Développement de l'intelligence artificielle et de la réalité augmentée dans la prise en charge personnalisée des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre.

Doctorant : Lise Lecointre

Directeurs de thèse : Pr Chérif Akladios, Pr Benoît Gallix

Le cancer de l'endomètre est le plus fréquent des cancers gynécologiques et la 6^{ème} cause de cancer chez la femme en 2020. Le rationnel de la prise en charge thérapeutique du cancer de l'endomètre repose sur l'estimation du risque théorique de récurrence et de métastase ganglionnaire sur des critères radiologiques obtenus par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et des biopsies préopératoires, qui apparaissent imprécis et pourvoyeurs de discordances entre l'estimation pré opératoire et l'analyse histologique de la pièce opératoire. En pratique, l'enjeu est de ne pas sur-traiter les patientes à risque faible de récurrence et, a contrario, de ne pas sous-estimer le risque réel de récurrence. Afin de diminuer la morbidité de la lymphadénectomie, élément déterminant du traitement adjuvant, la procédure du ganglion sentinelle (GS) a été développée dans le but d'obtenir une information fiable sur le statut ganglionnaire sans compromettre le pronostic oncologique. C'est dans ce contexte de désescalade thérapeutique que les recommandations européennes de 2021 ont élargi le champ des indications du GS par rapport au curage. Les procédures actuelles de détection du GS colorimétrique et/ou isotopique présentent de nombreux écueils responsables d'échecs de détection rendant difficile sa généralisation. En gynécologie, des études précliniques ont montré les bénéfices de la RA en termes de localisation tumorale ou de précision des marges de résection. Néanmoins, l'impact clinique de ces systèmes et leur généralisation dans les blocs opératoires restent aujourd'hui très limités en raison de contraintes techniques notamment liées à la difficulté de recalage en temps réel et en continu. Ce projet d'optimisation des performances du diagnostic et du traitement de ces patientes s'inscrit d'une part, dans le développement d'un système robotique de guidage opératoire par réalité augmentée (RA) pour faciliter l'identification du GS et d'autre part, dans l'évaluation de la contribution de l'intelligence artificielle (IA) au diagnostic et à l'estimation du pronostic des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre pour permettre une meilleure sélection des patientes à opérer et réduire le risque de surtraitement, la morbidité ainsi que la mortalité grâce à des soins personnalisés.

L'objectif du système de guidage était d'afficher en temps réel l'information provenant de l'imagerie médicale dans l'image endoscopique (RA) pour localiser les GS et les structures anatomiques avoisinantes afin d'augmenter les taux de détection des ganglions, pour réaliser un geste chirurgical en toute sécurité et guider la dissection. Pour permettre un recalage spatial précis et en continu du laparoscope, nous avons privilégié une méthode basée sur les coordonnées d'un bras robotisé collaboratif chirurgical (Endo-Cobot, Axilum Robotics®) plutôt que sur un système de navigation optique largement décrit dans la littérature mais responsable de procédure laborieuse et sujette à de nombreuses incertitudes. Nos résultats préliminaires, obtenus lors d'une campagne de mesure chez Axilum Robotics®, ont confirmé

la capacité de l'Endo-Cobot à suivre de façon précise une caméra endoscopique. De plus, ces résultats étaient stables dans l'espace de travail mais également au-delà de cet espace. L'usage de l'Endo-Cobot s'est avéré, contre toute attente, meilleur que le système de suivi optique testé (NDI Polaris Vicra®) nous laissant penser qu'il puisse devenir le nouveau « gold standard » pour la localisation spatiale d'un endoscope dans les projets de navigation.

Un premier système d'assistance robotique basé sur un recalage extrinsèque avec une mire de calibration utilisant une fusion multimodale en temps réel d'images laparoscopiques avec des images scanographiques pré et peropératoires, a été développé et testé sur modèle animal. La faisabilité de la solution conçue a été démontrée *in vivo* avec une qualité et une précision de détection satisfaisante des ganglions lymphatiques pelviens et des structures anatomiques avoisinantes (artères iliaques internes et externes, uretères). Le système de RA a également montré sa supériorité en termes d'identification des structures anatomiques par rapport à la vision directe seule par les chirurgiens de ces mêmes structures. Cependant, la nécessité de bénéficier d'une imagerie peropératoire (scanner) pour réaliser la fusion avec l'imagerie préopératoire, imposait la réalisation de cette intervention dans des salles opératoires hybrides disposant de l'ensemble de ces technologies, empêchant ainsi la généralisation de notre système de guidage intra-opératoire.

Nous avons alors développé un nouveau système de recalage intrinsèque 2D/3D innovant entre l'imagerie préopératoire et les vidéos peropératoires, centré sur l'expertise du chirurgien et basé sur une annotation peropératoire manuelle de l'opérateur sur un écran interactif. Le principe général consistait à se repérer sur des structures tubulaires bilatérales visibles dans le scanner injecté et facilement reconnaissables par le chirurgien dans l'image endoscopique et dont la position relative était préservée constamment dans les deux modalités. Ce procédé reposait sur deux étapes : d'une part, la squelettisation préopératoire des artères iliaques externes dans un volume scanner et, d'autre part, la localisation des lignes centrales de ce même réseau vasculaire dans les images vidéo. Les expérimentations sur modèle fantôme ont prouvé la faisabilité de ce concept, avec des résultats qualitatifs en termes de précision excellents et au moins équivalents à ceux obtenus avec le recalage extrinsèque. Au vu de ces résultats très prometteurs, de nouveaux algorithmes utilisant des annotations compatibles avec la procédure chirurgicale devront désormais être développés. Ces algorithmes devront également être améliorés et robustifiés à la diversité des variations anatomiques vasculaires inter-patientes avec les données cliniques prévues d'être collectées dans la première étude clinique portant sur 10 patientes opérées avec le système Endo-Cobot. Enfin, dans un objectif de valorisation de notre projet, un brevet français centré sur ce recalage a été déposé.

