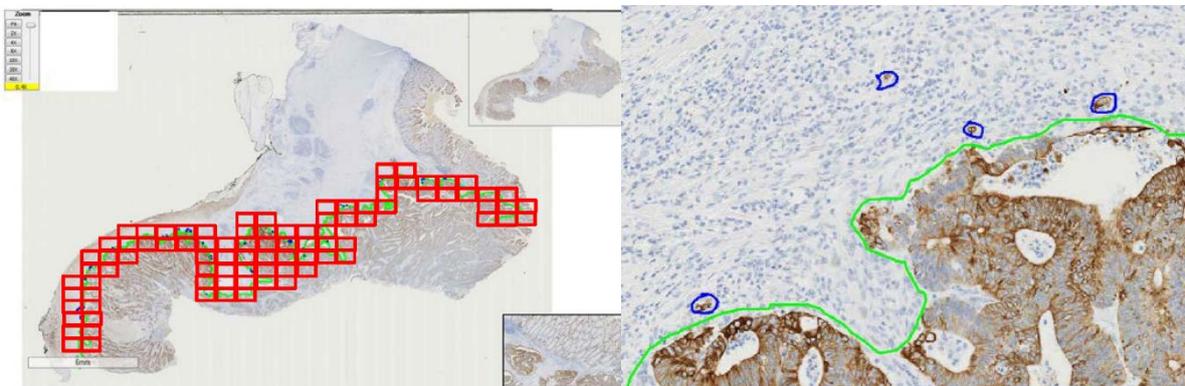
Au sein de chaque case un décompte du nombre de bourgeonnement tumoral est réalisé. Pour cela, la première étape consiste à séparer les tissus positifs et le fond négatif, et à créer une image binaire. Après l'élimination du fond négatif, les objets positifs sont ensuite analysés selon leur forme, leurs distances respectives ainsi que leurs éloignements, et l'algorithme les rattache ou non à la tumeur principale. Les petits objets restants sont à nouveau analysés selon leur taille : si ils sont trop petits (définis comme des débris) pour être considérés comme du bourgeonnement tumoral ou si ils sont trop gros (définis comme des îlots tumoraux), ils sont exclus (Figure 15). Puis entre en action le logiciel d'intelligence artificielle spécialement entraîné pour classer ces lésions restantes. En regroupant de nombreux paramètres morphologiques comme leur taille, forme ou distribution, chaque objet est considéré comme du bourgeonnement tumoral ou non. Par la suite, en analysant la grille (Figure 14), on peut en déduire les hotspots, les densités ou encore les relations spatiales entre les lésions de bourgeonnement tumoral.



**Figure 15** : Analyse de la taille pour définir si la lésion correspond à du bourgeonnement tumoral ou à un îlot tumoral.

*Adapté de Weis et al. Diagn. Pathol. 2018.*

Une autre approche est proposée dans l'étude de Fauzi et al. Ces derniers étudient des lames entières colorées en immunohistochimie avec un anticorps anticytokératine AE1/AE3(54). Leur algorithme définit d'abord la zone frontière d'invasion tumorale au faible grossissement, puis au fort grossissement les champs à analyser tout le long de cette ligne (Figure 16).

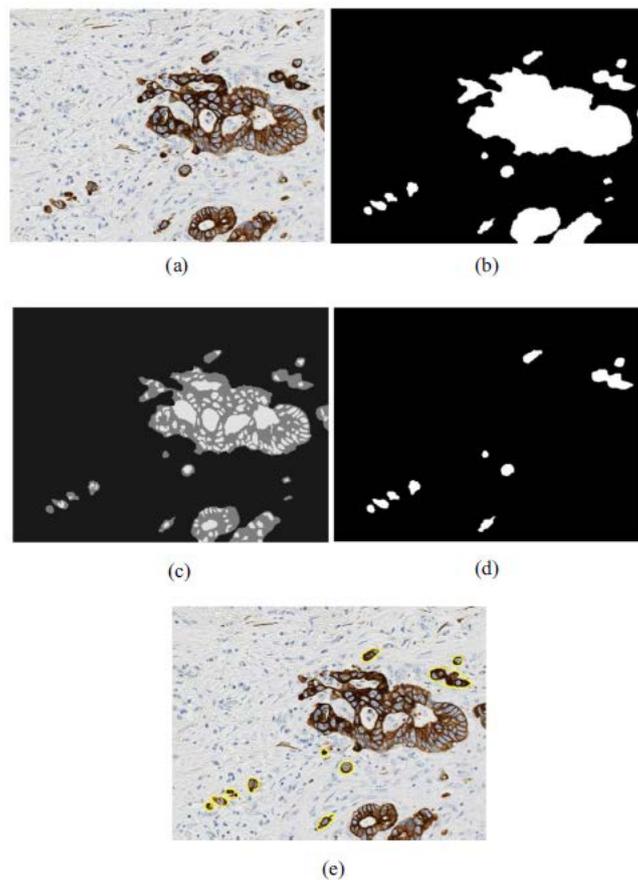


**Figure 16** : A gauche, on observe une délimitation du front d'invasion et des champs qui seront analysés au fort grossissement (rectangles rouges) / A droite, exemple d'un champ analysé avec le front d'invasion tumoral représenté par la ligne verte, les lésions de bourgeonnement tumoral sont entourées en bleu.

*Adapté de Fauzi et al. Med. Syst. 2018.*

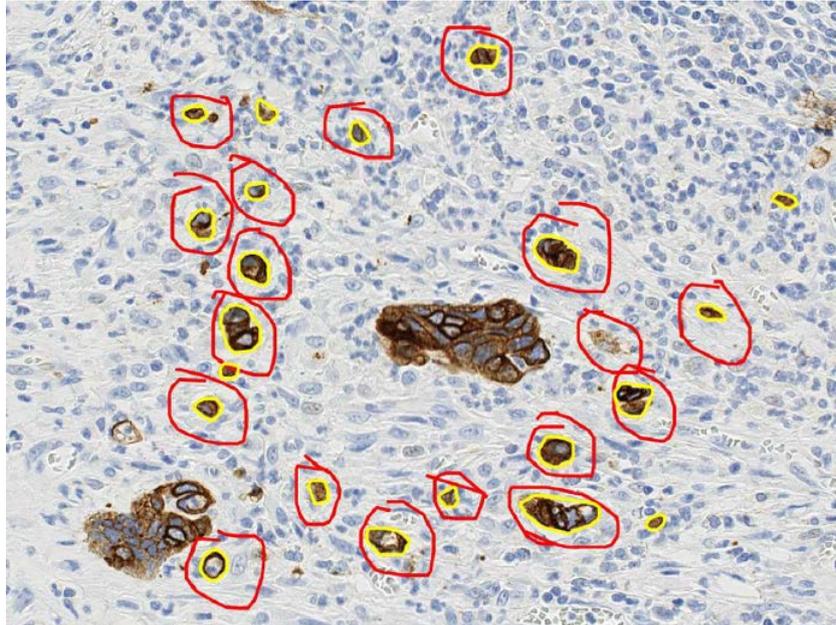
Dans chaque champ, l'algorithme commence par prendre en compte les cytoplasmes colorés en marron, les noyaux non colorés, et il élimine les objets trop petits, considérés comme de la nécrose. Ainsi, l'algorithme redéfinit les zones de tissu tumoral et non tumoral. Ensuite, les noyaux sont analysés en fonction de leur taille, de leur forme, et seuls ceux considérés arbitrairement (taille définie par les auteurs)

comme de vrais noyaux sont gardés : les cellules sont donc considérées comme de vraies cellules carcinomateuses. Enfin, les formations de de 1 à 5 cellules sont classées comme des lésions de bourgeonnement tumoral (Figures 17 et 18). L'algorithme passe au champ suivant et ainsi de suite jusqu'à avoir étudié toute le front d'invasion tumoral.



**Figure 17** : a/ champ étudié avec coloration immunohistochimique par la CK AE1/AE3 – b/ segmentation des tissus tumoral et non tumoral – c/ détection des noyaux – d/ détection des lésions de bourgeonnement tumoral – e/ image finale.

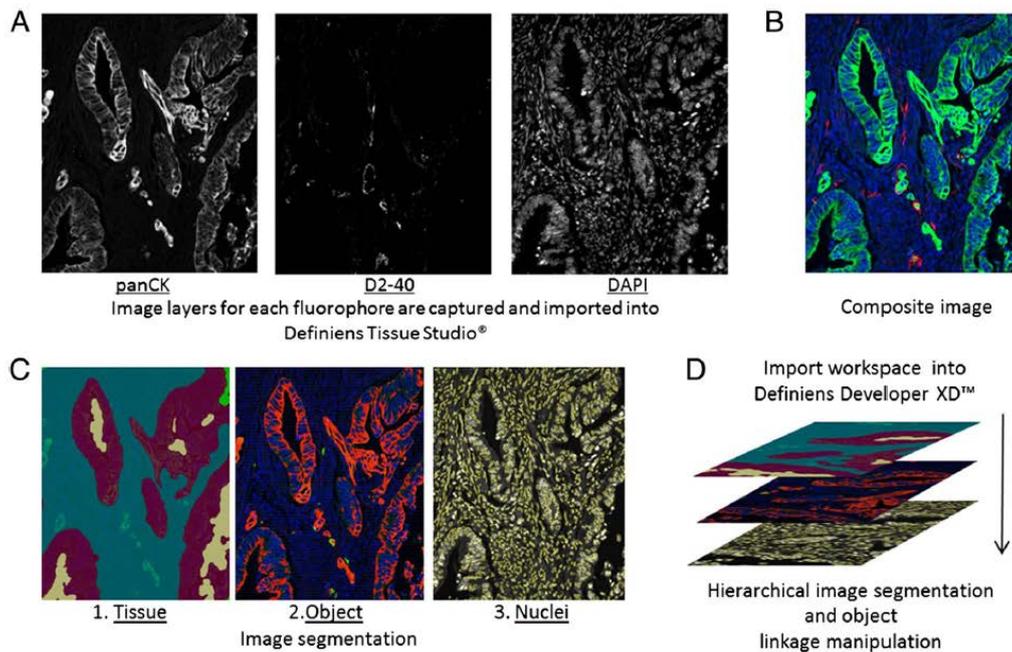
*Adapté de Fauzi et al. Med. Syst. 2018.*



**Figure 18** : Exemple concret, cette illustration montre la capacité de l'algorithme à analyser de nombreuses lésions, même proches, sans faux négatif ou positif – les lésions de plus de 5 cellules et les débris marqués sont mis de côté.

