

"Imaging of diagnostic and therapeutic biomarkers in oncology" XIII^e édition du workshop organisé par le réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » du Cancéropôle Grand-Ouest, 25-28 septembre 2019, Le Bono, France



"Imaging of diagnostic and therapeutic biomarkers in oncology" XIIIth edition of the workshop organised by the « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » network of the Cancéropôle Grand-Ouest, September 25-28, 2019, Le Bono, France

Résumé

La treizième édition du workshop a porté sur les dernières avancées concernant les techniques d'imagerie en oncologie. L'objectif volontairement très large a consisté à réunir chimistes, biologistes, physiciens, pharmaciens et médecins autour du développement de l'imagerie en oncologie. Quatre grands thèmes ont été abordés, l'évolution de certaines modalités comme la photo-acoustique ou encore les dernières avancées de la TEP (tomographie par émission de positons), les développements de l'analyse d'image, les nombreux apports de la chimie à l'imagerie médicale et enfin les orientations récentes de la médecine nucléaire dans les stratégies de suivi thérapeutique et les aspects théranostiques.

Mots clés Imagerie TEP ; SPECT ; IRM ; US ; Infra-Rouge ; Bioluminescence ; Fluorescence ; Photoacoustique ; Microscopie ; Spectroscopie et Imagerie Raman ; Oncologie ; Biomarqueurs diagnostiques ; Biomarqueurs thérapeutiques ; Radiomiques

Summary

The thirteenth edition of the workshop focused on the last developments on oncologic imaging techniques. Our goal was purposely large, consisting in bringing together chemists, biologists, physicists, pharmacists and physicians to discuss these imaging developments. The meeting focused in four main topics: i) the evolution of imaging modalities such as

photoacoustic or the latest PET (positrons emission tomography) imaging progress; ii) the improvements in imaging process; iii) the numerous contributions of chemistry towards medical imaging and iv) novel approaches of nuclear medicine in therapeutic monitoring strategies and theranostic aspects.

Keywords Imaging techniques: PET; SPECT; MRI; US; Infra-red; Bioluminescence; Fluorescence; Photoacoustic; Microscopy; Spectroscopy and Raman Imaging; Oncology; Diagnostic biomarkers; Therapeutic biomarkers; Radiomics

Introduction

Les multiples techniques d'imagerie tirent parti des progrès de la technologie tant au niveau moléculaire qu'au niveau physico-chimique et électronique ou informatique. De nombreuses techniques d'imagerie sont disponibles et, parmi celles-ci, on peut citer les plus importantes comme l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) ou par émission monophonique (TEMP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomodensitométrie (TDM ou CT) et l'imagerie optique.

Le *workshop* a débuté par la conférence plénière du Professeur Bart Cornelissen [1], qui a porté sur l'imagerie moléculaire *in vivo* de cibles intracellulaires, et plus précisément sur l'imagerie de la signalisation de la réparation des dommages de l'ADN, en se concentrant sur la visualisation et la quantification des cassures double-brin de l'ADN à l'aide des techniques d'imagerie TEP et TEMP.

L'hélice double brin de l'ADN, support de l'information génétique, peut en effet être fragilisée par divers facteurs endogènes et exogènes et conduire à des cassures (cassures simple-brin ou double-brin). Les cassures double-brin (CDB) sont très délétères car elles peuvent engendrer des translocations chromosomiques et être à l'origine de cancers. Ces CDB peuvent aussi être causées par l'exposition aux rayonnements ionisants dans le cadre de traitements par radiothérapie, conçues pour causer des dommages à l'ADN. Au niveau cellulaire, des mécanismes complexes, connus collectivement sous le nom de réactions aux dommages causés par l'ADN (DDR pour *DNA damage repair*), sont capables d'identifier les dommages à l'ADN et de stimuler les processus de réparation adaptés. Ces processus impliquent la surexpression, ou l'activation de protéines intracellulaires spécifiques, qui peuvent représenter des cibles de choix pour l'imagerie moléculaire. Ainsi, le suivi des processus de réparation de l'ADN de façon non invasive en utilisant des techniques d'imagerie nucléaire quantitative peut faciliter la détection précoce du cancer et le suivi de la réponse aux traitements endommageant l'ADN. Dans le cas des CDB, une des réponses les plus précoces aux dommages de l'ADN est la

phosphorylation en position sérine 139, de l'isoforme X de l'histone H2A par des protéines kinases. La protéine résultante, connue sous le nom de γ H2AX, est un marqueur caractéristique des dommages précoces de l'ADN et des CDB. De plus, le γ H2AX est surexprimé au cours de la tumorigenèse de la plupart des cancers, avec une corrélation entre le nombre élevé de foyers γ H2AX dans les échantillons cliniques et le mauvais pronostic. Ces propriétés font de γ H2AX, une cible intéressante pour le développement d'agent d'imagerie moléculaire.

