

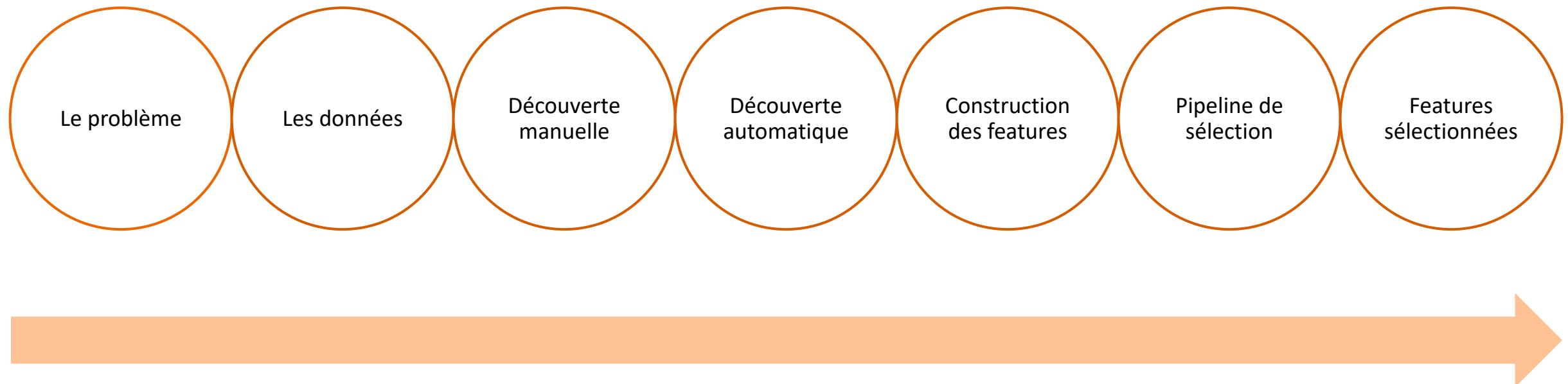
Biomarqueurs corps entier en imagerie TEP/TDM pour les patients atteints de lymphome