*Adapté de Fauzi et al. Med. Syst. 2018.*

Caie et al.(8) ont étudié le bourgeonnement tumoral et les embolies lymphatiques carcinomateux. Travaillant sur lames entières en immunofluorescence ils ont coloré les lames avec une cytokératine cytoplasmique, un marqueur nucléaire (le DAPI) et un marqueur ciblant la paroi des vaisseaux lymphatiques (le D2-40). Les lames sont segmentées grâce à un logiciel de machine learning en 3 régions d'intérêt : zone tumorale, zone de stroma et zone de nécroses, lumières ou absence de tissu. Ensuite, l'analyse des 3 marqueurs au niveau du front d'invasion de la tumeur permet de classer les objets marqués en noyaux, cellules épithéliales et vaisseaux lymphatiques. L'analyse couplée de ces résultats permet de détecter les lésions de bourgeonnement tumoral, définies comme 1 à 5 cellules épithéliales cytokératine positives avec noyaux DAPI positifs (Figure 19). La zone avec quinze images adjacentes contenant la plus grande densité de bourgeonnement tumoral était sélectionnée pour calculer le nombre absolu de bourgeonnement tumoral pour la lame.



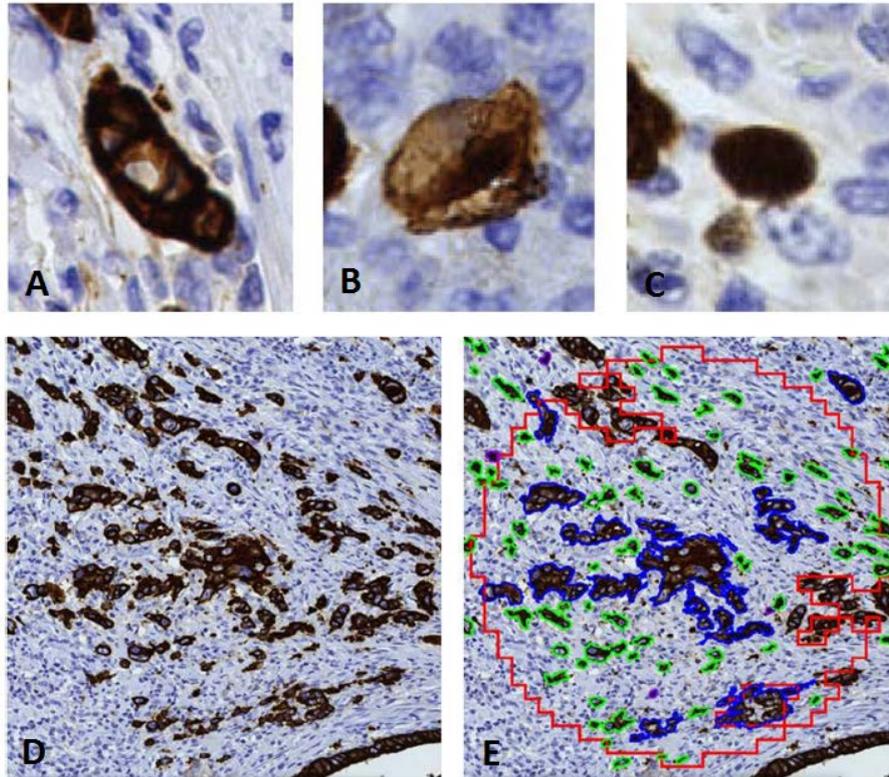
**Figure 19** : Segmentation des différents éléments avec les trois colorations et superpositions des différentes images pour aboutir à l'image composite finale.

*Adapté de Caie et al. Transl. Med.2014.*

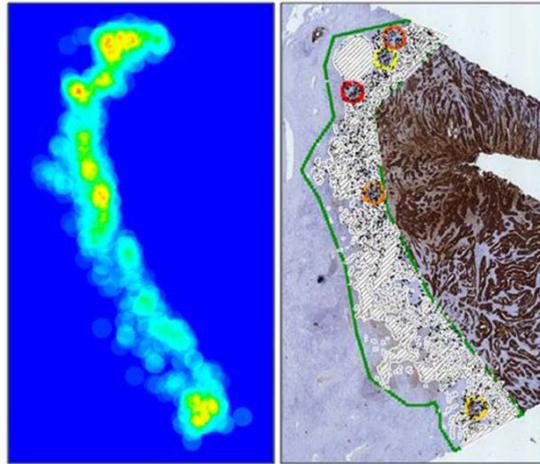
Jepsen et al.(52) analysent dans leur étude la faisabilité d'une analyse du bourgeonnement tumoral sur lames digitales. Pour cela, les auteurs ont comparé le calcul du nombre de bourgeonnement tumoral par une sélection manuelle des hotspots *versus* un calcul automatique des hotspots.

Ils ont développé leur algorithme sur des lames colorées en immunohistochimie par un anticorps anticytokeratine : 20 lames pour la cohorte d'entraînement et 76 lames pour la cohorte de validation. La région de hotspot est sélectionnée manuellement sur chaque lame afin d'étudier les variations entre l'homme et l'algorithme. Ce dernier procède schématiquement en 3 étapes : au faible grossissement, il élimine les zones non intéressantes en séparant les structures positives ou négatives à l'anticorps anti-cytokératine et en supprimant celles qui sont trop grandes pour correspondre à du bourgeonnement tumoral. La deuxième étape, au grossissement x20, consiste à segmenter les structures positives et à les classer en bourgeonnement tumoral si elles répondent aux caractéristiques suivantes : avoir une taille compatible pour être du bourgeonnement tumoral, contenir 1 à 5 noyaux, ne pas être située dans une zone de débris, ne pas contenir de lumière et avoir des contours cytoplasmiques suffisamment nets. Enfin pour la troisième étape, l'intelligence artificielle identifie le point central d'un disque de 0,238mm<sup>2</sup> avec la plus

grande densité de lésions de bourgeonnement tumoral, et y calcule le nombre de bourgeonnement tumoral (Figure 20). Sur chaque lame, les 5 hotspots avec le plus de bourgeonnement tumoral sont ainsi sélectionnés (Figure 21).



**Figure 20** : A - structure positive en immunohistochimie considérée comme du bourgeonnement tumoral / B - structure exclue pour ses contours trop flous / C - structure exclue pour son absence de noyau / D - exemple de hot spot sélectionné / E - en rouge le plus grande densité de bourgeonnement tumoral, en bleu les structures non retenues comme du bourgeonnement tumoral; en vert d'autres lésions de bourgeonnement tumoral. *Adapté de Jepsen et al. Nat. Med. 2019.*

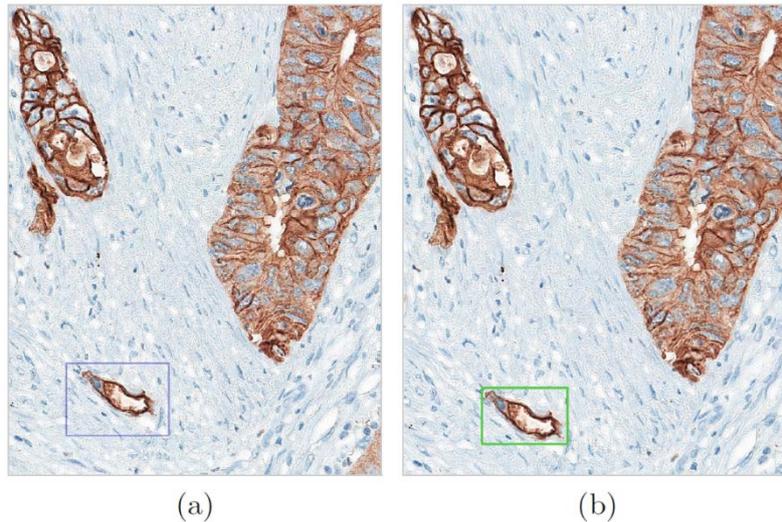


**Figure 21** : A gauche - carte de fréquentation en fonction du nombre de bourgeonnement tumoral / A droite - lame équivalente avec la zone d'intérêt délimitée par les lignes vertes, les 5 hotspots correspondent aux cercles.

*Adapté de Jepsen et al. Nat. Med. 2019.*

Bergler et al. utilisent un algorithme en deep learning dans leur étude(55). Ils proposent une démarche diagnostique différente, détectant dans un premier temps des lésions suspectes d'être du bourgeonnement tumoral puis, élimination dans un deuxième temps de façon la plus précise possible les faux positifs. Des experts ont annoté des centaines de lésions de bourgeonnement tumoral mais aussi des lésions à considérer comme des faux positifs pour que le logiciel apprenne à différencier le vrai du faux dans l'analyse du bourgeonnement tumoral.

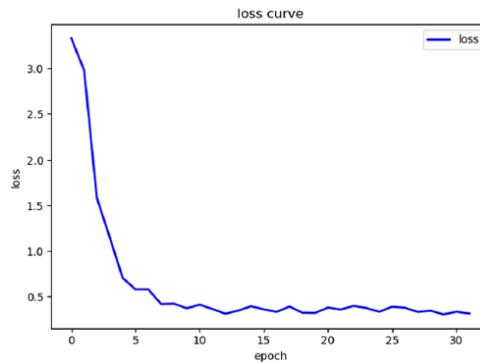
Les lames analysées sont des lames entières colorées en immunohistochimie par un anticorps anti-cytokératine (Figure 22). L'algorithme crée une image binaire avec les structures positives ou négatives. Il analyse ensuite le nombre de cellules cohésives entre elles, deux cellules sont considérées comme cohésives si la distance entre elles est inférieure à la taille moyenne d'une cellule tumorale, et ne garde que les amas de 1 à 5 cellules comme étant du bourgeonnement tumoral. Tous ces amas cellulaires sont ensuite traités par les réseaux de neurones de l'algorithme de deep learning AlexNet qui élimine les faux positifs.