Lors de cette conférence, le Professeur Bart Cornelissen a présenté les résultats précliniques de radiotraceurs TEMP et TEP pour l'imagerie du γ H2AX, notamment l'évaluation préclinique par imagerie TEMP d'un anticorps anti- γ H2AX radiomarqué à l'indium-111 (^{111}In) qui a montré des résultats encourageants. Pour une utilisation en imagerie TEP, ce même anticorps a été radiomarqué au zirconium-89 (^{89}Zr) et évalué dans un modèle murin du cancer du pancréas avec des résultats très prometteurs.

Un autre marqueur intracellulaire des mécanismes de réparation de l'ADN, est la poly(ADP-ribose) polymérase 1 (PARP-1), une enzyme de réparation de l'ADN. Le Professeur Bart Cornelissen a présenté les résultats précliniques encourageants, obtenus avec des inhibiteurs de PARP1 (PARPi) radiomarqués et évalués *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles murins de tumeurs.

De façon plus générale, l'imagerie moléculaire de cibles intracellulaires de la cellule tumorale est une approche très prometteuse qui permettra, au-delà du diagnostic, du suivi et de l'évaluation des thérapies cancéreuses, une meilleure compréhension des composants cellulaires impliqués dans la biologie des cancers.

L'apport de l'imagerie pour le diagnostic

Malgré la remarquable évolution, au cours de ces dernières décennies, des techniques d'imagerie médicale disponibles pour le diagnostic du cancer, leur principal désavantage est lié à leurs limites de détection précoce de tumeurs primitives et des lésions métastatiques et à la difficulté du suivi thérapeutique (la réduction de la taille des tumeurs n'est souvent détectable qu'après plusieurs cycles de chimiothérapie).

La réalisation d'un examen d'imagerie, radiologique ou nucléaire, implique très souvent l'utilisation d'un agent de contraste, des substances qui permettent de mieux distinguer le tissu malade du tissu sain. En revanche, les agents de contraste utilisés en clinique ne sont, à ce jour, pas spécifiques, ne se fixant pas exclusivement sur le tissu malade. L'identification et la validation de biomarqueurs d'imagerie moléculaire qui mènent à un ciblage spécifique, restent un vrai besoin clinique. Dans l'idéal, un agent de contraste ou composé radiopharmaceutique est une molécule ou particule qui comprend une partie responsable pour l'image (isotope radioactif, métal ou chromophore, selon la technique d'imagerie), ainsi qu'une partie « vecteur » pour le ciblage des tissus cancéreux. Le *design* d'agents

de contraste plus innovants fait l'objet de nombreuses recherches.

Cette session a mis en avant les avancées de l'imagerie diagnostique des tumeurs, en termes de sensibilité et de spécificité, avec la présentation du Docteur Michelle Ma [2] suivie de six présentations de jeunes chercheurs (doctorant et post-docs) venus de France, Belgique et Allemagne.

La majorité des travaux présentés était centrée sur le développement de nouvelles molécules comme agents d'imagerie par TEP ou théranostiques (contraction des mots « thérapie » et « diagnostic » ; approche associant le diagnostic par imagerie à la thérapie en utilisant idéalement le même vecteur). Le caractère innovant mis en avant par les conférenciers passe, d'une part par le *design* de molécules qui offrent la possibilité d'être fonctionnalisées avec des groupements ciblant spécifiquement des protéines ou des récepteurs dérégulés en cas de cancer ; et d'autre part, par les approches de radiomarquage avec des isotopes tels que le fluor-18, cuivre-64, gallium-68, mais aussi l'iode-125, l'astate-211 et le zirconium-89. Les conférenciers, Lisa Russelli [3], Axia Marlin [4] et Joseph Cowell [5], ont montré des stratégies de synthèse de ces nouvelles molécules ainsi que leur coordination stable avec plusieurs radioisotopes.

L'astate-211 est un isotope avec des propriétés intéressantes pour la radiothérapie, et de plus en plus exploité. Des travaux menés sur une approche novatrice pour le marquage d'anticorps à l'astate-211 ainsi qu'à l'iode-125 ont été présentés par Marion Berdal [6]. La méthode utilisée permet de lever un verrou classique pour le marquage d'anticorps et d'obtenir des rendements de radiomarquage plus élevés, en travaillant sur des conditions optimales en termes de température, tout en préservant l'immunoréactivité des anticorps.

Des applications *in vitro* et *in vivo* sur le petit animal ont dévoilé le potentiel de toutes les nouvelles sondes d'imagerie dans le cadre de la détection précoce de différents types de cancer.

De plus, cette session a aussi inclus deux présentations (Marta Ferreira [7] et Andrei Iantsen [8]) en radiomique. Cette nouvelle discipline est centrée sur l'analyse à grande échelle des données provenant des examens d'imagerie. Ici, les présentations portaient sur l'extraction d'une grande quantité de paramètres d'après des images TEP acquises avec du 2-[^{18}F]FDG (radiopharmaceutique TEP en application clinique), en utilisant des algorithmes de caractérisation des données.