Louis Rebaud

23/05/2023

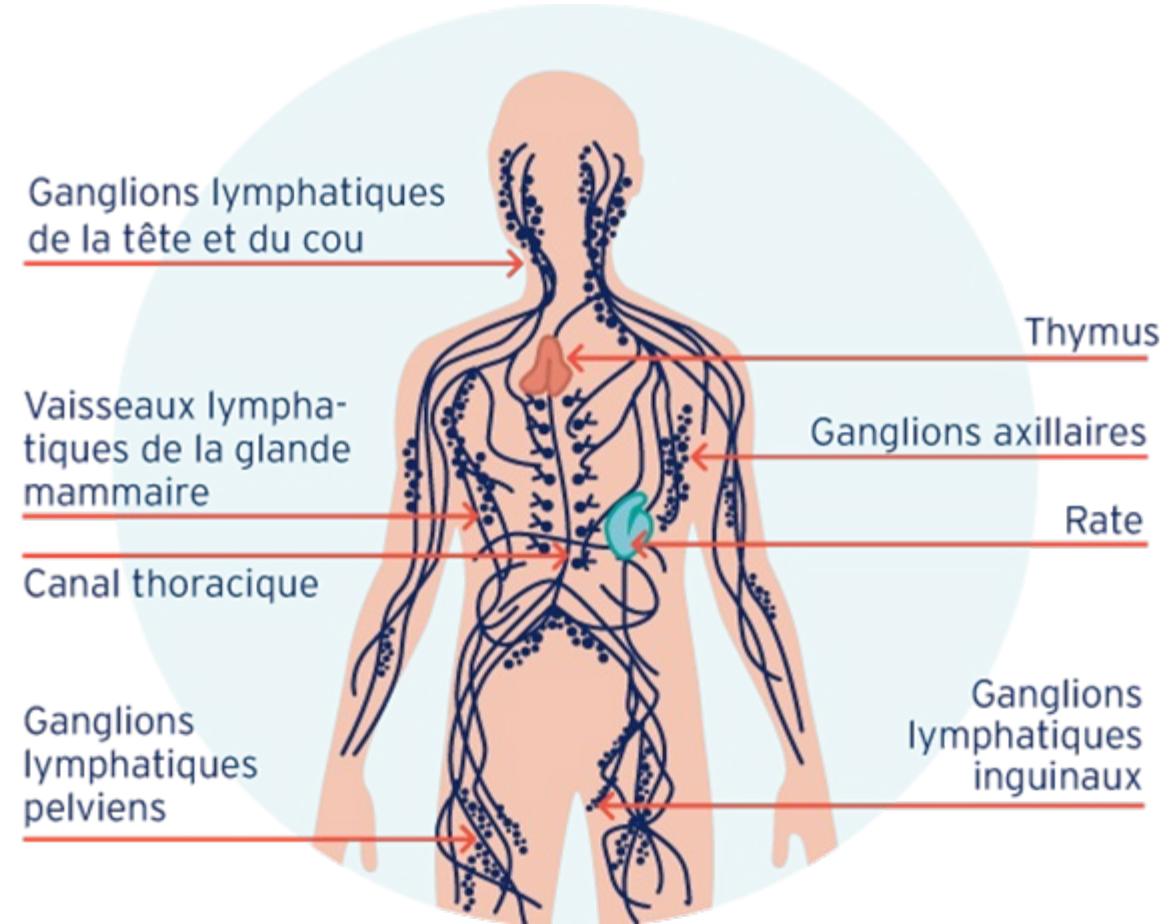


Sommaire



Les lymphomes

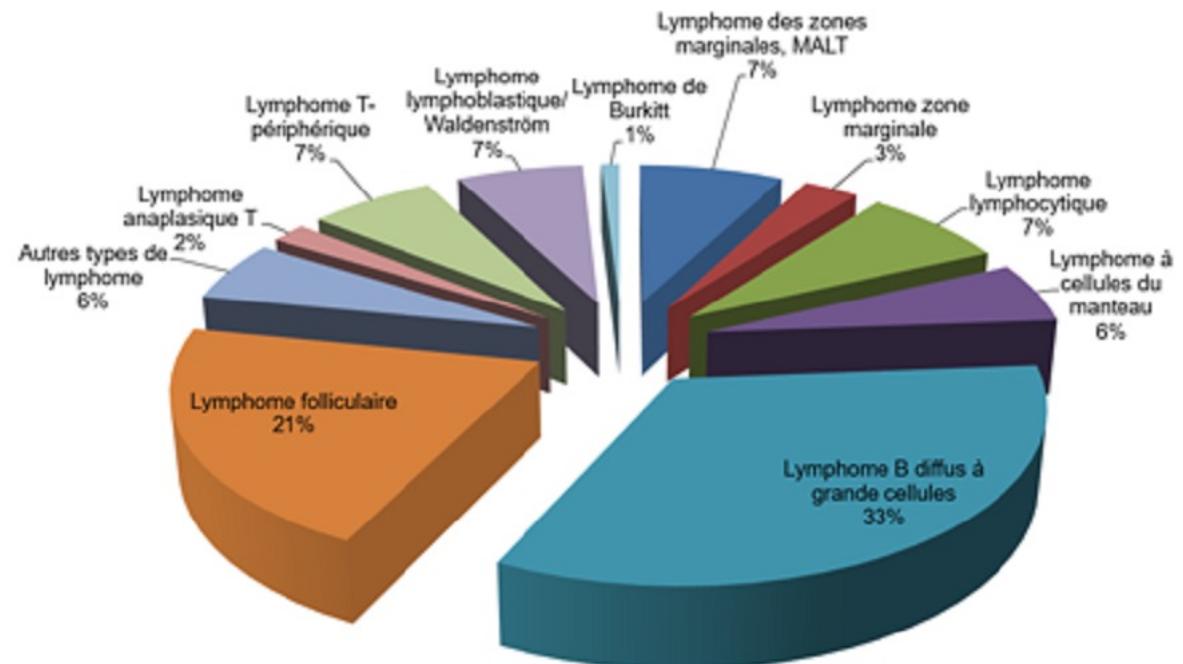
- Cancer du système lymphatique
- Symptômes:
 - ganglions lymphatiques enflés
 - fièvre
 - perte de poids involontaire
 - fatigue
 - sueurs nocturnes
- Traitement: combinaison de chimiothérapie, de radiothérapie et d'immunothérapie
- Multiples lésions dans différentes localisations



Les lymphomes

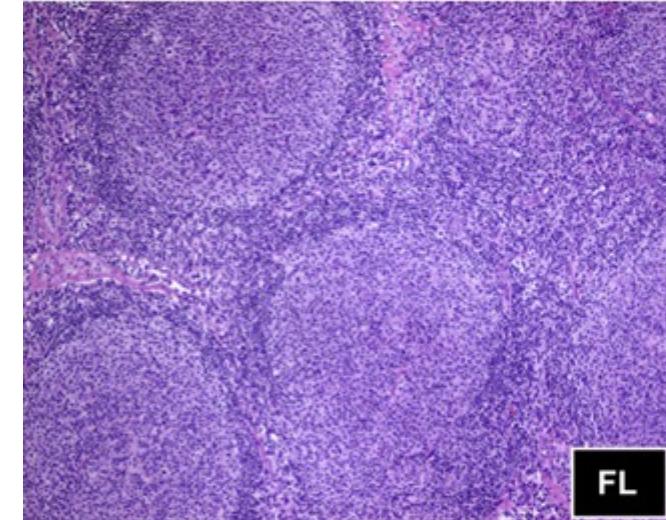
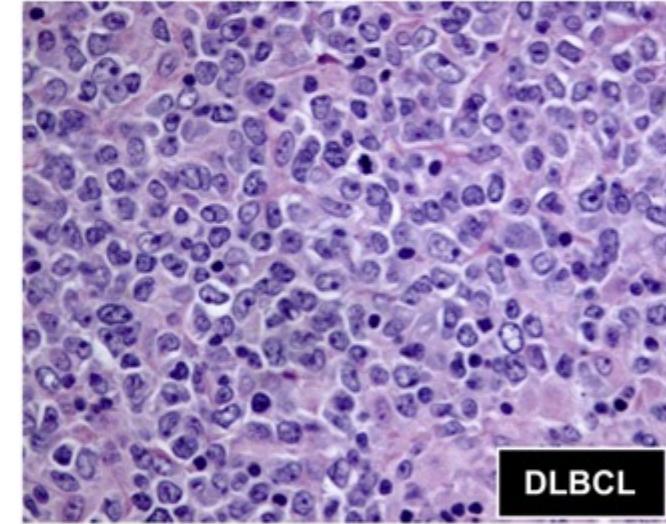
- 2 types de lymphomes :
 - Lymphome de **Hodgkin** :
 - relativement rare
 - un des cancers que l'on soigne le mieux (95% de guérisons)
 - Lymphomes **Non Hodgkiniens** :
 - 5e cancer en termes de fréquence (11 000 nouveaux/an en France)
 - Plus de 27 sous-types