**Figure 22** : Exemple de corrélation parfaite entre l'annotation manuelle (a) et la détection par l'algorithme (b). *Adapté de Bergler et al. 2019.*

Une étude plus récente de novembre 2020 a analysé l'efficacité d'un programme d'intelligence artificielle pour l'analyse du bourgeonnement tumoral en routine dans les cancers du rectum(56). Les auteurs ont utilisé l'algorithme de deep learning VGG16 développé en analysant la banque d'images du site ImageNet. Ce site est utilisé pour le développement et l'amélioration d'algorithmes d'intelligence artificielle dans le domaine de la reconnaissance d'image. La banque de données est constamment augmentée et diversifiée, le challenge pour les logiciels testés étant par conséquent de plus en plus important. L'algorithme VGG16 de deep learning composé de 13 niveaux de réseaux de neurones, est à ce jour un des plus performants. Analysant des lames colorées en HES, le logiciel a été entraîné sur 2801 lésions de bourgeonnement tumoral de 236 patients, annotées par deux pathologistes experts.

80% des lésions ont été utilisées pour la phase d'entraînement de l'algorithme. Comme le traduit la figure 23, le logiciel a très vite été performant avec une réduction significative des erreurs au bout d'une dizaine d'analyse seulement.

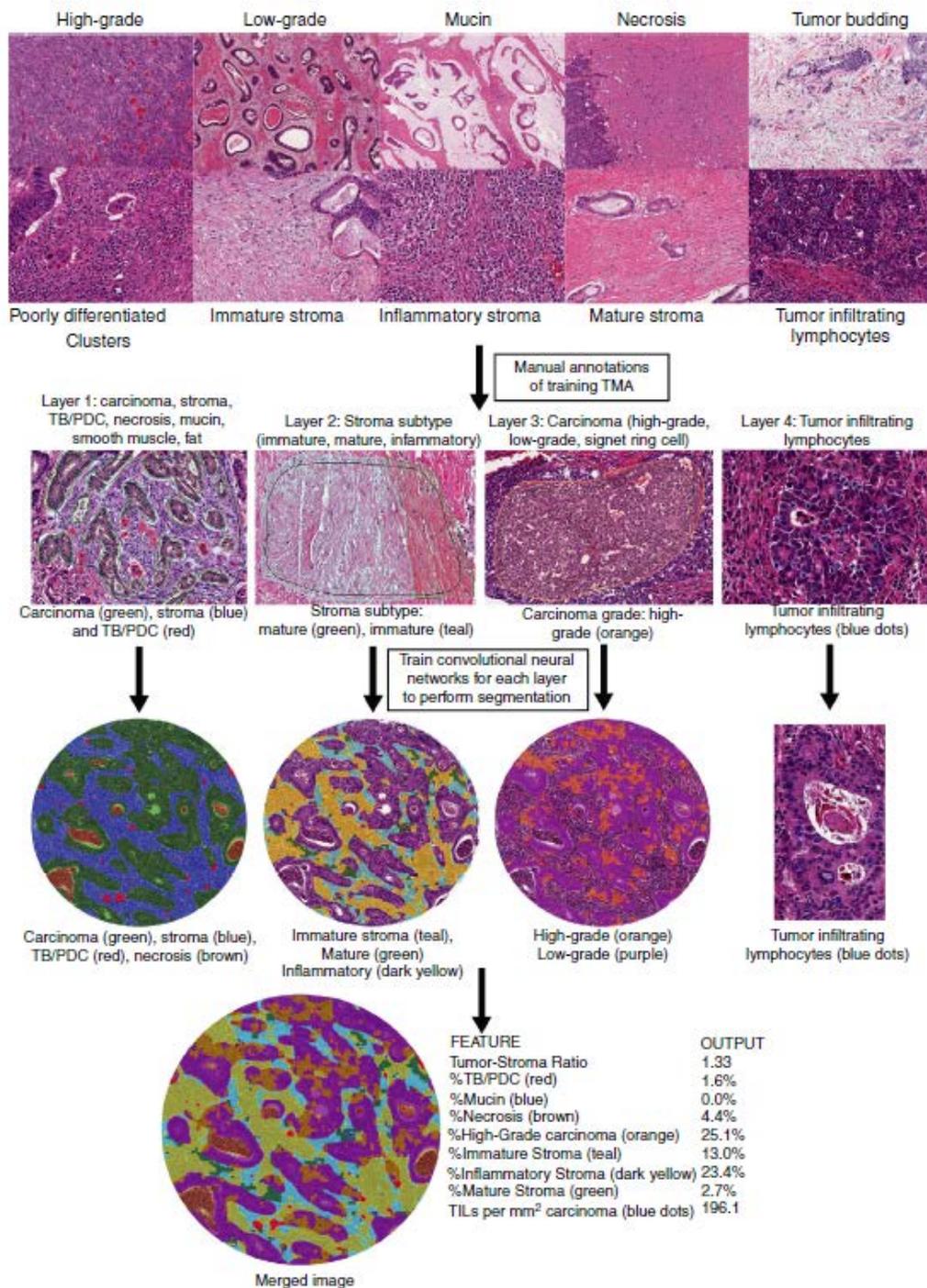


**Figure 23** : Diminution du nombre d'erreur au fil de l'apprentissage de l'algorithme.  
*Adapté de Lui et al. Front. Oncol. 2021.*

Le travail de Pai et al. datant 2021 est le plus récent à ce jour dans l'analyse par intelligence artificielle du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés dans les cancers colorectaux(37). Les auteurs ont utilisé un algorithme d'analyse d'image de deep learning déjà commercialisé par Aiforia Technologies, une entreprise finlandaise qui développe des méthodes d'analyses d'images pour les pathologistes et scientifiques(57).

Le logiciel analyse des lames colorées en HES, il fonctionne en quatre niveaux d'analyse pour aboutir au final à une segmentation complète de l'image et une analyse statistique de treize paramètres (Figure 24).

Le premier niveau d'analyse segmente l'image en carcinome, lésions de bourgeonnement tumoral ou amas peu différenciés, stroma, mucine, nécrose, graisse et muscle lisse. Les lésions de bourgeonnement tumoral et d'amas peu différenciés étant similaires sur le point de vue physiopathologique, les auteurs ont combiné les deux en un seul paramètre défini comme un amas de cellules néoplasiques qui ne constitue pas de formation glandulaire. Le deuxième niveau de segmentation sépare le stroma en stroma immature, stroma mature et stroma inflammatoire. Le troisième segmente le carcinome en secteurs de bas grade, de haut grade et en carcinome à cellules en bague à chaton. Enfin le dernier niveau d'analyse mesure le nombre de lymphocytes T dans les zones carcinomateuses (Figure 25).

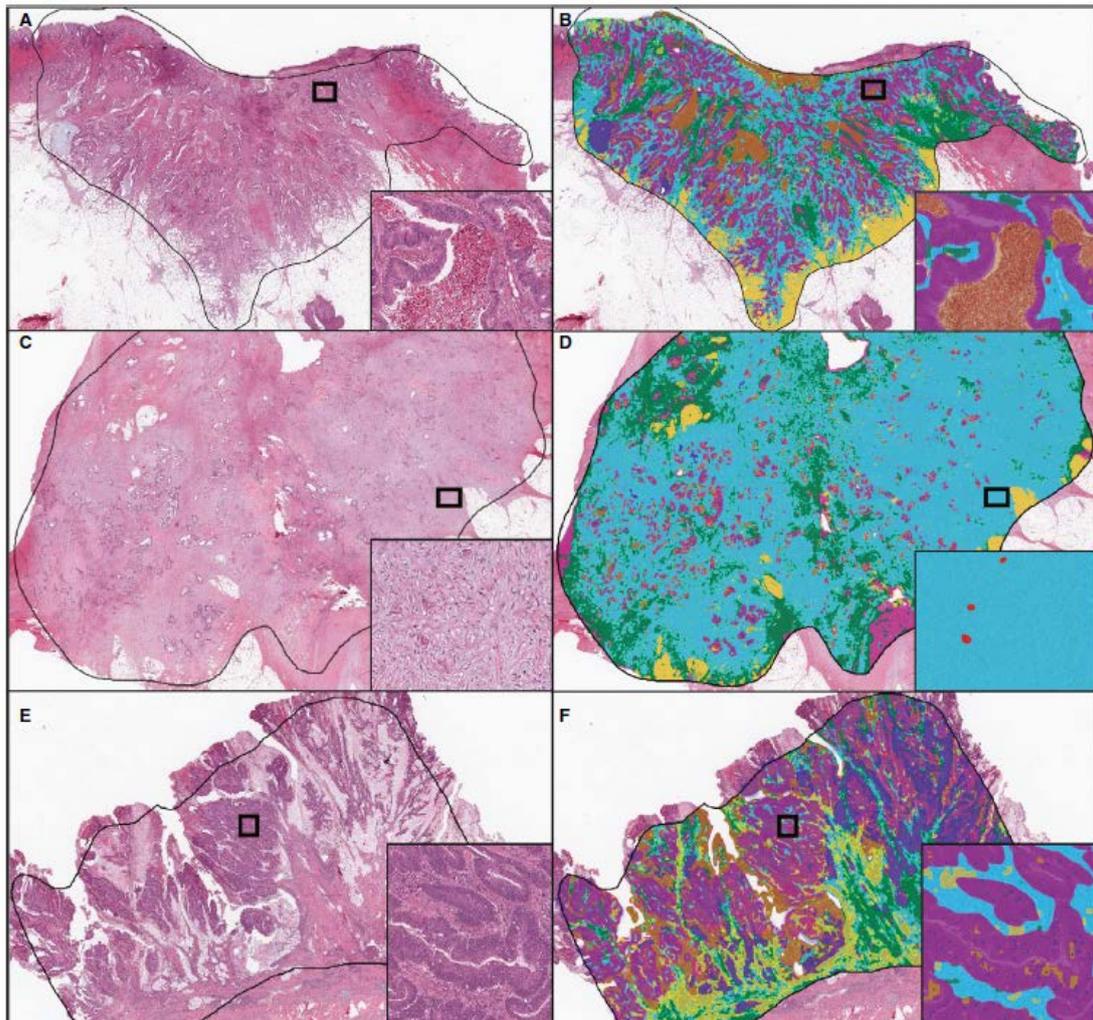


**Figure 24** : Déroulement de la segmentation par l’algorithme de deep learning. Les quatre niveaux d’analyse des réseaux de neurones segmentent l’image, puis une image composite est créée avec calculs des différents paramètres.