Cette session a continué sur la recherche de nouvelles approches d'imagerie. Elle a commencé par la conférence du Professeur Olivier Piot [9] qui a présenté une méthodologie originale de microscopie optique au moyen de spectroscopies vibrationnelles Raman et infrarouge (IR) et leur potentiel diagnostique en oncologie. Par balayage de coupes tissulaires sans coloration, des milliers de spectres sont ainsi enregistrés, chaque spectre comportant de multiples bandes vibrationnelles caractéristiques des molécules et de leurs conformations. L'exploitation de ces

données multivariées passe par les protocoles de chimiométrie qui permettent de générer des cartes représentatives de mutations pathologiques.

Les cinq communications suivantes ont été présentées par de jeunes chercheurs venus de France, Italie et Grande Bretagne. Ces interventions ont dessiné un spectre large de nouveaux agents d'imagerie IRM et/ou TEMP en développement. Les stratégies décrites vont du radiomarquage d'inhibiteurs MCT1 et MCT4 (Leslie Bitard [10]) ou de chélateurs diphosphine-peptide pour TEMP (Ingebjørg N. [11]), jusqu'à la formulation, soit de micelles dendrimériques polyioniques (Ulung Khoe [12]) soit de nanofibres à base de peptides amphiphiles (Valentina Del Genio [13]). D'autre part, l'utilisation d'azamacrocycles en tant que sondes théranostiques impliquant la thérapie photo-dynamique a été présentée dans cette session (Laura Abad Galán [14]).

Apport de l'imagerie dans l'évaluation et le suivi thérapeutique

Chacune des techniques d'imagerie a ses avantages et ses inconvénients en termes de résultats diagnostiques et donc pour le suivi thérapeutique du patient. L'IRM est devenue un moyen courant de diagnostic, que ce soit avec ou sans agent de contraste, pour permettre la détection de nombreuses pathologies. Pour le suivi des patients, les intervenants s'accordent tous pour dire que cette technique est cependant trop peu sensible, nécessite une quantité importante d'agent de contraste et n'est pas spécifique d'un site bien précis, comme celui d'une tumeur. L'imagerie ciblée apparaît clairement comme la parade à ce type de limitation et en cela, les techniques TEP et TEMP prennent toute leur importance. C'est grâce à l'utilisation du 2-[¹⁸F]FDG que l'imagerie TEP a montré tout son intérêt ; ce radiopharmaceutique n'est rien de plus qu'un sucre, un glucose, sur lequel est greffé un élément radioactif émetteur beta plus, le fluor-18 qui permet une imagerie moléculaire des plus utiles. Dans le cas du suivi thérapeutique, ce dernier n'est cependant pas optimal, car s'il est dirigé spécifiquement vers les cellules tumorales gourmandes en sucre, il est aussi assimilé par d'autres organes à forte consommation de glucose comme le cerveau et le foie, ainsi que par d'éventuels sites d'inflammation, ce qui conduit à des erreurs de diagnostic dues aux « faux positifs ». Pour perfectionner la technique, d'autres radiotraceurs à base d'autres éléments radioactifs comme le gallium-68, le cuivre-64 et le zirconium-89 peuvent être utilisés. Ces trois radiométaux sont sans doute actuellement les plus prisés car plus disponibles (gallium) ou sur le point de le devenir (cuivre et zirconium). Chacun d'entre eux a sa particularité et permet, ce qui a notamment été souligné par Clarisse Brossard [15] qui travaille sur plusieurs d'entre eux, selon son temps de demi-vie, une imagerie des tumeurs à des temps précoces ou temps tardifs. Le choix du radioisotope est fonction du vecteur (on utilise des radioisotopes à demi-vie courte pour les petites

molécules et les radioisotopes à demi-vie longue pour les macromolécules comme les anticorps). Parmi les faits récents relatés lors du *workshop* par le Professeur Gilles Gasser [16], on peut noter la mise sur le marché de composés, appelés chélateurs permettant la mise en œuvre de radiotraceurs complètement sécurisés, comme la DFO* (prononcé DFO-star ; une desferrioxamine modifiée). Ce composé a fait toutes ses preuves, pour le moment en préclinique et il fait nul doute que sa disponibilité va accélérer la mise à disposition de radiopharmaceutiques en clinique et permettre bientôt des études de routine telles que celles déjà connues pour la technologie TEMP.