Répartition des différents types de lymphomes



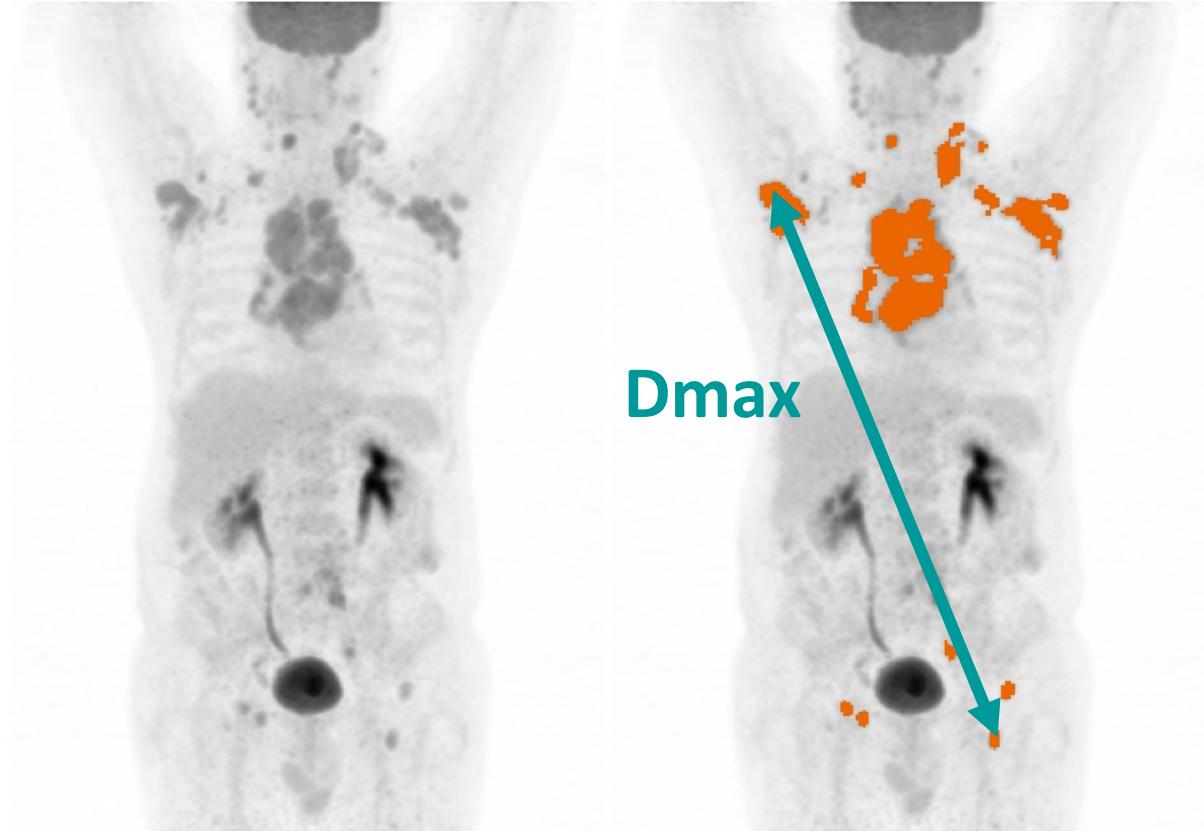
Les lymphomes

- Lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL)
 - Agressif
 - 65% de survie à 5 ans
 - Lymphomes Non Hodgkiens le plus courant
- Lymphome folliculaire (FL)
 - Indolent
 - 90% de survie à 5 ans, 50% à 20 ans
 - Guérison complète rare
 - Peut muter en DLBCL



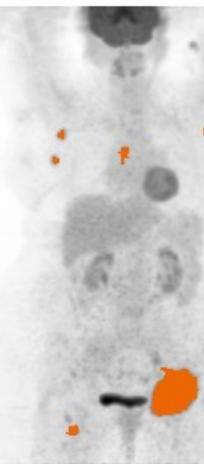
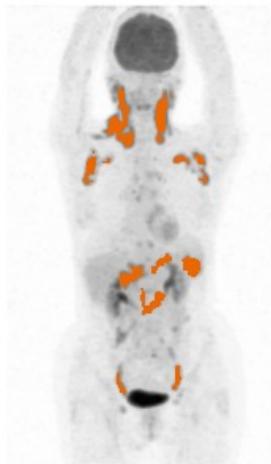
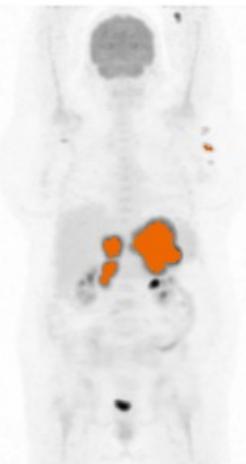
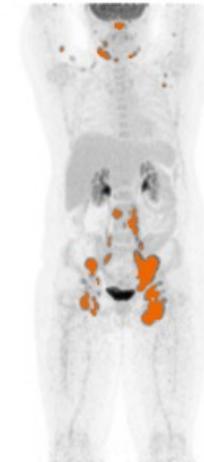
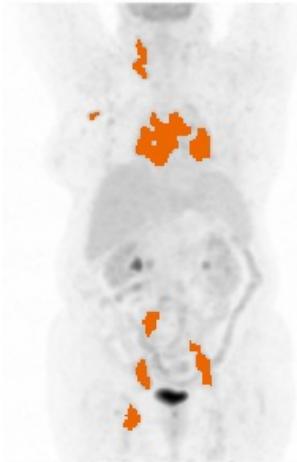
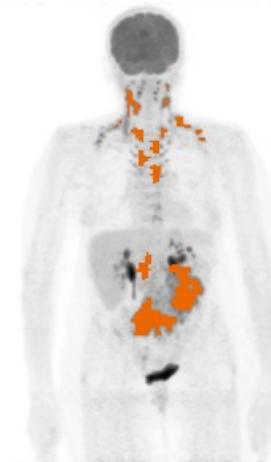
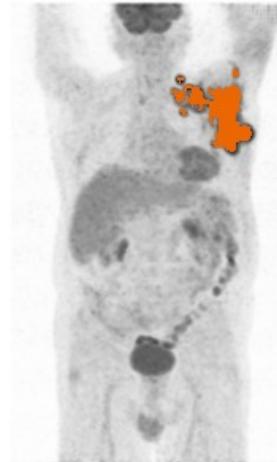
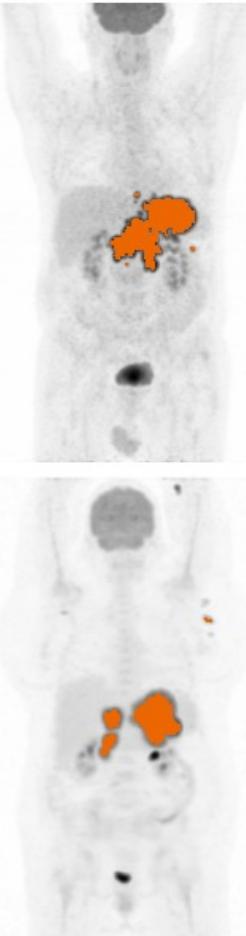
Les lymphomes

- TEP 18F-FDG/TDM
 - Diagnostic
 - Détection tumeurs
 - Evaluation de la réponse au traitement
- Volume métabolique tumoral total (TMTV): seul facteur pronostique mesuré dans l'image utilisé en clinique
- Le signal dans les régions saines n'est pas interprété.