*Adapté de Pai et al. Histopathology 2021.*

Pour entraîner l’algorithme, 11383 lésions de 2486 zones annotées sur des lames TMA, « Tissue Micro Array » ou « puces à tissu » qui correspondent à des petits fragments de tumeur, parmi 230 cas de cancers colorectaux ont été utilisées.

L'analyse a ensuite été réalisée sur 136 lames entières pour tester les performances de l'algorithme.



	A/B Adénocarcinome classique	C/D Adénocarcinome classique avec un stroma important	E/F Adénocarcinome avec instabilité microsatellitaire
% Graisse	8,1	3,7	0,6
% Muscle lisse	2	3,4	1,3
Ratio stroma-tumeur	0,61	0,07	0,8
% TB/PDC dans le lit tumoral	1,5	18,2	0,3
% TB/PDC au front d'invasion	2,6	33,1	0,5
% Mucine	5,9	0,3	28,4
% Nécrose	9,6	1,1	12,2
% Carcinome de haut grade	9,2	21,2	11,2
% Carcinome de bas grade	91,8	78,8	88,8
% Stroma immature	39,6	65	19,6
% Stroma inflammatoire	1,5	0,2	11,2
% Stroma mature	12,2	26	7,6
Infiltrat inflammatoire lymphocytaire T par mm <sup>2</sup> de carcinome	12,1	9,4	193,8

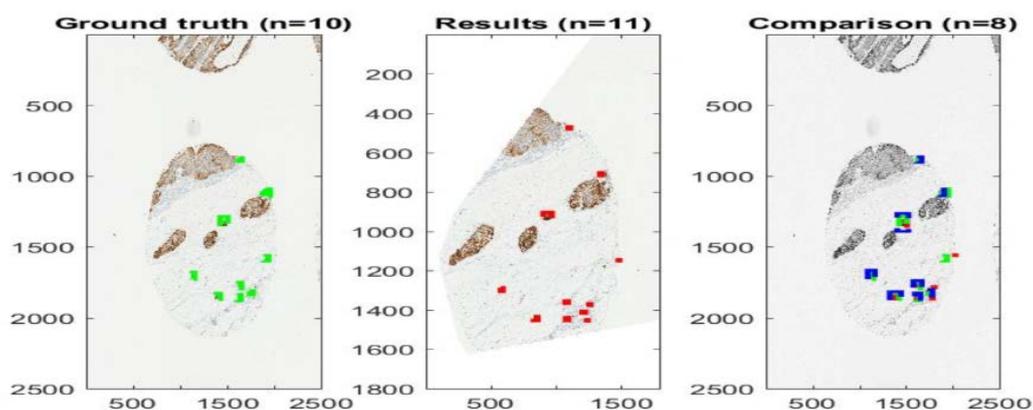
**Figure 25** : Exemples de segmentation par l'algorithme.

*Adapté de Pai et al. Histopathology 2021.*

## II/ Comparaison des reproductibilités entre l'analyse par intelligence artificielle et l'analyse humaine

Les résultats obtenus à ce jour sont, comme dans de nombreux autres domaines où l'intelligence artificielle a fait son apparition, d'un optimisme certain. Une fois de plus, les algorithmes ont prouvé leur capacité à reproduire les tâches humaines, voire même à les dépasser pour certaines applications, l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés étant un nouvel exemple.

Dans l'étude de Weis et al., l'algorithme a été optimisé sur 20 lames test où les vraies lésions de bourgeonnement tumoral ont été marquées. Le coefficient de reproductibilité pour la classification des lames dans un des cinq groupes choisis (0 : 0 bud / 1 : 1 à 5 buds / 2 : 6 à 10 buds / 3 : 10 à 19 buds / 4 : 20 buds et plus) entre l'analyse humaine et l'analyse par l'algorithme est de 0,86. Le coefficient approche même de la perfection avec un  $R^2=0,96$  si on supprime une erreur de l'IA (Figure 26) qui a classé une lame en budding de score 3 au lieu de 2(53).



**Figure 26** : Erreur de l'algorithme, avec 11 lésions, la lame est classée dans le groupe 3 alors qu'elle n'en contient que 10 et doit donc être classée dans le groupe 2 ; à noter que si on ne prend en compte que les lésions détectées simultanément par les deux méthodes, la lame est bien classée dans le groupe 2 (8 lésions).

*Adapté de Weis et al. Diagn. Pathol. 2018.*

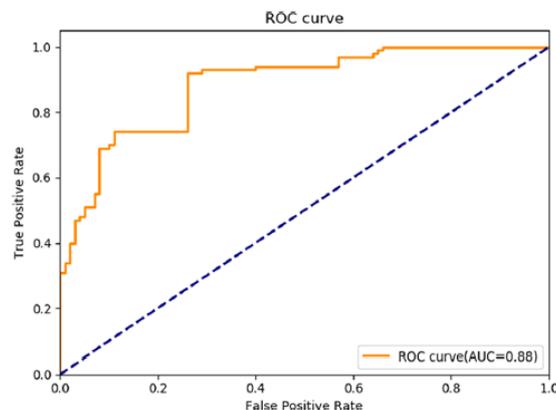
Jepsen et al. apportent plusieurs résultats importants. Les auteurs ont étudié la corrélation entre la détection algorithmique de la zone de hotspot dans la zone

sélectionnée manuellement *versus* une analyse de la lame entière : la corrélation est excellente avec un coefficient de Spearman de 0,93 ( $p < 0,001$ ). La corrélation entre le score de bourgeonnement tumoral au sein des hotspots sélectionnés par l'homme et par l'algorithme est de 0,81 pour la cohorte d'entraînement, et de 0,71 pour la cohorte de validation. Ces chiffres sont très proches du coefficient de corrélation entre les deux pathologistes qui est de 0,84 ( $p < 0,001$ ). Le décompte de bourgeonnement tumoral par l'algorithme est supérieur à l'analyse humaine avec une médiane de 4,5 et 3 lésions de bourgeonnement tumoral pour les cohortes respectives d'entraînement et de validation(52).

Dans l'analyse de Bergler et al, initialement, sur les 8169 lésions de bourgeonnement tumoral annotées manuellement, les vrais positifs et les faux négatifs respectivement de 7806 et 363 amènent à une sensibilité de 0,956 mais avec un nombre de faux positifs de 87304. Ce dernier chiffre traduit la capacité de l'algorithme à retrouver les lésions, mais aussi son absence de discrimination entre une lésion de bourgeonnement tumoral et une simple cellule épithéliale qui sera marquée également. Puis, après apprentissage par annotations, l'analyse par l'algorithme de deep learning s'est considérablement améliorée. Même si le nombre de faux négatifs a légèrement augmenté, passant de 363 à 537, la sensibilité n'est que faiblement diminuée pour une valeur de 0,934. Le nombre de faux positifs passe quand à lui de 87304 à 181 ; la spécificité étant maintenant de 0,977. Cet algorithme devient pour l'occasion un des plus solides pour l'analyse du bourgeonnement tumoral en comparaison à l'analyse manuelle(55).

Dans l'étude de Fauzi et al.(54), sur les 70 lésions de bourgeonnement tumoral identifiées par les pathologistes sur des champs au fort grossissement, 64 ont bien été analysées par l'algorithme avec seulement 6 faux négatifs et 8 faux positifs. Ces chiffres permettent de définir une sensibilité de 91,4 % et une spécificité de 88,9 % pour l'algorithme. Il faut préciser que certains de ces faux positifs sont en réalité de vraies lésions de bourgeonnement tumoral oubliées par les pathologistes. L'analyse sur lames entières, qui n'a été réalisée que sur 5 lames est moins concluante. La sensibilité n'est que de 70 % mais la spécificité de 82 % reste correcte(54).

L'algorithme de Liu et al.(56) a analysé de façon aléatoire 100 cas de cancers du rectum. Ses résultats ont été comparés aux résultats des pathologistes avec une analyse des vrais et des faux positifs et négatifs, avec élaboration de courbes ROC (Receiver operating characteristic curve) et AUC (Area Under the Curve). L'aire sous la courbe de 0,88 témoigne d'une forte concordance entre la machine et l'homme (Figure 27). Le temps d'analyse de chaque lame par l'algorithme était de 22 secondes, soit un gain de temps considérable par rapport aux 5 à 8 minutes passées en moyenne par chaque pathologiste sur une lame. Ces résultats sont solides mais nécessitent d'être confirmés par d'autres études. Des analyses prospectives avec des confrontations humain *versus* machine doivent se multiplier pour affirmer ces conclusions.



**Figure 27** : Courbe ROC de l'algorithme dans le diagnostic de bourgeonnement tumoral. *Adapté de Lui et al. Front. Oncol. 2021.*

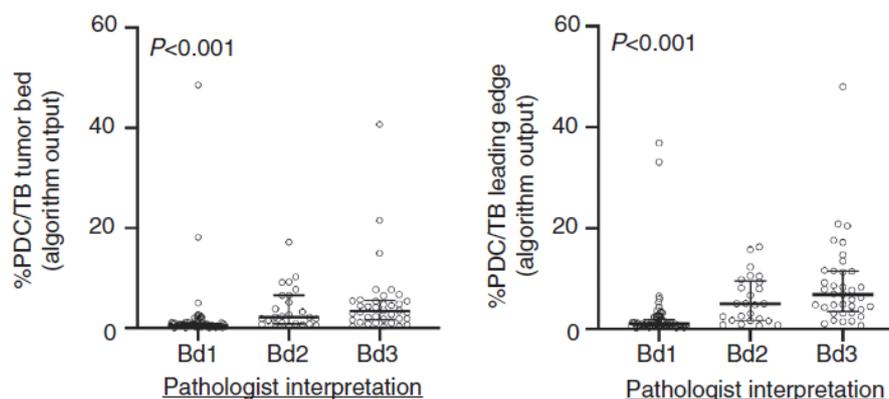
Dans l'étude de Pai et al.(37), la reproductibilité entre l'algorithme d'analyse d'image et les quatre pathologistes experts a été calculée sur 45 cas qui ne faisaient pas partie de la cohorte d'entraînement. Ce contrôle humain s'est fait en aveugle, les pathologistes n'ayant participé ni à l'élaboration de l'algorithme, ni à la phase d'analyse du logiciel sur la cohorte d'entraînement. Chaque segmentation est analysée avec un score de concordance : 0 si il n'y a aucune erreur, 1 si l'erreur est mineure et que la segmentation reste correcte, 2 s'il y a des erreurs significatives mais que la segmentation reste correcte et 3 si les erreurs sont sévères (Figure 28). Les résultats montrent un score médian de 0 avec seulement des erreurs minimales et un nombre rare de lésions sévères et retrouvées par seulement trois des pathologistes.