L'imagerie optique est elle aussi en pleine expansion et permet un suivi important pour le patient. Longtemps utilisée comme une simple technique d'analyse cellulaire *in vitro* par des techniques monophotoniques, l'arrivée des sondes basées sur des absorptions biphotoniques permet enfin leur utilisation *in vivo*, même si elle reste limitée en termes de profondeur de visualisation au-delà du tissu épidermique. Le principe réside cette fois dans l'injection d'un composé capable d'absorber des émissions lumineuses émises à la surface de la peau, puis de la réémettre dans une fenêtre spectrale lumineuse bien précise, visible par les appareillages optiques actuels. La sensibilité est encore plus élevée que celle de la TEP, ce qui motive encore plus les recherches et justifie les études cliniques actuelles.

Dans chacun des cas précédents, les sondes sont composées d'un agent de ciblage, spécifique de la tumeur. Si la partie « émettrice » change selon la technique utilisée, l'agent de ciblage change selon le cancer traité. Différents cas ont été présentés durant cette session, et si les anticorps (comme le trastuzumab) ou peptides (GRP) présentés par Bogdan Mitran [17] sont de loin les plus utilisés (ex : cancer de la prostate), de nombreuses autres techniques montrent leur importance. Ainsi, les nanomatériaux, les dendrimères et les polymères synthétiques, notamment présentés par Marcelina Abal-Sanisidro [18], Kamila Białkowska [19] et Clarisse Brossard [15] très prisés pour leur caractère non toxique et leur modularité permettant de les modifier avec différentes fonctions de ciblage, font l'objet de recherches intensives pour entrer dans la construction du radiopharmaceutique.

Toutes ces techniques permettent un suivi thérapeutique des plus précis et facile à mettre en œuvre. Elles permettent aussi, et c'est la base des recherches actuelles, de traiter les tumeurs. On parle alors de théranostique où la sonde de diagnostic a exactement les mêmes propriétés de sélectivité que celle de thérapie. La technique devient alors complémentaire et le suivi du patient plus pertinent. Parmi ces techniques thérapeutiques, on trouve la médecine nucléaire, avec cette fois des émetteurs radioactifs, alpha ou bêta moins, qui permettent la destruction des cellules tumorales ciblées, mais aussi, les techniques optiques, comme celle présentée par Carlotta Figliola [20]. En effet, la thérapie photo-dynamique (connue sous l'acronyme PDT), grâce à l'arrivée de la technique biphotonique, permet le

traitement contrôlé de tumeurs initialement diagnostiquées aux stades plus précoces. Le procédé est en effet celui de l'imagerie optique sauf que la molécule qui absorbe l'énergie lumineuse la retranscrit par émission d'oxygène singulet qui va se charger de détruire la tumeur.

Pour finir, une technique récente d'analyse et de diagnostic cellulaire des patients a été exposée : la cytométrie de masse qui est une technique dérivée de la cytométrie en flux. La cytométrie en flux est l'une des technologies les plus utilisées en immunologie et a déjà permis de mettre en évidence un grand nombre de cellules du système immunitaire ainsi que leur rôle, tant physiologique que pathologique. Cependant, l'étude complexe du système immunitaire requiert l'analyse simultanée d'un nombre toujours plus grand de paramètres (marqueurs de surface, de transcription et de signalisation cellulaires, des cycles, de la prolifération et de la mort cellulaires). L'inconvénient majeur de la cytométrie en flux est qu'elle est basée sur une technologie optique où le nombre de chromophores est limité par le recouvrement spectral des sondes, ne donnant accès qu'à une faible quantité de longueurs d'onde disponibles. Classiquement, les équipements actuels offrent une capacité d'exploration de moins d'une vingtaine de paramètres en routine, malgré les efforts pour développer des fluorophores plus résolutifs.

La cytométrie de masse, présentée par Laura Grenier [21], permet de s'affranchir des limites de la cytométrie en flux. Les agents de ciblage utilisés pour marquer la cellule (généralement des anticorps), sont couplés à des isotopes de différents métaux, qui ne sont pas naturellement présents dans le milieu biologique. Le « matériau » obtenu est alors utilisé comme en cytométrie de flux mais, cette fois, la détection s'opère par spectrométrie de masse par temps de vol (on parle de CyTOF). L'avantage primordial de cette technologie est que la signature issue de chaque isotope est spécifique du marqueur identifié au sein de la cellule. Compte tenu de l'absence de recouvrement des signaux obtenus pour chaque métal dans les différents canaux de détection, près de 60 isotopes métalliques peuvent ainsi être détectés simultanément, ce qui permet donc d'étudier théoriquement autant de paramètres cellulaires et donc d'obtenir une caractérisation beaucoup plus poussée. Pour arriver à valoriser intégralement toutes les capacités de la technique, il faut des chélatants spécifiques de chaque métal à considérer, permettant de former des complexes inertes pour éviter leur dissociation dans le milieu cellulaire.