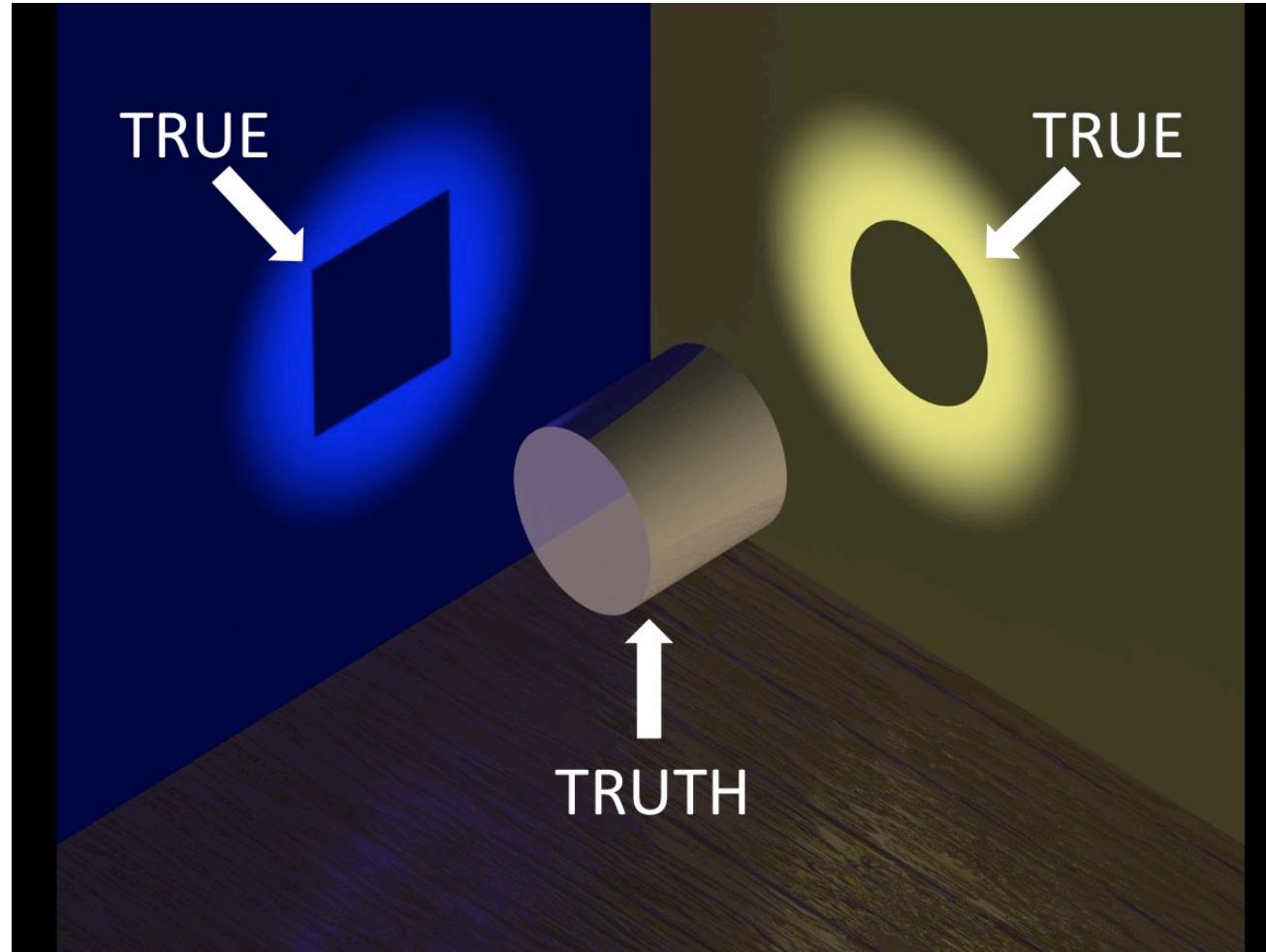
Le problème

?



?