Feature	Rater1		Rater2		Rater3		Rater4	
	Median score* (IQR)	% Score 3						
Carcinoma	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	2.2
TB/PDC	0 (0)	0	0 (1)	6.7	0 (1)	2.2	1 (0)	2.2
Stroma	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
Mucin	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
Necrosis	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (1)	2.2
Immature stroma	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (1)	22.2
Mature stroma	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (1)	15.6
Inflammatory stroma	0 (0)	0	0 (1)	0	0 (0)	0	1 (1)	6.7
High-grade	0 (1)	0	1 (1)	6.7	0 (0)	6.7	2 (1)	20.0
Signet ring cell carcinoma	0 (0)	2.2	1 (1)	0	0 (0)	0	1 (2)	13.3
TILs	0 (0)	0	1 (2)	15.6	0 (0)	0	0 (1)	0

**Figure 28** : Score de concordance de l'algorithme et des quatre pathologistes.

*Adapté de Pai et al. Histopathology 2021.*

L'efficacité de l'algorithme a été calculée en regardant si l'analyse par intelligence artificielle des lésions de bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés était significativement liée aux paramètres histologiques de mauvais pronostic. Pour cela, les lésions ont été calculées non pas en valeur absolue, mais en pourcentage par rapport au volume tumoral total (tumeur, lésions de bourgeonnement tumoral et amas peu différenciés) au niveau du lit tumoral et au niveau du front d'invasion tumoral (Figure 29). Il s'est révélé que cette mesure par l'algorithme au niveau de ces deux localisations était significativement liée à l'analyse humaine ( $p < 0,001$ ) (37).



**Figure 29** : Association entre le score de bourgeonnement tumoral mesuré par les pathologistes et le pourcentage de bourgeonnement tumoral/amass peu différenciés mesuré par l'algorithme. *Adapté de Pai et al. Histopathology 2021.*

La présence de métastases ganglionnaires ( $p < 0,001$ ) et de métastases à distance est significativement liée à l'analyse du pourcentage de lésions de bourgeonnement tumoral/amass peu différenciés du lit tumoral et du front d'invasion ( $p = 0,004$  et  $0,003$ ).

respectivement). La significativité est même supérieure à l'analyse humaine pour le risque métastatique, le nombre de bourgeonnement tumoral ayant un  $p=0,04$  et le nombre de bourgeonnement tumoral et/ou amas peu différenciés ayant un  $p=0,06$ (37).

Nous pouvons constater que ces résultats portent essentiellement sur les lésions de bourgeonnement tumoral. Seule l'étude la plus récente de Paie et al.(37) analyse les amas peu différenciés et encore de façon couplée, en considérant les deux entités comme similaires. Il n'y a à ce jour aucune étude traitant de l'analyse des amas peu différenciés dans le cancer colorectal par intelligence artificielle.

# DISCUSSION

## I/ Enjeux du bourgeonnement tumoral à la lumière des récentes données cliniques dans le cancer non métastatique

Dans le monde idéal de l'oncologie le biomarqueur idéal serait pronostique, prédictif, simple, reproductible et peu coûteux. Dans la vraie vie, la réalité est malheureusement différente. Cependant la meilleure connaissance de la biologie et la pathologie des tumeurs, alliée aux évolutions techniques, offre certaines opportunités permettant de s'inscrire à plus long terme dans la médecine de précision. L'anatomie pathologique n'échappe pas à cet engouement. Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à des marqueurs morphologiques correspondant au bourgeonnement tumoral et aux amas peu différenciés, qui pourraient permettre de mieux sélectionner les patients tirant bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante. En effet, le traitement adjuvant du cancer colorectal non métastatique repose sur des facteurs histopronostiques établis, mais insuffisants. De plus ce traitement s'accompagne d'effets secondaires, notamment de neuropathie liée à l'oxaliplatine. Cependant l'analyse classique sur lames histologiques du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés est chronophage et manque de reproductibilité(33,40,41). Le développement de la pathologie numérique et de l'intelligence artificielle offre des perspectives pour déterminer de façon plus rapide et précise ces deux paramètres. C'est la raison pour laquelle notre sujet s'est porté sur la revue de la littérature en 2021 concernant cette approche prometteuse.

Le bourgeonnement tumoral figure actuellement en tant que facteur pronostic additionnel dans la dernière version de la classification TNM(7). Il n'est pas inscrit aux paramètres pronostiques impactant la décision de proposer ou non une chimiothérapie adjuvante dans les CCR de stade II selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Il ne figure pas non plus dans le TNCD en tant que facteur pronostique permettant de moduler la durée de la chimiothérapie dans les CCR de stade III. Sa seule application concrète en 2021, validée par la Société

Française d'Endoscopie Digestive (SFED) concerne la résection endoscopique des polypes colorectaux, qui lorsqu'ils présentent du bourgeonnement tumoral, nécessitent une colectomie complémentaire(58). Pourtant les données de la littérature ont clairement souligné son impact négatif dans les CCR de stade II(29,36). Très récemment, lors du congrès de l'ESMO2021 (European Society for Medical Oncology), son rôle dans les CCR de stade III a été mis plus lisiblement en évidence. Les lames d'hématéïne éosine issues de 1048 patients de la cohorte IDEA France ont été analysées. Les catégories de bourgeonnement tumoral Bd1, Bd2 et Bd3 ont été observées chez 39%, 28% et 33% des patients, respectivement. Les catégories de bourgeonnement tumoral élevé, Bd2 et Bd3, étaient significativement associées à la présence d'embolies vasculaires ( $p=0,0005$ ) et d'engainements périnerveux ( $p=0,0009$ ). Le pronostic des patients avec bourgeonnement tumoral bas Bd1 *versus* les populations poolées de Bd2 et Bd3 était significativement différent en termes de survie sans récurrence ( $p=0,0008$ ) et de survie globale ( $p=0,0015$ ), avec des taux de survie sans récurrence à 3 ans de 79,5% dans le groupe Bd1 (*versus* 67,2% dans le groupe Bd2-3) et des taux de survie globale à 5 ans de 89,2% pour les Bd1 (*versus* 80,8% pour les Bd2-3). Ce rôle pronostique du bourgeonnement tumoral était confirmé en analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe, le groupe de risque (faible : T1-3/N1, élevé : T4 et/ou N2), le grade de la tumeur, l'obstruction/perforation, la durée du traitement (3 versus 6 mois) pour la survie sans récurrence (HR = 1,421;  $p=0,0029$ ) et la survie globale (HR = 1,627 ;  $p=0,0016$ ). Combinée avec la classification pTN, la catégorie Bd améliorait significativement la manière de déterminer le pronostic de la maladie. Une tendance à la limite de la significativité en faveur d'une meilleure survie sans récurrence chez les patients du groupe Bd2-3 ayant reçu 6 mois de chimiothérapie ( $p=0,0729$ ) a été aussi observée. Ces données suggèrent pour la première fois, dans une grande série de patients issus d'un essai randomisé de phase 3, que le bourgeonnement tumoral, déjà exploré dans les CCR de stade II est un facteur pronostique indépendant dans les CCR de stade III en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Compte tenu de ces éléments, les auteurs de ce travail suggèrent que le bourgeonnement tumoral soit analysé de façon systématique selon les critères ITBCC2016 chez tous les patients atteints de cancer colorectal.

L'ensemble de ces nouvelles données renforce la nécessité d'objectiver de façon fiable et rapide le bourgeonnement tumoral en pratique quotidienne.

## II/ La pathologie numérique et l'intelligence artificielle : un outil pour l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés ?

L'analyse des données les plus récentes de la littérature concernant l'utilisation de la pathologie numérique et de l'intelligence artificielle pour l'analyse du bourgeonnement tumoral, et dans une moindre mesure des amas peu différenciés, a montré des résultats encourageants en termes de sensibilité et de spécificité. Les algorithmes utilisés ont prouvé leur reproductibilité par rapport à l'analyse humaine. Avec des résultats toujours plus concordants avec les lectures des experts, l'intelligence artificielle et son support la pathologie numérique affirme son rôle adéquat dans les tâches difficiles, répétitives et chronophages que sont l'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés. Les algorithmes semblent même voir plus de lésions que la lecture humaine. Ils prennent donc parfaitement le rôle d'outil du futur pathologiste, comme une véritable aide diagnostique. L'analyse en routine du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés pourrait donc enfin être appliquée grâce à la pathologie digitale, et avec une lecture plus précise et plus rapide. Les derniers algorithmes en date fonctionnent sur des lames HES. Ils ne nécessitent donc pas d'autre ajustement technique autre qu'un développement de la pathologie digitale dans les laboratoires d'anatomie pathologique. L'analyse histologique par les algorithmes devrait même encore s'améliorer avec des logiciels d'intelligence artificielle toujours plus performants, avec des banques de données de plus en plus conséquentes pour les entraîner. Certaines entreprises se spécialisent même exclusivement dans les algorithmes pour le domaine médical.(57)

Devant le problème d'une analyse très standardisée, chronophage et difficile en microscopie optique, l'intelligence artificielle permet d'apporter des solutions. Celle-ci semble actuellement une des meilleurs tremplin à la mise en application d'une lecture en routine de lésions de bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés dans les cancers colorectaux.