La conférence du Docteur Caroline Rousseau [22], qui portait sur le suivi thérapeutique par TEP au 2-[¹⁸F]FDG pour les tumeurs solides, a souligné la difficulté, en routine clinique, d'appliquer les critères PERCIST 1.0, qui reposent sur des méthodes d'analyses manuelles chronophages et qui ne tiennent pas compte des spécificités des traitements tel que nombre de cycles de chimiothérapie avant l'étude. Elle a aussi rappelé que la particularité des immunothérapies qui ont conduit à de nouvelles

recommandations tenant compte des effets indésirables liés à la réponse immunitaire, et souligné l'intérêt grandissant pour les radiomiques, nouvelles métriques permettant de caractériser la tumeur au-delà des simples informations d'intensité de fixation du radiotracer ou de volume tumoral et permettant de tenir compte de l'hétérogénéité tumorale. L'objectif principal des radiomiques est la construction de modèles cliniques performant faisant appel aux techniques de *machine learning* (ML). À la suite de cette conférence, deux études radiométriques ont été présentées par des jeunes chercheurs étrangers.

D'abord, Julián Pérez-Beteta [23] a présenté une étude radiométrique basée sur la quantification de nouveaux biomarqueurs pronostiques. Ces biomarqueurs étaient identifiés à partir d'images médicales et combinés avec l'âge du patient et le type de chirurgie (biomarqueurs classiques dans le glioblastome [GBM]) afin d'élaborer des modèles mathématiques pronostiques, permettant d'identifier une agressivité unifocale et multifocale des GBM dans plusieurs cohortes de patients. Puis Ingrid Masson [24] a présenté une étude radiométrique basée sur l'extraction de données quantitatives ou mesurables à partir d'images de tomographie par émission de positons pour prédire la non-réponse à la chimiothérapie d'induction dans les cancers du larynx. Ces approches radiométriques permettront dans l'avenir une meilleure sélection des patients éligibles à une thérapie ciblée et permettront certainement une amélioration du pronostic des cancers. Par la suite, Tasbib Khan [25] et Thomas Kryza [26] ont présenté leurs travaux sur le développement d'une approche théranostique du cancer de l'ovaire. Cette approche ciblant le CDCP1, une glycoprotéine transmembranaire à l'aide d'un anticorps anti-CDCP1, consistait en une radio-immunodétection par imagerie TEP après radiomarquage de cet anticorps au ⁸⁹Zr, suivi d'une thérapie ciblée à l'aide du même anticorps conjugué à la monométhylauristatine E (MMAE), un puissant agent antimétabolite. Cette session s'est terminée par une présentation orale de Charlotte Rivas [27] sur le développement d'une nouvelle sonde de fluorescence pour l'imagerie des sialidases, surexprimées dans divers cancers et notamment le cancer du poumon.

Les technologies émergentes en oncologie

Le Docteur Dimitris Visvikis [28] a présenté les développements technologiques récents de l'imagerie TEP. Il s'agit notamment de l'introduction de nouvelles technologies de détection permettant une synchronisation rapide et donc une amélioration des performances de temps de vol pour les nouveaux appareils d'imagerie TEP. Ceci améliore la sensibilité effective du système qui peut se traduire par une réduction des temps d'acquisition ou de l'activité injectée sans compromettre la précision qualitative et quantitative globale de l'image générée. Un autre développement à venir dans la technologie d'imagerie TEP concerne la construction de dispositifs d'imagerie corporelle totale (dite Total-Body-PET) avec un grand champ de vision axial mesurant jusqu'à deux mètres de longueur. De tels

appareils sont maintenant disponibles dans le commerce et un certain nombre sera installé dans le monde au cours des deux prochaines années. Le champ de vision axial élargi permet une augmentation considérable de la sensibilité et donc l'acquisition de dynamiques de traceurs rapides et d'images corporelles totales en une à deux minutes. L'impact potentiel dans la pratique clinique, le cas échéant, devra être démontré à l'avenir. Enfin, d'autres développements technologiques concernent l'utilisation de l'Intelligence Artificielle (IA) à toutes les étapes de la génération d'images pour l'analyse d'images et l'extraction de biomarqueurs d'imagerie qui enrichissent la création de modèles pronostiques et prédictifs multiparamétriques de la maladie et de la réponse thérapeutique associée. Dans ce domaine, plusieurs travaux détaillés ci-dessous ont été présentés dans les différents domaines d'application au cours de cette session.

La deuxième modalité d'imagerie couverte dans cette session en termes de développements technologiques était l'imagerie optique, réalisée par le Docteur Thomas Just Sorensen [29]. La détection précoce des biomarqueurs du cancer est essentielle pour la prise en charge des patients, et notamment par l'intermédiaire des immunoessais basés sur des techniques optiques. Les travaux présentés concernaient l'utilisation de nouveaux colorants fluorescents pour la détection précoce du cancer. La première partie concerne le développement d'un immunoessai plus simple pour l'analyse en une seule étape des biomarqueurs, et la seconde utilise le glycocalyx des cellules cancéreuses comme biomarqueur précoce directement dans le système cardiovasculaire et le tractus gastro-intestinal. Le travail s'appuie sur de nouveaux colorants organiques et des sondes moléculaires à base de lanthanide, tous deux donnant lieu à une sensibilité et une sélectivité sans précédent.