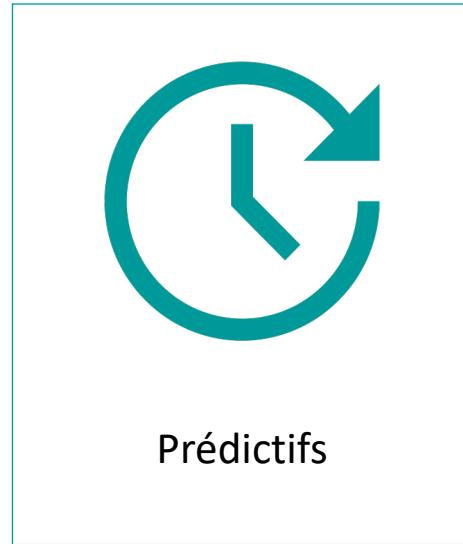
Le problème



Le problème – Propriétés souhaitées



Nouveaux



Prédictifs



Complètent ce qu'on
sait déjà

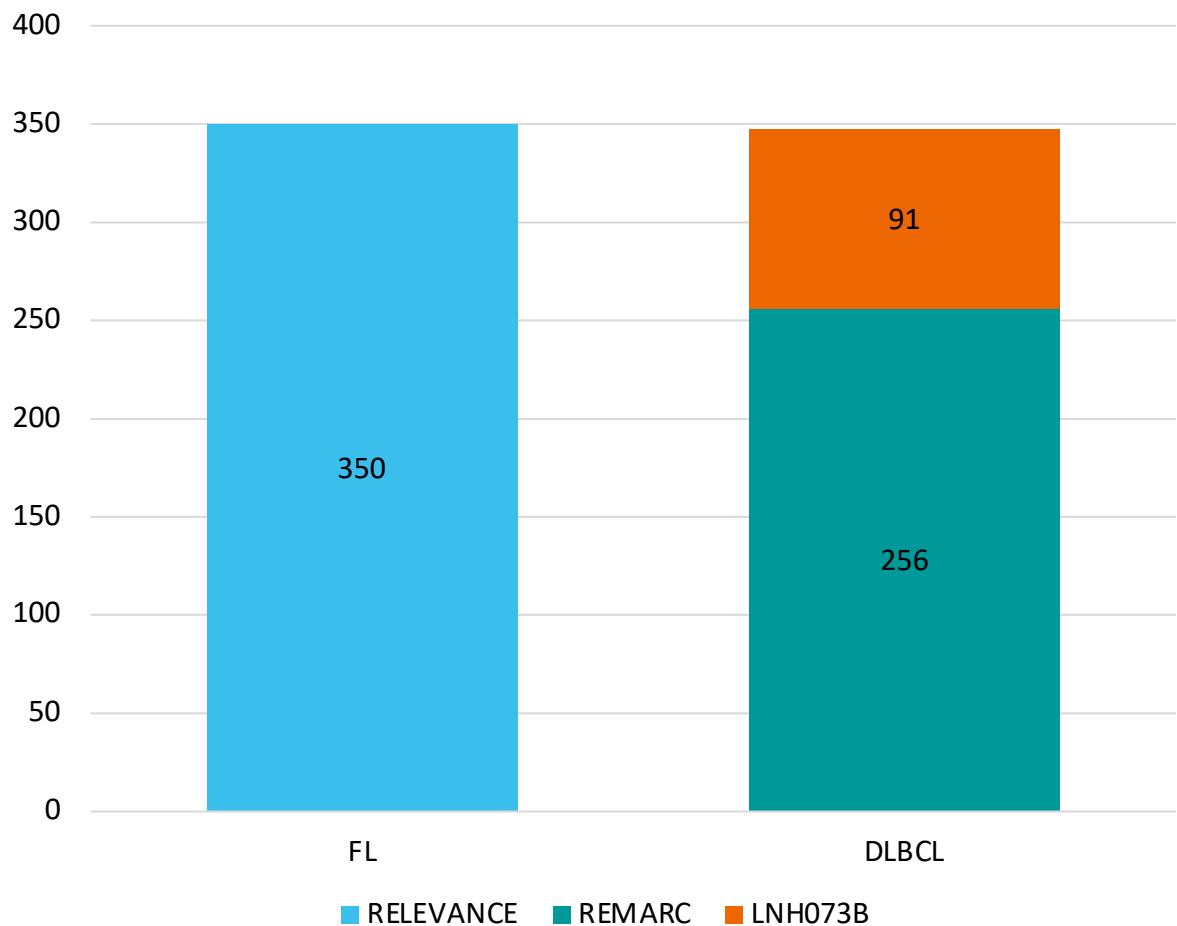


(si possible)
explicables

Les données

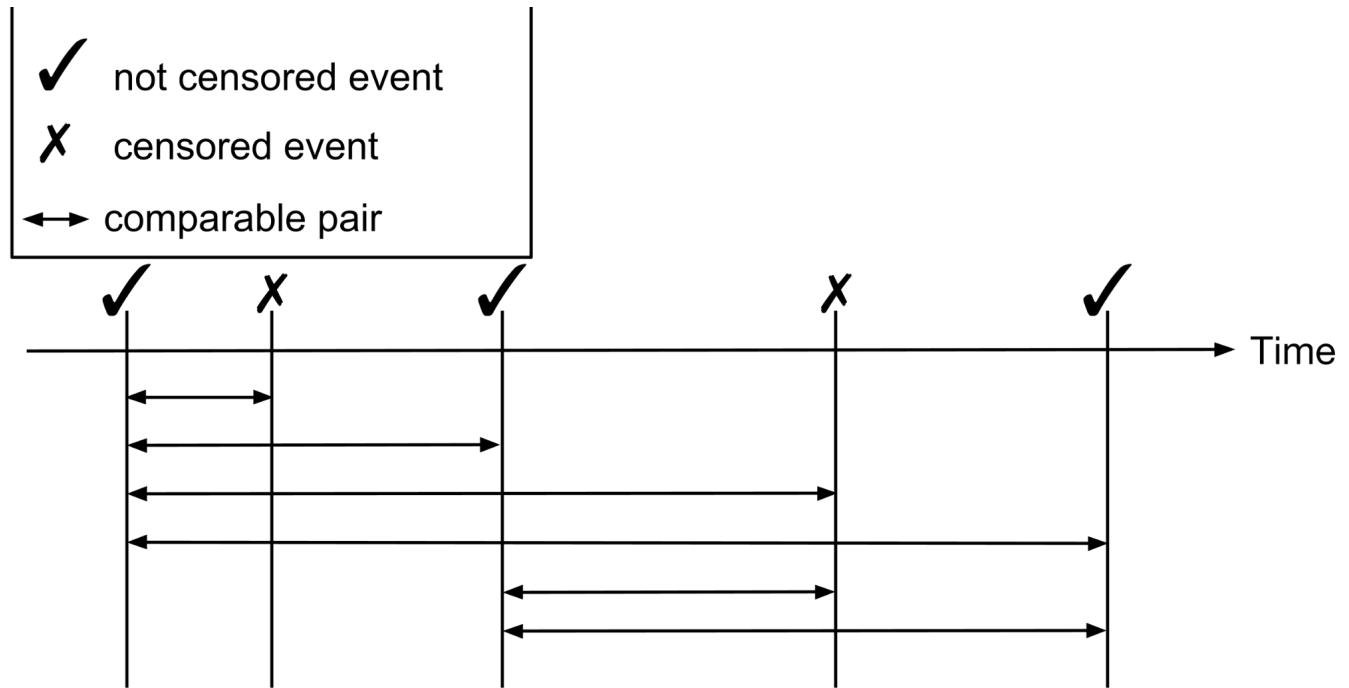
- 2 cohortes :
 - DLBCL (REMARC + LNH073B)
 - FL (RELEVANCE)
- TEP 18F-FDG/TDM baseline pour chaque patient
- Survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) disponibles

