

Valeur pronostique des caractéristiques radiomiques de la TEP (TDM et/ou IRM) au 18F-FDG associées aux données omiques dans le cancer du sein de mauvais pronostic au stade précoce traité par chimiothérapie néoadjuvante : Une analyse par apprentissage profond.

Unité de recherche : *Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes, Nantes Université, École Centrale Nantes, CNRS, LS2N, UMR 6004, F-44000 Nantes, France.*

Equipes de Recherche : (L Ferrer, C Rousseau et JS Frenel) *Institut de Cancérologie de l'Ouest, Bd Monod, F-44800 Saint Herblain et Nantes Université, Univ Angers, INSERM, CNRS, CRCI2NA, F-44000 Nantes.* (PJezequel) *Unité Mixte de Génomique du Cancer et Unité de Bioinformatique de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, Bd Monod, F-44800 Saint Herblain et Nantes Université, Univ Angers, INSERM, CNRS, CRCI2NA, F-44000 Nantes.*

Directeurs de thèse : Nicolas Normand, nicolas.normand@polytech.univ-nantes.fr;
Caroline Rousseau, caroline.rousseau@ico.unicancer.fr

Co-encadrant : Ludovic Ferrer, ludovic.ferrer@ico.unicancer.fr

Rationnel : Le cancer du sein est le plus souvent actuellement traité par chimiothérapie néoadjuvante (NAC). La réponse pathologique complète (pCR) après la NAC est associée à une amélioration de la survie sans récurrence (SSR) et de la survie globale (SG). Pour les patients qui n'obtiennent pas de pCR, une évaluation précise du pronostic est cruciale pour déterminer l'escalade ou la désescalade appropriée du traitement, minimiser le surtraitement pour ceux dont le pronostic est favorable et intensifier la thérapie adjuvante pour ceux dont le pronostic est défavorable afin d'améliorer la survie. Les facteurs pronostiques connus du cancer du sein sont l'âge, le statut ganglionnaire axillaire, la taille de la tumeur, la pathologie, le grade et l'invasion lymphatique et vasculaire péri-tumorale. Les scores de masse cancéreuse résiduelle (MCR) sont couramment utilisés comme prédicteurs indépendants de la survie. Un grade MCR plus élevé indique un pronostic plus défavorable. Le système de notation MCR se concentre uniquement sur les facteurs pathologiques liés aux tumeurs et aux ganglions lymphatiques après la NAC. Pour améliorer la précision du pronostic, la combinaison de plusieurs indicateurs pronostiques est préconisée.

Un nouvel ensemble de mesures est apparu récemment en imagerie TEP et fait actuellement l'objet d'études cliniques. Ces mesures visent à quantifier l'hétérogénéité intra-tumorale, qui doit à son tour être corrélée à un résultat clinique. Elles sont calculées sur des images reconstruites et sont souvent appelées "caractéristiques texturales". L'hétérogénéité biologique des tumeurs est conventionnellement associée à différentes caractéristiques histologiques. L'extraction des caractéristiques texturales directement au niveau macroscopique peut être d'une grande importance. Des techniques avancées peuvent être utilisées pour capturer des caractéristiques cachées directement à partir des données.

L'analyse radiomique est un domaine de recherche naissant qui transforme les caractéristiques de l'imagerie médicale en données quantifiables utilisées dans les systèmes d'aide à la décision. En améliorant la connaissance du comportement des tumeurs, l'analyse radiomique promet de guider la prise en charge des patients, rapprochant ainsi la médecine personnalisée de la réalité. En outre, l'analyse radiomique fournit une évaluation complète et non invasive des tumeurs, éliminant le besoin de biopsies invasives, de chirurgie et réduisant le potentiel d'erreurs d'échantillonnage. L'apprentissage profond en Intelligence Artificielle (IA) est une méthode qui extrait directement les caractéristiques des images pour produire des résultats plus précis que l'apprentissage automatique classique. Les modèles d'apprentissage profond sont capables d'acquérir des caractéristiques hiérarchiques à partir des données d'image par le biais de plusieurs couches, qui fonctionnent en profondeur pour l'acquisition des caractéristiques. Dans des études récentes, l'apprentissage profond a montré des performances favorables en matière de détection et de diagnostic du cancer.