Comme déjà mentionné, une grande partie des travaux présentés dans cette session concernait l'application de l'IA en imagerie. Le premier, présenté par Fadila Zerka [30], concernait la segmentation des volumes pulmonaires à partir d'images CT acquises et basée sur l'utilisation du seuillage adaptatif. L'extraction pulmonaire a un impact majeur sur la précision de la segmentation des nodules pulmonaires basée sur l'apprentissage automatique. La mise en œuvre de l'algorithme de segmentation pulmonaire robuste présenté dans cette étude a conduit à une bonne performance évaluée par un moyen indice de similitude Dice pour les poumons segmentés de 0,82. De plus, l'utilisation de l'algorithme développé par deux experts a également montré une forte concordance avec la segmentation de l'expert.

Les présentations suivantes étaient toutes dans le domaine de l'utilisation de la radiomique dans le contexte de la construction de la modélisation prédictive et pronostique en oncologie. Le premier intervenant, David Molina-Garcia [31], concernait l'utilisation de ML pour le pronostic du glioblastome (GBM). Le GBM est la tumeur cérébrale primitive maligne la plus courante et mortelle avec le plus mauvais pronostic. Une quantité

substantielle de travaux de recherche a été consacrée au développement de modèles pronostiques capables de classer les patients en termes de survie en utilisant des biomarqueurs cliniques, moléculaires et d'imagerie. Dans ce travail, les auteurs ont testé les performances de ML (y compris les réseaux de neurones) sur une population de 404 patients affectés d'un GBM en comparaison avec un modèle prédictif linéaire optimisé construit par l'homme (OLPM). L'OLPM basé sur quatre paramètres non corrélés significatifs (âge du patient, l'augmentation de contraste de la couronne péri-tumorale, régularité de la surface tumorale et volume tumoral prenant le contraste) a atteint la valeur pronostique la plus élevée. Bien que les réseaux de neurones aient atteint une performance similaire, les approches ML plus traditionnelles ont conduit à de moins bons résultats. Un travail de Sarah Rosas Gonzalez [32] a utilisé l'analyse d'IA et radiomique à partir d'images IRM pour prédire les caractéristiques génétiques (biomarqueurs de la codéletion des chromosomes 1p-19q et mutation d'IDH1) qui peuvent être déterminantes dans la planification du traitement et le suivi des patients. Le modèle IA proposé a obtenu un score de $91,38 \pm 5,7 \%$ dans l'ensemble de test, lors de la classification des images entre 1p-19q préservées et $82,07 \pm 12 \%$ lors de la classification des images avec et sans mutation IDH1. D'un autre côté, les résultats ont montré que les caractéristiques extraites *via* l'analyse radiomique standard avaient une valeur prédictive inférieure avec un score de 60,52 %. Un travail de Concetta Piazzese [33] a montré la valeur potentielle des caractéristiques radiomiques extraites des scanners améliorés avec et sans contraste dans le développement d'un modèle pronostique dans le carcinome œsophagien. À partir de l'analyse effectuée chez 213 patients ayant un scanner CT à la fois avec et sans contraste, l'hétérogénéité régionale mesurée par la variance de distance de zone était la seule caractéristique radiomique CT stable statistiquement corrélée à la survie globale. La présentation suivante de Pierre Fontaine [34] a traité la question de la réduction de la dimensionnalité comme une étape préliminaire importante pour améliorer la capacité de prédiction des modèles prédictifs. L'exemple considéré était la radiomique basée sur l'IRM pour prédire la survie globale après radiothérapie pour le carcinome hépatocellulaire. Pour une population de 81 patients, un total de 273 caractéristiques d'imagerie a été considéré. Quatre méthodes de sélection des caractéristiques ont été testées (*K-means*, *Hierarchical clustering* (HC), *Affinity propagation* (AP) et mRMR). Les deux dernières approches ont fourni les résultats les plus performants.

Conclusion

De nombreuses techniques d'imagerie sont disponibles en oncologie. Les plus importantes, comme la TEP ou la TEMP, l'imagerie CT et l'IRM, offrent des possibilités multiples de développement et d'innovation. Beaucoup d'autres modalités d'imagerie se développent en parallèle et c'est le cas de

l'imagerie optique basée sur les phénomènes de luminescence ou encore de la photoacoustique. Ces approches, basées sur des phénomènes physiques différents, offrent au médecin de nouvelles possibilités de diagnostic et de suivi thérapeutique. Les informations spécifiques apportées par chacune de ces modalités d'imagerie peuvent être associées et mener à des approches d'imagerie bimodales (TEP/CT, TEP/IRM par exemple) ou multimodales (TEP/TEMP/CT par exemple) qui pourront nécessiter le développement de nouveaux traceurs ou de nouvelles méthodes d'analyse.