### III/ Les challenges au développement de la pathologie numérique pour la détermination du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés

La mise en application de la pathologie numérique s'accompagne néanmoins de certains obstacles. Elle n'est implantée en tant qu'outil de travail quotidien remplaçant le microscope que dans de rares services. C'est encore une technologie coûteuse qui demande une restructuration profonde des pratiques tant au plan technique que médical. La lecture sur un écran peut déjà être un frein à certains pathologistes, devant des changements de pratiques tant visuels que technologiques. Dans ce cadre, elle demande l'adhésion de l'ensemble des équipes pour être efficace et doit constituer un véritable projet de service. On peut penser que l'arrivée de la pathologie numérique couplée aux logiciels d'intelligence artificielle s'intégrera aux services d'anatomie pathologique comme se sont intégrés l'immunohistochimie et plus récemment, dans certains sites, la biologie moléculaire.

Les autres challenges concernent l'uniformisation des analyses. Comme cela a été précisé dans les différentes études de cette revue de la littérature, les pathologistes ont utilisé des méthodes d'analyse variables. Ainsi les travaux ont été réalisés soit sur des lames entières soit, sur des zones ciblées, au front voire sur des fragments de tumeur en utilisant des puces à tissus. Ils se sont parfois appuyés sur des colorations spéciales immunohistochimiques, chromogéniques ou par immunofluorescence. Cependant certaines études récentes ont montré que l'utilisation de lames entières colorées en HES était efficace, permettant une application en routine plus aisée et à un moindre coût(37).

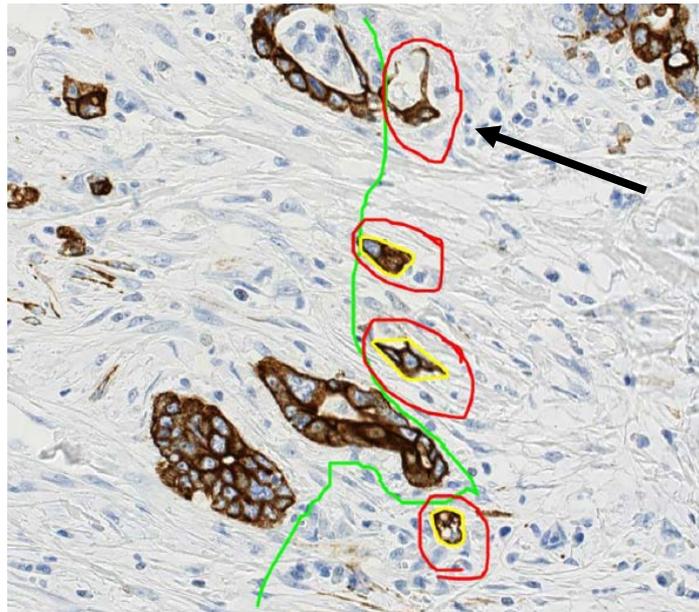
L'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés sur lame numérisée rencontre des problèmes de lecture assez similaires à l'analyse optique. En premier lieu l'analyse numérique dépend de la lame réalisée. Les problèmes de préparation et de coloration peuvent être source d'erreur d'interprétation lors de l'analyse de l'image. Certains paramètres comme la luminosité ou le contraste par exemple, peuvent résoudre ces problèmes. L'algorithme peut être à l'origine de faux positifs et faux négatifs face à des fragments cellulaires isolés sans noyaux visualisables. En raison d'une notion des détails trop difficile, certains algorithmes excluent les zones de nécrose ou de mucine, qui sont pourtant des possibles

localisations de lésions de bourgeonnement tumoral et d'amas peu différenciés. Cependant un des algorithmes les plus récents pouvait analyser ces zones avec des résultats similaires à l'analyse humaine(37).

D'autres causes de faux négatifs et de faux positifs sont inhérentes à l'analyse numérique elle-même. L'absence de jeu sur l'axe Z, qui est possible sur un microscope optique pour visualiser l'épaisseur de la lame, peut être à l'origine d'une mauvaise visualisation d'un contour membranaire ou d'un noyau (Figure 30). Certains scanner de lames récents ont maintenant cette option et peuvent numériser les lames sur quelques microns d'épaisseur.

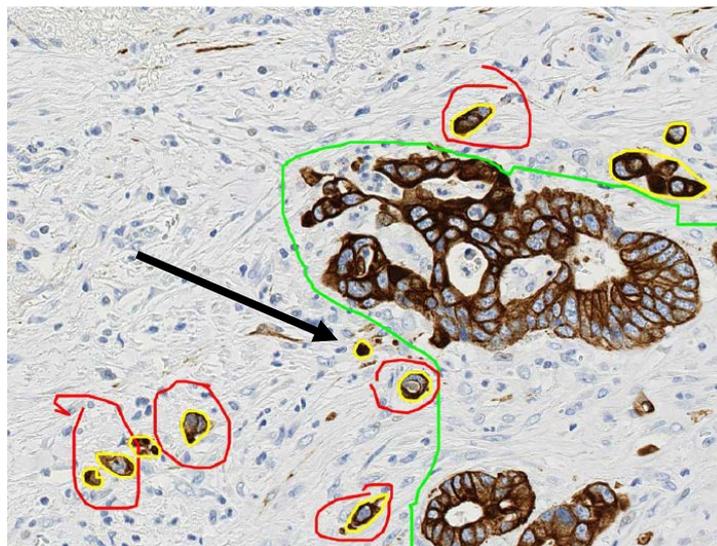
De nombreux auteurs ont fait le choix d'utiliser une coloration immunohistochimique. Il s'agit d'une aide précieuse pour les premiers algorithmes, car elle permet de mieux mettre en valeur les cellules tumorales au niveau de ce front d'invasion parfois densément cellulaire. Cette coloration permet donc une réduction des faux positifs ; elle peut cependant être à l'origine de faux négatifs en marquant des débris cellulaires ou encore des fibroblastes activés dans le stroma péri-tumoral.

Le calcul du nombre de bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés se réalise aux niveaux des hotspots de la lame. La recherche de ces hotspots est grandement facilitée avec l'intelligence artificielle. En effet, celle-ci analyse statistiquement les lésions au-delà de l'intensité des colorations qui peut être un biais de sélection en lecture optique. Cette tolérance à l'intensité des couleurs peut révéler des lésions positives par l'intelligence artificielle, lésions que le pathologiste n'aurait pas sélectionnées. De plus, le décompte de bourgeonnement tumoral par les algorithmes est régulièrement plus élevé que le comptage manuel, traduisant une probable sous-estimation par le pathologiste plutôt qu'une surestimation par l'algorithme. Les capacités de l'intelligence artificielle permettent de mieux sélectionner les hotspots et de moins oublier de lésions. Il y aurait donc plus de faux négatifs chez le pathologiste que de faux positifs chez la machine(52) (Figure 31).



**Figure 3** : Exemple de faux négatif, la lésion la plus supérieure (flèche) ne semble pas tout à fait détachée des cellules tumorales adjacentes, l'IA ne l'a pas considéré comme du bourgeonnement tumoral alors que les pathologistes oui.

*Adapté de Bokhorst et al. Mod. Pathol. 2020.*



**Figure 4** : Exemple de faux positif, les pathologistes ont admis avoir oublié cette lésion (flèche) qui est bien du bourgeonnement tumoral.

*Adapté de Bokhorst et al. Mod. Pathol. 2020.*

Le débat concerne également l'établissement du seuil du bourgeonnement tumoral en tant que facteur pronostique. Comme le rappellent les auteurs de la publication concernant la standardisation histologique du bourgeonnement tumoral dans le

cadre de l'ITBCC, il existe des limites à l'analyse actuelle selon les critères de l'ITBCC. Par exemple seuls les groupes de bourgeonnement tumoral 2 et 3 (Bd2 et Bd3) sont corrélés à un risque accru de métastases ganglionnaires chez les patients de stade pTNM pT1, et seul le groupe Bd3 est corrélé au risque accru de mortalité et de récurrence dans les CCR de stade II(26). Dans ce contexte, certains auteurs proposent que le nombre des lésions de bourgeonnement tumoral soit considéré comme une variable continue, proportionnelle au risque et non plus utilisée avec des seuils. La détermination du bourgeonnement tumoral se heurte à d'autres problèmes de définition. Une étude a ainsi montré qu'outre le nombre absolu des hotspots, la disposition spatiale du bourgeonnement tumoral était corrélée avec le risque métastatique. Ces paramètres topographiques supplémentaires qui sont difficiles à apprécier par l'œil du pathologiste appuient encore d'avantage le rôle de l'intelligence artificielle dans la prise en charge des cancers colorectaux(53). Cette analyse spatiale a également été étudiée avec d'autres paramètres prometteurs qui complexifient l'analyse, tels que la densité, la dispersion du bourgeonnement tumoral et des hotspots, la distance entre le bourgeonnement tumoral et la tumeur principale, ou encore le ratio entre le bourgeonnement tumoral et l'aire des hot spots(33). Ces données pourraient faire discuter une nouvelle façon d'analyser le bourgeonnement tumoral. L'étude de Weis et al confirme l'intérêt de ces nouveaux critères. Elle n'a en effet pas mis en évidence de corrélation entre le nombre de hotspots au front d'invasion et le statut ganglionnaire métastatique, mais l'a objectivée en prenant en compte la relation spatiale des hotspots(53).

## IV/ Perspectives

L'infiltrat inflammatoire a été et reste particulièrement étudié dans les CCR, sans qu'aucune recommandation ne soit encore validée pour son intégration en pratique clinique. On peut concevoir que la relation entre le bourgeonnement tumoral et les cellules immunitaires constitue un modèle attaquant-défenseur. L'analyse couplée de ces deux paramètres pourrait ainsi se justifier. Une des hypothèses sous-tendant cette option repose sur les modifications membranaires des cellules tumorales et du microenvironnement péri-tumoral qui inhiberait, ou n'engendrerait pas, de réaction inflammatoire efficace. Ce mécanisme entrainerait, une absence de détection du cancer par l'organisme(36). Une étude récente a renforcé l'intérêt de cette

approche(59). Lang-Schwarz et al ont ainsi montré que les patients présentant des CCR avec un bourgeonnement tumoral faible et un important infiltrat inflammatoire, sous forme de TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) présentaient la meilleure survie. A l'inverse les patients présentant des CCR avec un bourgeonnement tumoral élevé et un infiltrat inflammatoire faible présentaient une moins bonne survie (Figure 32). Entre ces deux extrêmes se situaient logiquement les patients présentant des CCR avec un bourgeonnement tumoral élevé associé à un important infiltrat inflammatoire et un bourgeonnement tumoral faible associé à un infiltrat inflammatoire faible. Cependant dans ces deux situations intermédiaires, le groupe bourgeonnement tumoral faible et infiltrat inflammatoire faible présentait moins bonne survie, soulignant le rôle majeur de la réaction lymphocytaire.

