Un explorateur visuel cognitif (MIcroscope COgnitif - MICO) pour l'histopathologie. Application au diagnostic et à la graduation du cancer du sein.

Gilles Le Naour, Catherine Genestie, Ludovic Roux, Antoine Veillard, Daniel Racoceanu, Frédérique Capron

▶ **To cite this version:**

Gilles Le Naour, Catherine Genestie, Ludovic Roux, Antoine Veillard, Daniel Racoceanu, et al.. Un explorateur visuel cognitif (MIcroscope COgnitif - MICO) pour l'histopathologie. Application au diagnostic et à la graduation du cancer du sein.. RITS 2011, Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé, Apr 2011, Rennes, France. pp.119. hal-00663408

HAL Id: hal-00663408
https://hal.science/hal-00663408

Submitted on 27 Jan 2012

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.

Un explorateur visuel cognitif (MIcroscope COgnitif-MICO) pour l'histopathologie. Application au diagnostic et à la graduation du cancer du sein.

Gilles Le Naour[1], Catherine Genestie[1], Ludovic Roux[2], Antoine Veillard[2], Daniel Racoceanu[2], Frédérique Capron[1]
[1)] Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques – Groupe Hospitalo-Universitaire de la Pitié-Salpêtrière .Paris-France
[2)] CNRS - IPAL (Image & Pervasive Access Lab), Singapour, (CNRS, UJF, UPMC, IT, I²R/A*STAR, NUS)

Résumé : L'objectif de notre projet est de concevoir un explorateur cognitif pour l'histopathologie et utilisable en routine dans un service d'anatomie et cytologie pathologiques. Nous avons utilisé le cancer du sein pour le développement de cet explorateur.

Mots clefs : Oncologie, Traitement et analyse d'images.

I. INTRODUCTION

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde et est à l'origine de 7,4 millions de décès en 2004, soit 13% de la mortalité mondiale.
En Europe, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme : 42 000 nouveaux cas par an, taux de mortalité de 28 (pour 100000).
Le diagnostic de cancer est morphologique (pour les tumeurs solides) porté sur des échantillons de tissus humains prélevés pour le diagnostic ou lors du traitement d'une affection viscérale. La technique ancillaire des fragments produit une lame histologique, dont l'observation au microscope permet un diagnostic totalement dépendant du jugement et des connaissances du médecin.
A partir de ces lames, sont réalisées des images constituant le support d'un dossier d'imagerie non radiologique.
Ces dernières années, la production de lames dites virtuelles « Whole Slide Imaging » a permis de rendre accessible la totalité de la coupe histologique sans avoir la lame en main, et ouvert le champ de la télépathologie.
Le microscope cognitif (MICO) vise à un changement des pratiques médicales, en proposant un environnement nouveau d'imagerie médicale en Anatomie et Cytologie Pathologiques, permettant de fiabiliser la prise de décision en histopathologie.
Notre objectif est de réaliser une plateforme sémantique, ouverte, générique d'histologie numérisée intégrant une dimension cognitive. Le système proposera des annotations sémantiques automatiques pour aboutir à de l'assistance au diagnostic, en prenant en compte les connaissances médicales explicites et implicites du domaine, la réflexion du pathologiste, ainsi que l'information contextuelle de gradation du cancer du sein.
Le but de notre collaboration dans le projet MICO est de travailler sur l'analyse de l'observation pour l'intégrer dans la démarche cognitive d'exploration d'images histopathologiques (WSI).
Le premier objectif est de pouvoir à terme s'appuyer sur des lames de référence qui seront validées dans le cadre d'examens Anatomo-Pathologiques qui sont de plus en plus assujettis au contrôle qualité et d'accréditation.

II. MATERIELS ET METHODES

Rôle du pathologiste :
Le pathologiste expertise la lame au microscope et donne le diagnostic de cancer et le grade histo pronostique.
A partir des mêmes prélèvements, il a recours aux techniques d'immunomarquage pour déterminer :
- le taux de récepteurs œstrogène et progestérone (quantification des noyaux positifs/ noyaux négatifs), avec en référence le tissu sain avoisinant.

Cette étape est critique.
L'immunomarquage produit un score de positivité décisionnel pour la prescription de l'hormonothérapie. L'analyse est basée sur l'interprétation par rapport à des critères définis :
- L'évaluation diagnostique, quantitative et qualitative de la topographie et de l'intensité du marquage (taux de cellules positives aux récepteurs hormonaux RE / RP).
- L'amplification des protéines HER2 (récepteurs transmembranaires à activité tyrosine-kinase). Un score est réalisé en fonction du pourcentage de cellules marquées (marquage membranaire complet) et de l'intensité du marquage. Le score est prédictif de la réponse au traitement.

Le développement de cette nouvelle thérapie par l'Herceptine ou l'Erbitux a mis l'accent sur la nécessité d'une détection optimum par le pathologiste.

Évaluation des critères histo-pronostiques pour la prise en charge d'un carcinome infiltrant du sein :
Le grade histo-pronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) ou Elston et Ellis (EE) ont tous deux une valeur pronostique du risque de métastase et sur la survie.
Le grade est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire.
Le grade SBR ou EE comprend trois grades I ,II, III, obtenus par l'addition de trois critères : architecture, atypies cyto-nucléaire et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3. L'évaluation des critères dans le grade EE est semi quantitative.
Le compte de mitoses, seul ou utilisé au sein du grade, représente actuellement, d'une part le meilleur marquage de la prolifération cellulaire et d'autre part, un facteur pronostique déterminant et indépendant.