Les avancées de différentes disciplines, comme la chimie, la biologie et la physique contribuent à améliorer ces techniques. Il est possible d'utiliser l'imagerie moléculaire *in vivo* de cibles intracellulaires pour visualiser les phénomènes de réparation de l'ADN ou de nouvelles molécules comme sondes d'imagerie en TEP pour permettre une détection plus sensible et précise des tumeurs et ce de façon plus précoce. Outre les aspects de vectorisation, de nouvelles approches dans le domaine de la chimie contribuent à l'amélioration de la stabilité du radiopharmaceutique et le développement de sondes multimodales.

D'un point de vue technologique, ce *workshop* a aussi souligné les récents développements technologiques pour l'imagerie TEP permettant d'améliorer la sensibilité effective, de réduire le temps d'acquisition ou encore de diminuer l'activité injectée. Enfin l'intérêt grandissant pour les radiomiques, nouvelles métriques de la caractérisation tumorale, conduit à la construction de modèles cliniques performant faisant appel aux techniques de ML. L'utilisation de l'IA, à toutes les étapes de la génération d'images (pour l'analyse d'images et l'extraction de biomarqueurs d'imagerie) permet la création de modèles pronostiques et prédictifs multiparamétriques de la maladie et de la réponse thérapeutique associée.

Le réseau Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies du Cancéropôle Grand Ouest remercie tous les soutiens académiques et industriels obtenus pour la réalisation de cette édition, en particulier celui de la Société Française du Cancer.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Intervenants et titres des présentations

- [1] Cornelissen B, Radiopharmaceuticals and Molecular Imaging Group, Department of Oncology, University of Oxford, United-Kingdom. "PET and SPECT in cancer imaging"
- [2] Ma M, Imaging Chemistry & Biology Department, Kings College London, United-Kingdom. "The role of chelators in developing receptor-targeted radiopharmaceuticals: historical importance and future challenges"
- [3] Russelli L, Nuclear Medicine Department, Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany. "AlF-18-Labeling

(Suite).

- and in vivo study of new AMP-based chelators for applications in Positron Emission Tomography Imaging"
- [4] Marlin A, Equipe COSM Chimie Organique Santé et Matériaux, UBO, UMR CNRS 6521 CEMCA, Brest, France. "Copper-64 PET Imaging Radiopharmaceuticals based on 1,4,7-Triazacyclononane Bifunctional Chelators for the Diagnostic of Prostate Cancer"
 - [5] Cowell J, Chimie ParisTech, CNRS, 75014, Paris, France. "Towards the development of novel Zr89 chelators for use in PET imaging"
 - [6] Berdal M, CRCINA, Inserm, CNRS, Université de Nantes, Nantes, France. "A universal method for the radioiodination and astatination of antibodies: easy access to I/At based theranostic tools"
 - [7] Ferreira M, GIGA-CRC in vivo Imaging, University of Liège, Liège, Belgium. "Radiomics for Disease Free Survival prediction using pre-treatment FDG PET images"
 - [8] Iantsen A, LaTIM, INSERM, UMR 1101, University Brest, Brest, France. "Automated cervical primary tumor functional volume segmentation in PET images"
 - [9] Piot O, BioSpecT (Translational BioSpectroscopy) EA 7506, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France. "Diagnostic applications of vibrational imaging in oncology"
 - [10] Bitard L, Université Clermont Auvergne, INSERM U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Clermont Ferrand, France. "Concept, synthesis and radiolabelling of MCT1 and MCT4 iodinated inhibitors"
 - [11] Hungnes, IN King's College London, London, United-Kingdom. "A New Biocompatible Diphosphine- peptide Chelator: Attaching Peptides to Radioactive 99mTc(V) for Targeted SPECT Imaging of Disease"
 - [12] Khoe U, GLIAD team, CRCINA, INSERM 1232 and Plateforme de Radiobiologie et d'Imagerie Expérimentale, PRIMEX, SFR ICAT 4208, Université Angers, UMR-S1066, Angers, France. "GATG Dendrimer and Dendrimer based Polyion Complex (PIC) micelle for SPECT/MRI diagnostic"
 - [13] Del Genio V, Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Naples, Italy. "On-demand self-assembling peptide amphiphiles for cancer"
 - [14] Abad Galán L, Laboratoire de Chimie ENS de Lyon, France. "In the Search of Aza-Macrocycles based PDT- Theranostic Probes"
 - [15] Brossard C, Univ Rennes, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, CNRS, ISCR-UMR 6226 & Univ Rennes, Inserm, INRA, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer), UMR_A 1341, UMR_S 1241, Rennes, France. "Elaboration of nanocarriers based on poly (β -malic acid) derivatives to encapsulate radionuclides for diagnostic or/and treatment of hepatocellular carcinoma"
 - [16] Gasser G, Laboratory for Inorganic Chemical Biology, Chimie ParisTech, PSL University, Paris, France. "Metal Complexes as Diagnostics and Therapeutics"
 - [17] Mitran B, Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Sweden. "Influence of trastuzumab co-treatment on GRPR-targeted therapy of prostate cancer"
 - [18] Abal-Sanisidro M, Nano-oncology Unit. Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain.