Nombre de patients par cohorte et par maladie



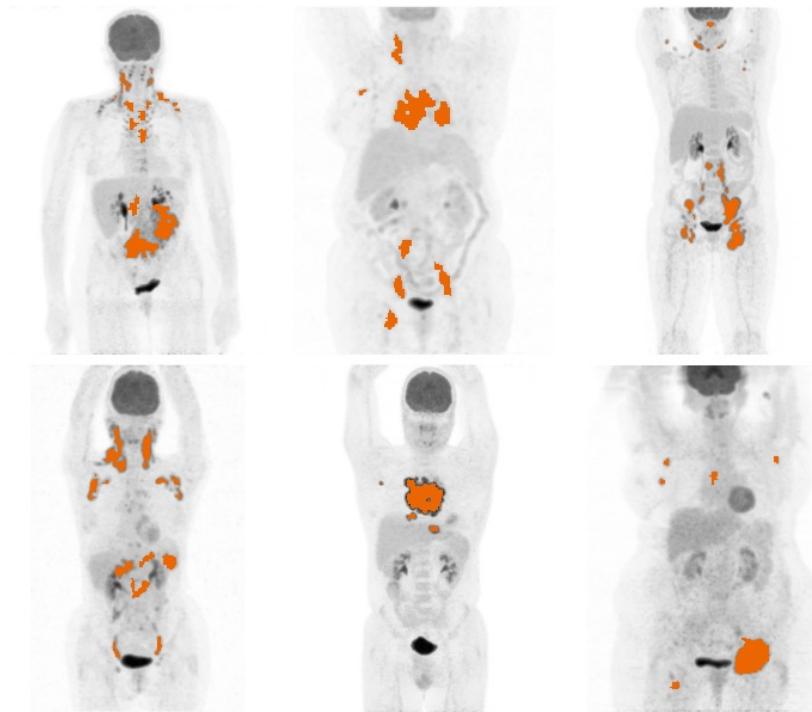
Concordance index (C-index)

- Proportion de paires comparables correctement ordonnées
- 0,5 : prédictions aléatoires
- 1 : prédictions parfaitement concordantes
- -1 : prédictions parfaitement anti-concordantes



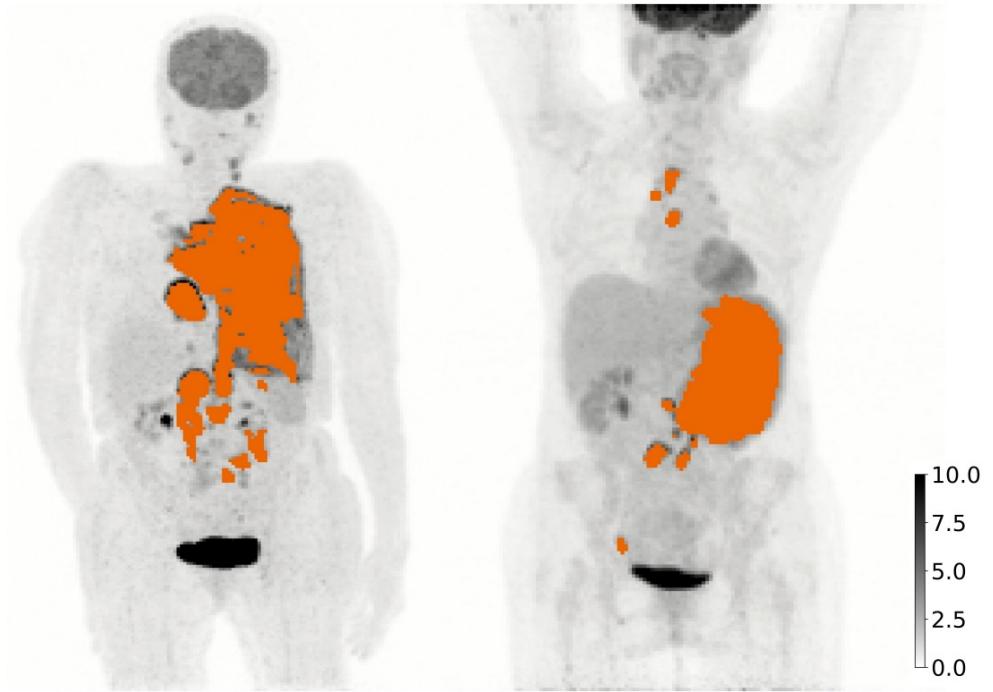
Recherche manuelle

- Regarder les images et ce qui différencie les patients
- Construire manuellement un biomarqueur qui quantifie une nouvelle information
- Tester sa prédictivité



Recherche manuelle - Résultats

- Seul résultat : fragmentation tumorale (TF)
- Plus la masse tumorale est fragmentée, meilleur est le pronostic
- Redécouverte (trouvée par Decazes et al.)
- Performances faibles par rapport au TMTV et Dmax



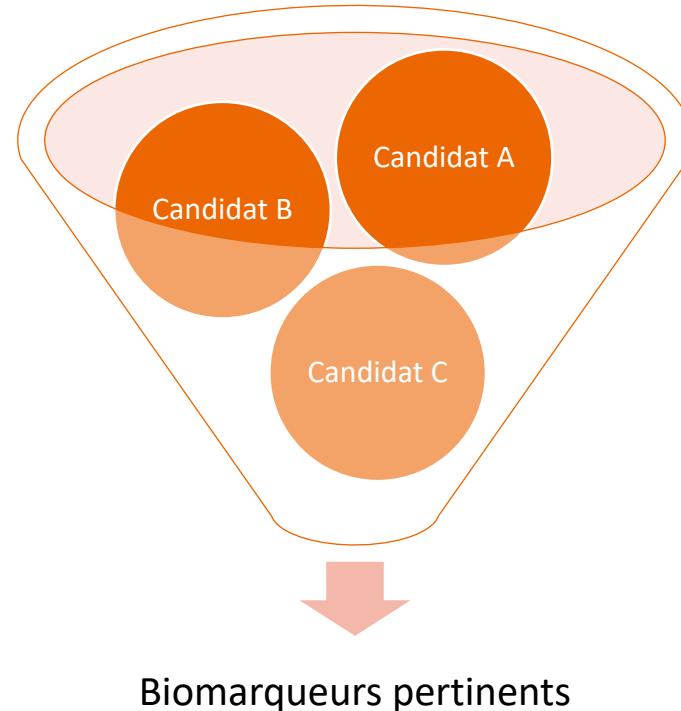
	Univariate mean time dependent ROC-AUC	
	PFS	OS
TMTV	0.70	0.70
SDmax	0.69	0.66
TF	0.58	0.57