Dans le cancer du sein, les patients qui obtiennent une réponse pathologique complète (pCR), définie comme l'absence de cancer invasif résiduel lors de l'évaluation microscopique du sein réséqué et des ganglions lymphatiques après une NAC, ont un meilleur pronostic que ceux qui présentent une maladie invasive résiduelle, en particulier pour les cancers du sein et les cancers du sein HER2+. Les stratégies adaptatives constituent désormais une norme de soins, avec la possibilité d'augmenter ou de diminuer le traitement adjuvant en fonction de la réponse à la NAC.

Objectifs : Le projet vise à identifier des prédicteurs précoces de pCR dans le cancer du sein triple négatif (TN) et le HER2+ pour établir la base d'une thérapie individualisée, avant d'évaluer la qualité de la réponse. Des données massives et hétérogènes, c'est-à-dire une approche multi-omique, seront extraites des biopsies tumorales avant tout traitement. En effet, l'utilité de la multi-omique, y compris la radiomique, dans l'oncologie de précision a été démontrée dans le cas du cancer du sein métastatique. Nous allons étendre cette approche, dans le contexte du cancer du sein précoce, dans le cadre de notre étude NEO-EPICURE. Nous affinerons la classification des patients par la caractérisation transcriptionnelle des sous-populations critiques pour les écotypes de cancer du sein et l'inférence de leur présence par des approches de déconvolution. Parallèlement, l'acquisition d'un équipement TEP/IRM par notre consortium nous donne l'opportunité d'évaluer ce nouvel outil dans le cadre d'approches multi-omiques. La TEP/IRM peut améliorer la caractérisation des tumeurs, en particulier les nouvelles séquences IRM. L'imagerie, qui permet une évaluation non invasive, reproductible et du corps entier, a le potentiel de fournir des biomarqueurs prometteurs dérivés de l'image dans le cancer du sein. Les marqueurs solubles aident également à prédire le risque et peuvent fournir des informations biologiques longitudinales fines qui documentent la réponse du patient au traitement par des moyens non invasifs.

Méthodes : Le projet sera mené à partir des données d'imagerie TEP (TDM et /ou IRM,) au FDG et IRM et tomosynthèse mammaire de la cohorte NéoEPICURE à propos des cancers du sein triple négatifs (groupe 1) et des cancers HER2+ (groupe 2) avec une approche radiomique en apprentissage profond mais aussi en approche multi-omique pour une évaluation de la baseline avant traitement et de la réponse thérapie précoce avec des biomarqueurs efficaces. Les jeux de données d'imagerie reposeront sur 3 TEP-TDM ou TEP-IRM FDG par patientes (avant traitement, après un cycle de traitement et à 3 mois du début du traitement), une IRM mammaire pour la majorité des patientes, une tomosynthèse mammaire pour toutes les patientes), 200 patientes sont prévues à l'inclusion du protocole NEOEPICURE (100 dans chaque groupe). Données en cours de collecte depuis 2023.

Axes de recherche

1. Extraction des caractéristiques radiomiques
 - Identification et extraction des caractéristiques radiomiques pertinentes à partir des images TEP/TDM et/ou IRM au 18F-FDG et/ou données conventionnelles (tomosynthèses)
 - Validation de la reproductibilité et de la robustesse de ces caractéristiques
2. Intégration des données omiques
 - Collection et intégration des données omiques pertinentes
 - Développement de méthodes pour combiner ces données avec les caractéristiques radiomiques
3. Analyse par apprentissage profond
 - Conception et développement d'architectures d'apprentissage profond pour analyser les données intégrées
 - Développement de modèles prédictifs pour évaluer la réponse au traitement et le pronostic
4. Évaluation de la valeur pronostique
 - Validation des modèles prédictifs sur la cohorte NéoEPICURE
 - Comparaison des performances des modèles avec les méthodes pronostiques actuelles

Résultats attendus : Nous espérons montrer la valeur complémentaire de l'utilisation combinée des modalités d'imagerie et des biomarqueurs pour réaliser un outil prédictif pour une décision thérapeutique personnalisée avant traitement ou après une cure de NAC.