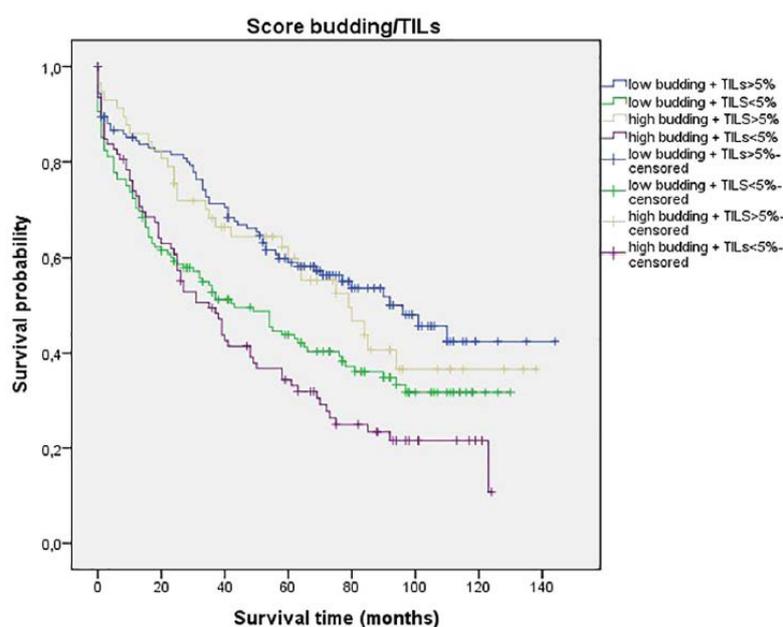
Cette combinaison bourgeonnement tumoral/infiltrat inflammatoire apparait cliniquement importante, car elle est significativement associée dans cette étude au stade pT, au stade pN, aux embolies vasculaires et lymphatiques, à l'apparition de métastases, ainsi qu'à la rechute locale ou systémique(59). A la lumière de ces constatations les auteurs de ce travail proposent que l'évaluation histopronostique des CCR localisés s'appuient sur un score regroupant plusieurs paramètres histologiques, à l'instar de ce qui est réalisé dans le cancer du sein avec le score de Elston et Ellis. Cette étude prenant en compte le bourgeonnement tumoral et l'infiltrat inflammatoire a été confortée dans des CCR de stade II. Elle s'appuie sur un index regroupant ces paramètres combinés qui permet une meilleure classification du risque de ces patients, par rapport à une utilisation de chaque paramètre pris isolément(38). La présence de lymphocytes T au contact des lésions de bourgeonnement tumoral, qualifiée de phénomène de « nipping the bud », souligne une fois de plus l'importance de l'interaction spatiale tumeur/microenvironnement et la relation indissociable entre l'agressivité de l'infiltration tumorale et la réponse immunitaire des patients. Enfin, toujours dans cette vision d'une analyse plus globale, se pose la question d'une analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés comme faisant partie d'un ensemble plus large de paramètres. Un score plus complet englobant l'infiltrat inflammatoire, la stroma réaction ou encore la nécrose tumorale pourrait être également plus informatif.

L'analyse du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés dans d'autres tumeurs solides est également une perspective intéressante(33,55,60). Aujourd'hui les lésions de bourgeonnement tumoral et d'amas peu différenciés ne font partie que

des facteurs histopronostiques candidats du cancer colorectal. Cette déclinaison à d'autres cancers où la transformation épithélio-mésenchymateuse est toujours présente a été beaucoup moins étudiée à ce jour.

C'est le cas de l'adénocarcinome pancréatique qui présente une épidémiologie croissante et qui pourrait devenir la deuxième cause de décès par cancer en 2030. La corrélation entre la survie et les lésions de bourgeonnement tumoral a déjà été démontrée mais là encore son analyse manque de reproductibilité entre observateurs, même avec l'aide de l'immunohistochimie. Une analyse par Intelligence Artificielle afin pourrait faciliter cette analyse(60).

Par ailleurs, l'intelligence artificielle a prouvé sa capacité à prédire le profil moléculaire dans certains cancers notamment l'instabilité microsatellitaire dans les cancers colorectaux. Coudray et al. ont ainsi analysé des cancers pulmonaires avec un logiciel de deep Learning. Six mutations, dont certaines sont des cibles potentielles de thérapies ciblées, ont été prédites par l'analyse de lames HES. Ces analyses si elles étaient validées à plus large échelle, permettraient aussi d'instaurer plus rapidement une thérapie, contrairement au délai de rendu des analyses par biologie moléculaire classique. Dès lors on comprend l'enjeu de la pathologie numérique et de l'intelligence artificielle pour déterminer à partir d'un seul support des facteurs pronostiques et prédictifs.



**Figure 5** : Courbes de survie des différents groupes (p<0,001)

# CONCLUSION

L'émergence de la pathologie numérique et des algorithmes d'intelligence artificielle peut d'aider le pathologiste dans ses tâches quotidiennes. Ces techniques ont toute leur place pour favoriser un gain de temps majeur dans ces tâches chronophages et peu reproductibles. La détermination du bourgeonnement tumoral peut s'inscrire dans cette démarche, d'autant que son rôle pronostique vient d'être encore souligné. Il faut espérer que la généralisation future de la numérisation des lames et des logiciels amène à des coûts maîtrisables pour toutes les institutions. L'autre défi qui s'impose à ces technologies correspond d'une part à la validation clinique de leur implantation dans les structures en termes de fonctionnalité et de rendus de résultats, d'autre part de leur précision diagnostique, pronostique et prédictive. C'est la raison pour laquelle une validation prospective à large échelle et/ou la réalisation de projets translationnels rétrospectifs pré-planifiés sont indispensables.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. janv 2020;76(2):182-8.
2. UNICANCER - Les chiffres du cancer en France [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/le-groupe-unicancer/les-chiffres-cles/les-chiffres-du-cancer-en-france>
3. Cancers du côlon : les points clés - Cancer du côlon [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Les-points-cles>
4. Cancer colorectal : le dépistage organisé | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-colorectal/depistage-organise>
5. F B, A L, C B, J S. Les cancers colorectaux héréditaires vus par le pathologiste. *Annales de pathologie* [Internet]. avr 2020 [cité 10 mai 2021];40(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249104/>
6. Cancer colorectal : traitements adjuvants [Internet]. FMC-HGE. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/cancer-colorectal-traitements-adjuvants/>
7. TNM Classification of Malignant Tumours | UICC [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
8. Caie PD, Turnbull AK, Farrington SM, Oniscu A, Harrison DJ. Quantification of tumour budding, lymphatic vessel density and invasion through image analysis in colorectal cancer. *J Transl Med*. 1 juin 2014;12:156.
9. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. avr 2015;20(2):207-39.
10. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 6 oct 2004;96(19):1420-5.
11. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.3505](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3505)
12. Sternberg A, Amar M, Alfici R, Groisman G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. janv 2002;55(1):17-21.
13. Bibeau F, Hazebroucq J, Pierson R, Khellaf L. Facteurs pronostiques des cancers

colorectaux localisés. *Colon Rectum*. 1 août 2013;7(3):134-42.

14. TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/tncd>
15. Nearchou IP, Kajiwaru Y, Mochizuki S, Harrison DJ, Caie PD, Ueno H. Novel Internationally Verified Method Reports Desmoplastic Reaction as the Most Significant Prognostic Feature For Disease-specific Survival in Stage II Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol*. sept 2019;43(9):1239-48.
16. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*. 26 mai 2018;391(10135):2128-39.
17. Angell H, Galon J. From the immune contexture to the Immunoscore: the role of prognostic and predictive immune markers in cancer. *Curr Opin Immunol*. avr 2013;25(2):261-7.
18. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, Marliot F, Lugli A, Lee JJ, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 1 nov 2020;38(31):3638-51.
19. Angell HK, Bruni D, Barrett JC, Herbst R, Galon J. The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond. *Clin Cancer Res*. 15 janv 2020;26(2):332-9.
20. Ryan BM, Lefort F, McManus R, Daly J, Keeling PWN, Weir DG, et al. A prospective study of circulating mutant KRAS2 in the serum of patients with colorectal neoplasia: strong prognostic indicator in postoperative follow up. *Gut*. janv 2003;52(1):101-8.
21. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 6 juill 2016;8(346):346ra92.
22. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. nov 2015;21(11):1350-6.
23. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of Gastrointestinal Oncology* [Internet]. sept 2012 [cité 13 mai 2021];3(3). Disponible sur: <https://jgo.amegroups.com/article/view/410>
24. Hansen TF, Kjær-Frifeldt S, Eriksen AC, Lindebjerg J, Jensen LH, Sørensen FB, et al. Prognostic impact of CDX2 in stage II colon cancer: results from two nationwide cohorts. *British Journal of Cancer*. nov 2018;119(11):1367-73.
25. Imai T. Growth patterns in human carcinoma. Their classification and relation to prognosis. *Obstet Gynecol*. sept 1960;16:296-308.
26. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the