Dans un avenir proche, les systèmes de navigation pourraient voir leurs capacités décuplées avec l'intégration de IA pour les assister. La RA et l'IA sont deux technologies génériques récentes dont la convergence va certainement modifier nos pratiques. En effet, l'IA pourrait permettre à la RA d'identifier les informations les plus pertinentes issues de l'imagerie avec une plus grande précision. Dans le cancer de l'endomètre, l'intérêt de l'IA se situe, tout d'abord, dans l'analyse des images IRM pour permettre une meilleure sélection des patientes pour la chirurgie et les traitements adjuvants, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité grâce à des

choix thérapeutiques ajustés à chaque patiente. Le bénéfice de la radiomique dans le cancer de l'endomètre reste à prouver mais les données préliminaires suggèrent que ces nouvelles technologies - appliquées en complément de l'expertise humaine - peuvent répondre à certaines problématiques cliniques. Ces modèles doivent cependant respecter des « normes » de qualité et faire l'objet d'une validation externe par des essais cliniques prospectifs. Afin d'optimiser les performances diagnostiques de l'IRM préopératoire, un modèle prédictif d'IA a été développé pour l'évaluation de la profondeur de l'invasion myométriale et du stroma cervical, ainsi que du grade histologique en comparaison à l'examen histologique définitif de la pièce opératoire sur 189 patientes lors d'une étude multicentrique rétrospective (HDH N° F20220518093243). Les résultats préliminaires ont confirmé la nécessité d'associer l'IA à l'expertise humaine comme une assistance stratégique.

La combinaison de la RA et de l'IA a permis de répondre à des problématiques cliniques dans le cancer de l'endomètre avec l'amélioration de la détection peropératoire des GS et l'optimisation des performances diagnostiques de l'IRM. Ce projet s'inscrit parfaitement dans le contexte actuel de promotion de la médecine personnalisée et de désescalade thérapeutique. De plus, ce travail a permis de lever deux verrous technologiques avec la simplification de la localisation spatiale de la caméra endoscopique par un bras robotique et le développement d'un système de recalage intrinsèque permettant l'application de ces procédures innovantes dans un bloc opératoire.

CONFIDENTIEL

Contributions

Articles scientifiques publiés

Lecointre L, Lodi M, Faller É, Boisramé T, Agnus V, Baldauf JJ, Gallix B, Akladios C. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Nov 28;9(12):3874.

Azaïs H, **Lecointre L**, Canlorbe G; pour la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG). What's new in the management of endometrial cancer? Update on the new European recommendations for 2021. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021 Sep;49(9):691-697.

Lecointre L, Dana J, Lodi M, Akladios C, Gallix B. Artificial intelligence-based radiomics models in endometrial cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Nov;47(11):2734-2741.

Lecointre L, Lodi M, Martel C, Gallix B, Querleu D, Akladios C. A step-by-step demonstration of laparoscopic sentinel lymph node mapping according to current guidelines. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Jun 29;ijgc-2022-003597.

Lecointre L, Verde J, Goffin L, Venkatasamy A, Seeliger B, Lodi M, Swanström LL, Akladios C, Gallix B. Robotically assisted augmented reality system for identification of targeted lymph nodes in laparoscopic gynecological surgery: a first step toward the identification of sentinel node : Augmented reality in gynecological surgery. *Surg Endosc*. 2022 Jul 13.

Article scientifique soumis

Lecointre L, Verde J, Hubele F, Salvadori J, Goffin L, Akladios C, Gallix, B. Preoperative SPECT/CT + intraoperative CT fusion enabling surgical augmented reality to target sentinel lymph node in endometrial cancer. *EJNMMI Physics*. Accepté avec revisions mineures (14/09/2022)

Communications dans un congrès

- **Communication orale**

Modèles radiomiques basés sur l'intelligence artificielle dans le cancer de l'endomètre : développement d'un score de qualité d'intelligence artificielle.

L.Lecointre, J.Dana, C.Akladios, B.Gallix.

3ème édition du congrès Pari(s) Santé Femmes, 11-13 Mai 2022.

- **Communication sous forme de poster**

Développement d'un système de réalité augmentée en chirurgie gynécologique laparoscopique robot-assistée : faisabilité et précision d'un dispositif d'assistance opératoire dans la localisation

du ganglion sentinelle et des limites anatomiques d'un curage pelvien : un premier pas vers l'application clinique.

L.Lecointre, J.Verde, L.Goffin, C.Akladios, B.Gallix.

3ème édition du congrès Pari(s) Santé Femmes, 11-13 Mai 2022.

Brevet français (2022)

Dépôt à l'Institut National de Propriété Intellectuelle (INPI).

Titre : Procédé de détermination de la position d'un élément cible sur une image d'intérêt d'une zone corporelle.

Inventeurs : Laurent Goffin, Lise Lecointre, Benoît Gallix.

CONFIDENTIEL