Les récepteurs hormonaux et HER2 :
La recherche des RH par une étude immunohistochimique, à l'aide d'anticorps monoclonaux est le plus souvent réalisée. Seul le marquage nucléaire de la composante infiltrante est pris en compte. Si plus de 10% des cellules sont marquées, le récepteur est considéré positif.
Le résultat positif des RH conditionne l'efficacité du Tamoxifène (facteurs prédictifs à la réponse de l'hormonothérapie). Le récepteur progestérone aurait également pour certaines séries, une valeur pronostique sur la récidive.
La famille des gènes HER comprend quatre gènes assez proches qui codent pour des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine-kinase dénommés REFG (HER1), HER2 (cerbB2), HER3 et HER4.
Tous ces récepteurs sont capables de stimuler la croissance cellulaire.
L'accessibilité extracellulaire des récepteurs HER2 et HER1 en font une cible parfaite pour un traitement anti-tumoral avec des anticorps monoclonaux (Herceptine).

III. DISCUSSION

Préalable avant la mise en place d'un explorateur visuel cognitif :
Validation de la chaîne de production (Automate et anticorps).
La standardisation de la technique du marquage doit être réalisée sur des coupes multi-tissus (TMA Tissu Micro Array) permettant l'acquisition d'un échantillonnage représentatif de la variabilité de la réaction immunologique.
L'utilisation de ce panel d'images de références ainsi que les mesures macroscopiques intégrées dans une base de données, sont d'un intérêt significatif pour l'analyse histo-morphologique et histo-quantimétrique.
La gradation du diagnostic du cancer du sein sera implémentée, testée et validée dans le cadre du projet MICO, afin de démontrer la viabilité et la pertinence du système. Faisant partie d'un processus durable, initié par l'expérience des partenaires industriels et universitaires,
MICO sera un système ouvert, facilement utilisable dans plusieurs domaines médicaux spécifiques comme l'histopathologie, la cytopathologie et l'hématologie.

IV. CONCLUSION

Notre première démarche est de constituer un thésaurus ontologique de toutes les images constitutives de l'inventaire (alphabet) micro sémiologique spécifique à l'élaboration du diagnostic du cancer du sein.
Nous souhaitons dans ce rapport décliner la démarche d'inventaire sémiologique élémentaire et les enchaînements aboutissant au diagnostic morphologique.

REMERCIEMENTS

Ce travail est effectué dans le cadre du projet ANR (Agence Nationale pour la Recherche) TecSan (Technologies pour la santé) MICO (Microscopie Cognitive).

REFERENCES

J Boulet, C Pinneau , J Varinot, C Genestie, M Antoine, F Coulet, MH Stern, D Stoppa-Lyonnet, F Soubrier. Proteomic analysis of BRCA1-depleted cell line reveals a putative role for replication protein A2 up-regulation in BRCA1 breast tumor development. Proteomics_ Clin Appl. 4(5):489-98-2010

I Brochériou, S Maouche, H Durand, V Braunersreuther, G Le Naour, A Gratchev, F Koskas, F Mach, J Kzhyshkowska, E NinioAntagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: Implication in atherosclerosis. Atherosclerosis 214.316-324-2011.

S. Azoulay, C. Adem, F.L. Pelletier, S. Barete, C. Francis, and F. Capron. Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin. Journal of Cutaneous Pathology 32.8.561-566-2005.

S. Barete, A. Combes, J.F. de Jonckheere, A. Datry, S. Varnous, V. Martinez, S.G. Ptacek, E. Caumes, F. Capron, C. Francès, C. Gibert, and O. Chosidow. Fatal disseminated Acanthamoeba lenticulata infection in a heart transplant patient. Emerging Infectious Diseases, . 13. 5. 736-738-2007.

C. Huang, A. Veillard, L. Roux, N. Loménie, D.Racoceanu. Time-efficient sparse analysis of histopathological Whole Slide Images, Whole Slide Image Process, Special Issue, CMIG - Computerized Medical Imaging and Graphics, 10.1016/j.compmedimag.2010.11.009, in press- 2011.

A. Veillard, N. Lomenie, D. Racoceanu. An Exploration Scheme for Large Images: application to Breast Cancer Grading, ICPR'2010 - International Conference on Pattern Recognition, Istanbul, Turkey, 23-26-2010.

N. Lomenie, D. Racoceanu, L. Roux, The MICO platform: cognitive virtual microscopy for breast cancer grading, 10th European Congress on Telepathology and 4th International Congress on Virtual Microscopy, Vilnius, Lithuania, 1.3 -2010.

J.R. Dalle, H. Li, C.Hui Huang, W. Kheng Leow, D.Racoceanu and T. Putti. Nuclear Pleomorphism Scoring by Selective Cell Nuclei Detection, WACV 2009 - IEEE Workshop on Applications of Computer Vision, December 7-8. Snowbird, Utah, US. 2009.

L. Roux, A. Tutac, N. Loménie, D. Balensi, D.Racoceanu, W.Kheng Leow, A. Veillard, J. Klossa and T. Putti. A Cognitive Virtual Microscopic Framework for Knowlege-based Exploration of Large Microscopic Images in Breast Cancer Histopathology, IEEE EMBS'09 - 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, "Engineering the Future of Biomedecine", September, 2-6, pp. 3697-3702, Minneapolis, Minnesota, USA. 2009.