- International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* sept 2017;30(9):1299-311.
27. Slik K, Blom S, Turkki R, Välimäki K, Kurki S, Mustonen H, et al. Combined epithelial marker analysis of tumour budding in stage II colorectal cancer. *J Pathol Clin Res.* janv 2019;5(1):63-78.
  28. Farchoukh L, Hartman DJ, Ma C, Celebrezze J, Medich D, Bahary N, et al. Intratumoral budding and automated CD8-positive T-cell density in pretreatment biopsies can predict response to neoadjuvant therapy in rectal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* janv 2021;34(1):171-83.
  29. Zlobec I, Berger MD, Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. *Br J Cancer.* sept 2020;123(5):700-8.
  30. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol.* févr 2021;18(2):101-15.
  31. Dawson H, Christe L, Eichmann M, Reinhard S, Zlobec I, Blank A, et al. Tumour budding/T cell infiltrates in colorectal cancer: proposal of a novel combined score. *Histopathology.* mars 2020;76(4):572-80.
  32. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 27 sept 2016;115(7):831-40.
  33. Puppa G, Senore C, Sheahan K, Vieth M, Lugli A, Zlobec I, et al. Diagnostic reproducibility of tumour budding in colorectal cancer: a multicentre, multinational study using virtual microscopy. *Histopathology.* oct 2012;61(4):562-75.
  34. Ammendola S, Turri G, Marconi I, Burato G, Pecori S, Tomezzoli A, et al. The presence of poorly differentiated clusters predicts survival in stage II colorectal cancer. *Virchows Arch.* févr 2021;478(2):241-8.
  35. Konishi T, Shimada Y, Lee LH, Cavalcanti MS, Hsu M, Smith JJ, et al. Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence: An In-Depth Comparative Analysis of Invasive-Front Prognostic Markers. *Am J Surg Pathol.* juin 2018;42(6):705-14.
  36. Fujiyoshi K, Väyrynen JP, Borowsky J, Papke DJ, Arima K, Haruki K, et al. Tumour budding, poorly differentiated clusters, and T-cell response in colorectal cancer. *EBioMedicine.* juill 2020;57:102860.
  37. Pai RK, Hartman D, Schaeffer DF, Rosty C, Shivji S, Kirsch R, et al. Development and initial validation of a deep learning algorithm to quantify histological features in colorectal carcinoma including tumour budding/poorly differentiated clusters. *Histopathology.* 15 févr 2021;
  38. Nearchou IP, Lillard K, Gavriel CG, Ueno H, Harrison DJ, Caie PD. Automated Analysis of Lymphocytic Infiltration, Tumor Budding, and Their Spatial Relationship Improves

- Prognostic Accuracy in Colorectal Cancer. *Cancer Immunol Res.* avr 2019;7(4):609-20.
39. Bokhorst JM, Blank A, Lugli A, Zlobec I, Dawson H, Vieth M, et al. Assessment of individual tumor buds using keratin immunohistochemistry: moderate interobserver agreement suggests a role for machine learning. *Mod Pathol.* mai 2020;33(5):825-33.
  40. Hacking S, Nasim R, Lee L, Vitkovski T, Thomas R, Shaffer E, et al. Whole slide imaging and colorectal carcinoma: A validation study for tumor budding and stromal differentiation. *Pathol Res Pract.* nov 2020;216(11):153233.
  41. Martin B, Mayr P, Ihringer R, Schäfer E-M, Jakubowicz E, Anthuber M, et al. Interobserver Variability in the Assessment of Tumor Budding in pT 3/4 Colon Cancer: Improvement by Supporting Immunohistochemistry? *Diagnostics (Basel).* 21 sept 2020;10(9).
  42. Chen S, Zhang N, Jiang L, Gao F, Shao J, Wang T, et al. Clinical use of a machine learning histopathological image signature in diagnosis and survival prediction of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 1 févr 2021;148(3):780-90.
  43. Mendelsohn ML, Kolman WA, Perry B, Prewitt JM. Morphological analysis of cells and chromosomes by digital computer. *Methods Inf Med.* déc 1965;4(4):163-7.
  44. Pallua JD, Brunner A, Zelger B, Schirmer M, Haybaeck J. The future of pathology is digital. *Pathol Res Pract.* sept 2020;216(9):153040.
  45. Larousse É. intelligence artificielle - LAROUSSE [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence\\_artificielle/187257](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence_artificielle/187257)
  46. Intelligence artificielle et santé [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/intelligence-artificielle-et-sante>
  47. Apprentissage Supervisé Vs. Non Supervisé [Internet]. Analytics & Insights. 2019 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://analyticsinsights.io/apprentissage-supervise-vs-non-supervise/>
  48. Apprentissage supervisé et non supervisé | Microsoft experiences [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://experiences.microsoft.fr/articles/intelligence-artificielle/apprentissage-supervise-et-non-supervise-quelles-differences/>
  49. Sultan AS, Elgharib MA, Tavares T, Jessri M, Basile JR. The use of artificial intelligence, machine learning and deep learning in oncologic histopathology. *J Oral Pathol Med.* oct 2020;49(9):849-56.
  50. Reichling C, Taieb J, Derangere V, Klopfenstein Q, Le Malicot K, Gornet J-M, et al. Artificial intelligence-guided tissue analysis combined with immune infiltrate assessment predicts stage III colon cancer outcomes in PETACC08 study. *Gut.* avr 2020;69(4):681-90.
  51. Kather JN, Pearson AT, Halama N, Jäger D, Krause J, Loosen SH, et al. Deep learning

- can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med.* juill 2019;25(7):1054-6.
52. Jepsen RK, Klarskov LL, Lippert MF, Novotny GW, Hansen TP, Christensen IJ, et al. Digital image analysis of pan-cytokeratin stained tumor slides for evaluation of tumor budding in pT1/pT2 colorectal cancer: Results of a feasibility study. *Pathol Res Pract.* sept 2018;214(9):1273-81.
  53. Weis C-A, Kather JN, Melchers S, Al-Ahmdi H, Pollheimer MJ, Langner C, et al. Automatic evaluation of tumor budding in immunohistochemically stained colorectal carcinomas and correlation to clinical outcome. *Diagn Pathol.* 28 août 2018;13(1):64.
  54. Fauzi MFA, Chen W, Knight D, Hampel H, Frankel WL, Gurcan MN. Tumor Budding Detection System in Whole Slide Pathology Images. *J Med Syst.* 18 déc 2019;44(2):38.
  55. Bergler M, Benz M, Rauber D, Hartmann D, Kötter M, Eckstein M, et al. Automatic Detection of Tumor Buds in Pan-Cytokeratin Stained Colorectal Cancer Sections by a Hybrid Image Analysis Approach. In 2019. p. 83-90.
  56. Liu S, Zhang Y, Ju Y, Li Y, Kang X, Yang X, et al. Establishment and Clinical Application of an Artificial Intelligence Diagnostic Platform for Identifying Rectal Cancer Tumor Budding. *Front Oncol.* 2021;11:626626.
  57. Aiforia [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.aiforia.com/>
  58. Heresbach D, Vedrenne B, Laugier R, Saurin J-C, Burtin P, Bories E, et al. Consensus en endoscopie digestive : Conduite à tenir après polypectomie ou mucosectomie rectocolique selon le résultat de l'analyse d'anatomie pathologique. *Acta Endosc.* 21 juin 2011;41(4):222.
  59. Lang-Schwarz C, Melcher B, Haumaier F, Lang-Schwarz K, Rupprecht T, Vieth M, et al. Budding and tumor-infiltrating lymphocytes - combination of both parameters predicts survival in colorectal cancer and leads to new prognostic subgroups. *Hum Pathol.* sept 2018;79:160-7.
  60. Karamitopoulou E, Esposito I, Zlobec I, Insilla AC, Wartenberg M, Schaeffer DF, et al. Reproducibility of tumor budding assessment in pancreatic cancer based on a multicenter interobserver study. *Virchows Arch.* avr 2021;478(4):719-26.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : **2021**

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : **LEGER ALEXANDRE**

TITRE DE LA THESE : Analyse par intelligence artificielle du bourgeonnement tumoral et des amas peu différenciés comme nouveaux facteurs histopronostiques dans le cancer colorectal non métastatique : revue de la littérature en 2021

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Le traitement adjuvant du cancer colorectal (CCR) non métastatique repose sur des facteurs histopronostiques établis, mais insuffisants pour sélectionner les patients qui en bénéficient réellement. Dans ce contexte de nouveaux paramètres candidats sont apparus : le bourgeonnement tumoral et les amas peu différenciés, impliqués dans la phase précoce du processus métastatique. De nombreuses publications ont montré leur impact pronostique négatif dans les CCR de stade II et plus récemment dans les CCR de stade III. Cependant leur analyse classique sur lames histologiques est chronophage et manque de reproductibilité. Le développement de la pathologie numérique et de l'intelligence artificielle offre des perspectives pour déterminer de façon plus rapide et précise le bourgeonnement tumoral et les amas peu différenciés. L'utilisation d'algorithmes dédiés est possible, sous-tendue par une récente revue de la littérature. Par ailleurs cette approche offre aussi l'opportunité d'analyser conjointement le microenvironnement de la tumeur, notamment le stroma et l'infiltrat lymphocytaire. Cependant cette approche technologique nécessite une numérisation complète des services d'anatomie pathologique et la validation de l'intelligence artificielle en tant qu'outil diagnostique et pronostique dans les CCR localisés.

MOTS CLES : bourgeonnement tumoral – amas peu différenciés – cancer colorectal – pronostic – intelligence artificielle

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Analysis of tumor budding et poor differentiated clusters in non metastatic colorectal cancer by artificial intelligence : review of the literature in 2021

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Adjuvant treatment of non-metastatic colorectal cancer (CRC) relies on validated histoprognostic factors, but too weak to accurately select patients who really benefit from this option. In this setting, two promising parameters have been recently highlighted: tumor budding and poorly differentiated clusters, all of them involved in the early step of metastatic spreading. Numerous publications have underlined their poor prognostic impact in stage II CRC and more recently in stage III CRC. However, the classical histologic analysis is time consuming and associated to a lack of reproducibility. Digital pathology development and artificial intelligence indeed offers the opportunity to more rapidly and accurately assess tumor budding and poorly differentiated clusters. The use of dedicated algorithms is feasible, as reported by the literature's data. Moreover, such an approach may also allow the simultaneous analysis the tumor microenvironment, notably the stroma and the lymphocytic infiltrate. However, this technical process needs a complete digital environment of pathology departments and the validation of artificial intelligence as a useful diagnostic and prognostic tool for localized CRC.

KEY WORDS : tumor budding – poorly differentiated clusters – colorectal cancer – prognosis – artificial intelligence