Références bibliographiques :

- Moreau N, **Rousseau C**, Fourcade C, Santini G, Ferrer L, Lacombe M, Guillerminet C, Colombie M, Jezequel P, Campone M, Rubeaux M, **Normand N**. Influence of inputs for bone lesion segmentation in longitudinal 18F-FDG PET/CT imaging studies. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2022 Jul;2022:4736-4739. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871081.
- Fourcade C, **Ferrer L**, Santini G, Moreau N, **Rousseau C**, Lacombe M, Guillerminet C, Colombie M, Campone M, Mateus D, Rubeaux M. Combining Superpixels and Deep Learning Approaches to Segment Active Organs in Metastatic Breast Cancer PET Images. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2020 Jul;2020:1536-1539. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175683.
- Fourcade C, **Ferrer L**, Moreau N, Santini G, Brennan A, **Rousseau C**, Lacombe M, Fleury V, Colombié M, Jézéquel P, Rubeaux M, Mateus D. Deformable image registration with deep network priors: a study on longitudinal PET images. Phys Med Biol. 2022 Jul 21;67(15). doi: 10.1088/1361-6560/ac7e17.
- Moreau N, **Rousseau C**, Fourcade C, Santini G, **Ferrer L**, Lacombe M, Guillerminet C, Campone M, Colombie M, Rubeaux M, **Normand N**. Deep learning approaches for bone and bone lesion segmentation on 18FDG PET/CT imaging in the context of metastatic breast cancer. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2020 Jul;2020:1532-1535. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175904.
- Moreau N, **Rousseau C**, Fourcade C, Santini G, Brennan A, **Ferrer L**, Lacombe M, Guillerminet C, Colombié M, Jézéquel P, Campone M, **Normand N**, Rubeaux M. Automatic Segmentation of Metastatic Breast Cancer Lesions on (18)F-FDG PET/CT Longitudinal Acquisitions for Treatment Response Assessment. Cancers (Basel). 2021 Dec 26;14(1):101. doi: 10.3390/cancers14010101.
- Ben Azzouz F, Michel B, Lasla H, Gouraud W, François AF, Girka F, Lecointre T, Guérin-Charbonnel C, Juin PP, Campone M, Jézéquel P. Development of an absolute assignment predictor for triple-negative breast cancer subtyping using machine learning approaches. Comput Biol Med. 2021 Feb;129:104171. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.104171. Epub 2020 Dec 9.

- **Jézéquel P**, Kerdraon O, Hondermarck H, Guérin-Charbonnel C, Lasla H, Gouraud W, Canon JL, Gombos A, Dalenc F, Delaloge S, Lemonnier J, Loussouarn D, Verrièle V, Campone M. Identification of three subtypes of triple-negative breast cancer with potential therapeutic implications. *Breast Cancer Res.* 2019 May 17;21(1):65. doi: 10.1186/s13058-019-1148-6.
- **Jézéquel P**, Lasla H, Gouraud W, Basseville A, Michel B, Frenel JS, Juin PP, Ben Azzouz F, Campone M. Mesenchymal-like immune-altered is the fourth robust triple-negative breast cancer molecular subtype. *Breast Cancer.* 2024 May 22. doi: 10.1007/s12282-024-01597-z.
- Domergue C, Martin E, Lemarié C, Jézéquel P, **Frenel JS**, Augereau P, Campone M, Patsouris A. Impact of HER2 Status on Pathological Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 May 19;14(10):2509. doi: 10.3390/cancers14102509.
- Curtit E, Bellanger MM, Nerich V, Hequet D, **Frenel JS**, Cristeau O, Rouzier R. Genomic signature to guide adjuvant chemotherapy treatment decisions for early breast cancer patients in France: a cost-effectiveness analysis. *Front Oncol.* 2023 Jun 23;13:1191943. doi: 10.3389/fonc.2023.1191943.