Recherche manuelle - Problèmes

- Lent
- Peu exhaustif
- Sujette aux faux positifs
- Biaisé

Recherche semi-automatique

- Construire automatiquement plusieurs biomarqueurs candidats
- Les tester un-à-un
- Ne garder que ceux qui ont les propriétés désirées
- Interpréter/simplifier les biomarqueurs sélectionnés



Avantages

Manuel	Semi-automatique
Lent	Rapide (milliers de candidats testés)
Peu exhaustif	Exhaustif (nombreuses mesures dans plusieurs endroits du corps)
Sujette aux faux positifs	Nombre d'expériences prédéfini -> taux de fausses découvertes contrôlé
Biaisé	Moins biaisé

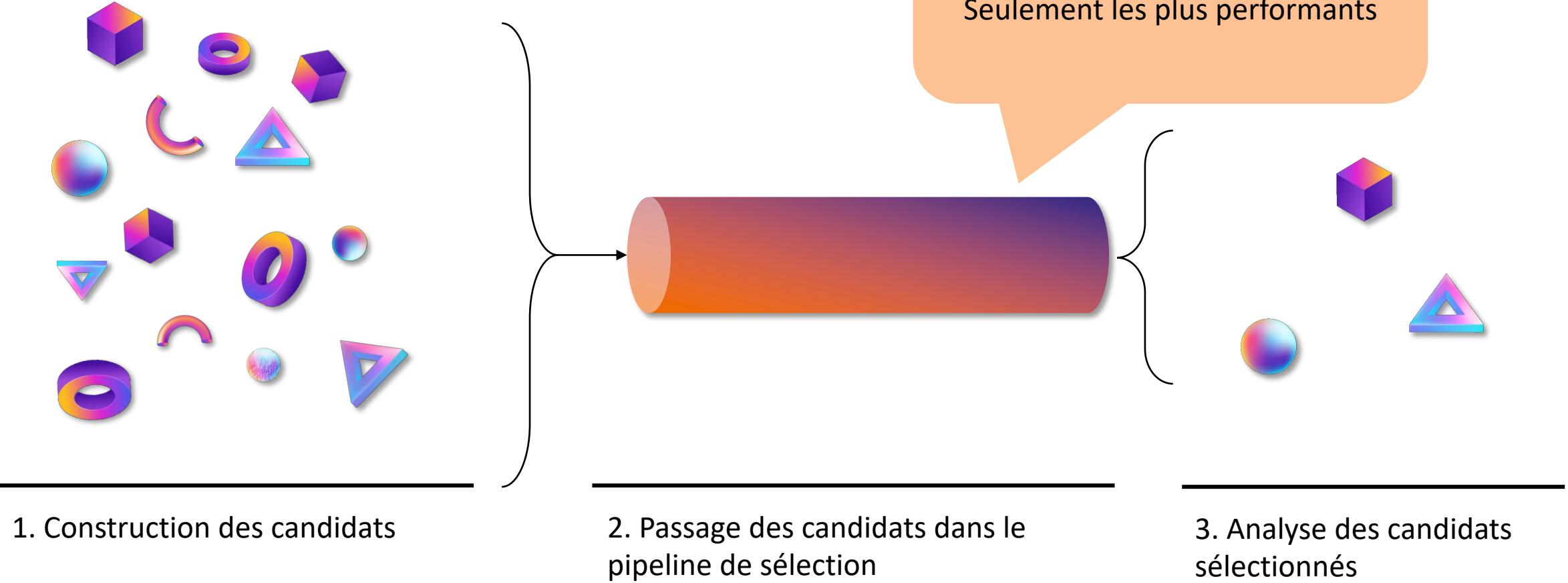
Recherche manuelle



Recherche semi-automatique

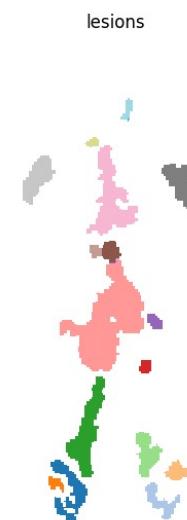
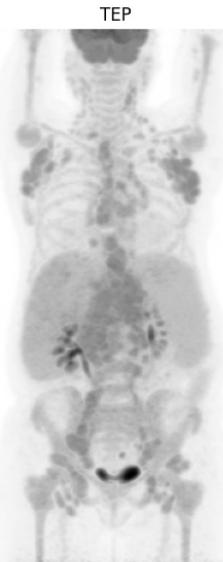


Processus de la recherche semi-automatique



Construction des candidats

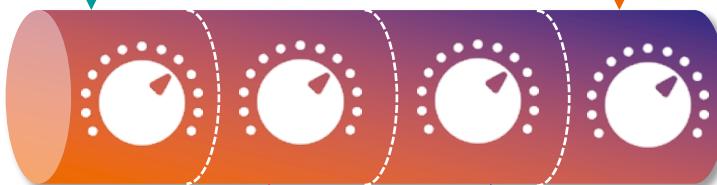
- Candidats calculés sur la TEP et le scanner
- ROIs :
 - Lésions
 - Couronnes de tissus autour des lésions (shell)
 - Organes
- Organes segmentés par TotalSegmentator
- Features radiomiques extraites avec PyRadiomic pour chaque ROI dans chaque modalité
- Plusieurs agrégations à l'échelle du patient (min, max, median, mean, std)
- 7436 candidats créés