(Suite).

- "Development and Evaluation of Nanosystems for Photodynamic Therapy Triggered by Bioluminescence"
- [19] Białkowska K, Department of General Biophysics, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Lodz & Molecular and Nanostructural Biophysics Laboratory, Poland. "Therapeutic use of siRNA complexed with dendrimers"
- [20] Figliola C, Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure in Lyon, UMR 5182, Lyon, France. "Radioluminescent BODIPY-conjugated nanomaterials: towards the activation of PDT in deep tissue and during radiation therapy"
- [21] Grenier L, UBO, UFR Sciences, IBSAM, UMR CNRS 6521 « Chimie Electrochimie Moléculaires et Chimie Analytique », Brest, France. "New channels for mass cytometry by improving metal chelate inertness"
- [22] Rousseau C, Nuclear Medicine Department, ICO, integrated Center for Oncology, Nantes, France "Focus on therapeutic monitoring by FDG PET for solid tumours"
- [23] Pérez-Beteta J, Mathematical Oncology Laboratory (Môlab), University of Castilla-La Mancha, Spain Novel morphological imaging biomarkers and prognostic mathematical models in glioblastoma"
- [24] Masson I, LaTIM, INSERM, UMR 1101, Univ Brest, IBSAM, Brest, France. "Development of a CT base radiomic model predictive of non-response to induction chemotherapy for laryngeal cancers"
- [25] Khan T, Mater Research Institute–The University of Queensland, Translational Research Institute, & Mater Ovarian Cancer Research Collaborative, Mater Adult Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia. "A receptor amenable to a theranostic approach in ovarian cancer"
- [26] Kryza T, Mater Research Institute, The University of Queensland, Translational Research Institute, Brisbane, Australia. "Identification of protein targets for the development of cancer theranostic agents"
- [27] Rivas C, Department of Imaging Chemistry and Biology, King's College London, United-Kingdom. "Improving the Stability of a Sialidase-Activated Fluorescence Probe for the Visualisation of Lung Cancer"
- [28] Visvikis D, LaTIM, National Institute of Health & Clinical Sciences, Brest, France. "Recent technological developments in PET imaging"
- [29] Sorensen TJ, Nano-Science Center & Department of Chemistry, University of Copenhagen, Denmark."Targeting changes in the glycocalyx in the circulatory system using lanthanide complexes"

(Suite).

- [30] Zerka F, The-D Lab, Precision Medicine, GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands & Oncoradiomics SA, Liège, Belgium. "CT lung segmentation using adaptive thresholding"
- [31] Molina-García D, Mathematical Oncology Laboratory (Môlab), University of Castilla-La Mancha, Spain. Prognostic models based on imaging findings in glioblastoma: Human versus Machine"
- [32] González SR, UMR U1253 iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France. "Deep Convolutional Neural Network to predict 1p19q co-deletion and IDH1 mutation status from MRI in Low Grade Gliomas"
- [33] Piazzese C, School of Engineering, Cardiff University & Velindre Cancer Centre Cardiff, United Kingdom. "Prognostic value of stable CT-based radiomic features independent of contrast administration and dimensionality in oesophageal cancer patients"
- [34] Fontaine P, Rennes, CLCC Eugene Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, Rennes, France & University of Applied Sciences Western Switzerland (HES-SO), Sierre, Switzerland. "Radiomic feature preselection to improve survival prediction after radiotherapy for hepatocellular carcinoma"

Françoise Léost¹, Michel Chérel², Igor Chourpa³, Sara Lacerda⁴, Latifa Rbah– Vidal², Raphaël Tripier⁵, Dimitris Visvikis⁶

¹Cancéropôle Grand Ouest, IRS-UN, 8, Quai Moncouso, 44007 Nantes cedex 1, France

²Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI2NA, 8, Quai Moncouso, 44007 Nantes cedex, France

³EA6295 Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours, 31 Avenue Monge, 37200 Tours, France

⁴Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, rue Charles-Sadron, 45071 Orléans cedex 2, France

⁵UMR CNRS-UBO 6521 CEMCA, University Brest, 6, avenue V.-Le-Gorgeu, 29200 Brest, France

⁶LaTIM, Inserm, UMR 1101, IBSAM, UBO, UBL, 22, rue Camille-Desmoulins, 29238 Brest, France

Correspondance : Françoise Léost, Cancéropôle Grand Ouest, IRS-UN, 8, Quai Moncouso, 44007 Nantes cedex 1, France
Francoise.leost@univ-nantes.fr

Disponible sur internet le :
19 août 2022

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.05.010>