Liste des tests

Réduction du nombre de candidats

- Enlève les candidats trop corrélés à d'autres candidats



Complète ce que l'on sait déjà

- Test multivarié sur la **PFS** avec des biomarqueurs déjà connus
- Test multivarié sur l'**OS** avec des biomarqueurs déjà connus

Nouveaux

- Enlève les candidats trop corrélés à des biomarqueurs déjà connus

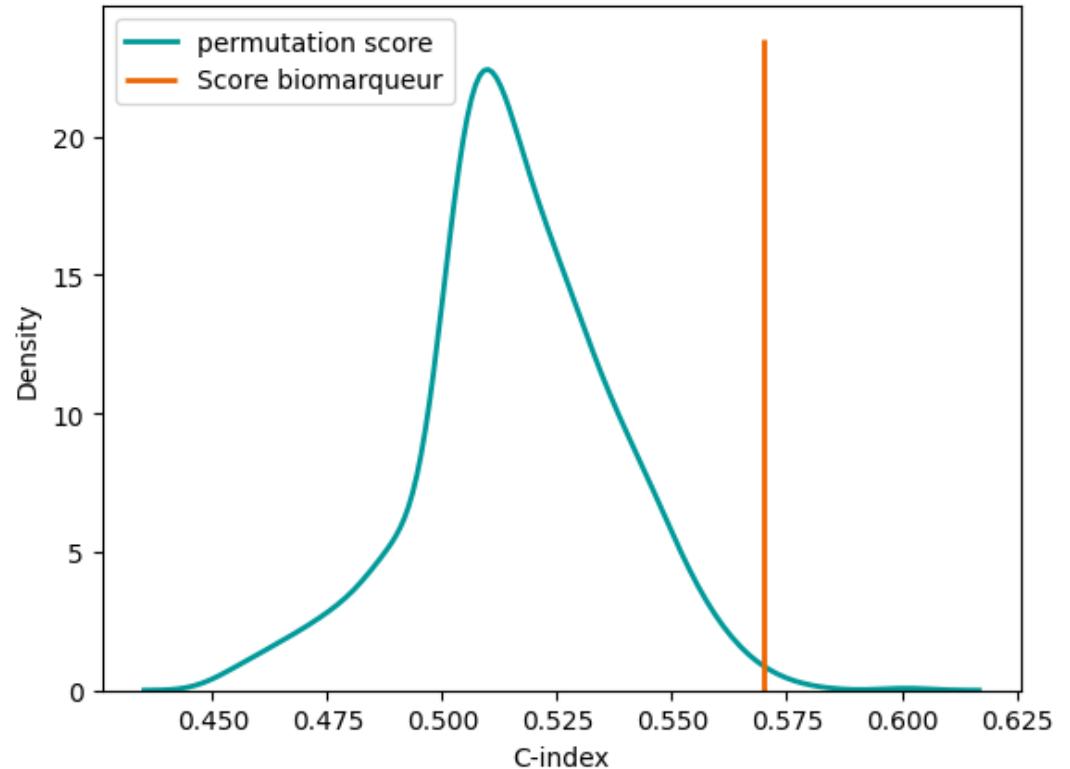
Prédictifs

- Test univarié sur la **PFS**
- Test univarié sur l'**OS**

Tests univariés

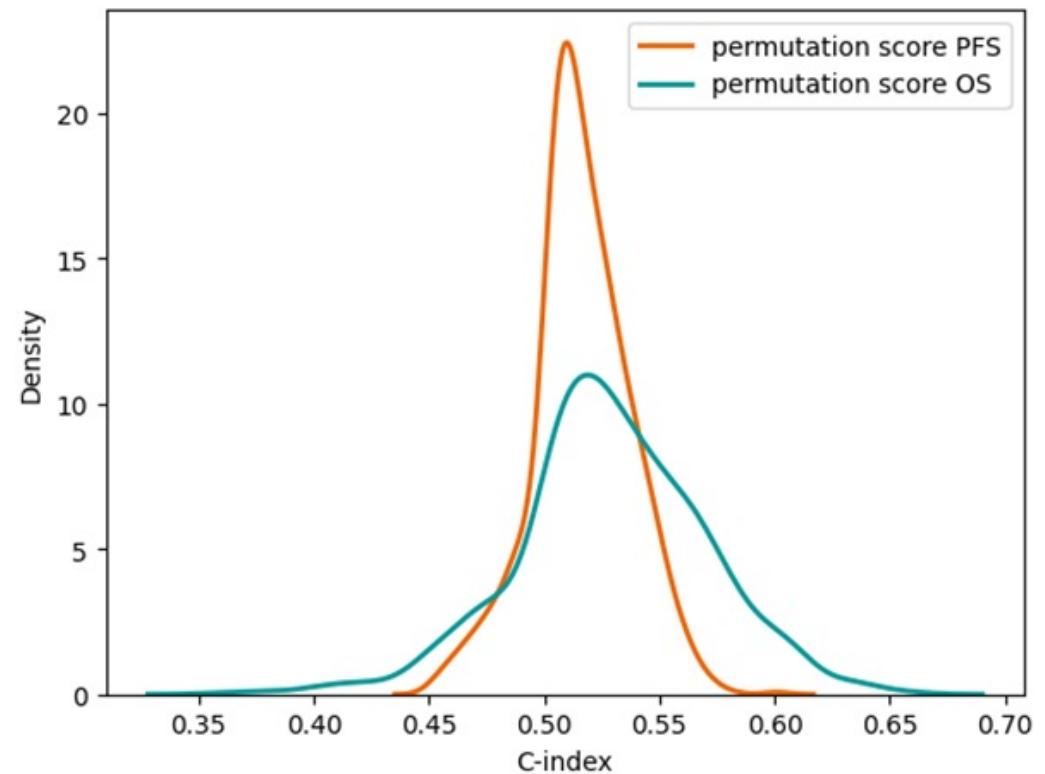
- Tests réalisés avec des tests de permutations
- On génère N features aléatoires
- On mesure le C-index de chaque feature aléatoire
- On mesure le C-index de la feature candidate
- La p-valeur est définie par:

$$pval = \frac{\text{nb de } C\text{ - index aléatoires} > C\text{ - index candidat}}{N}$$



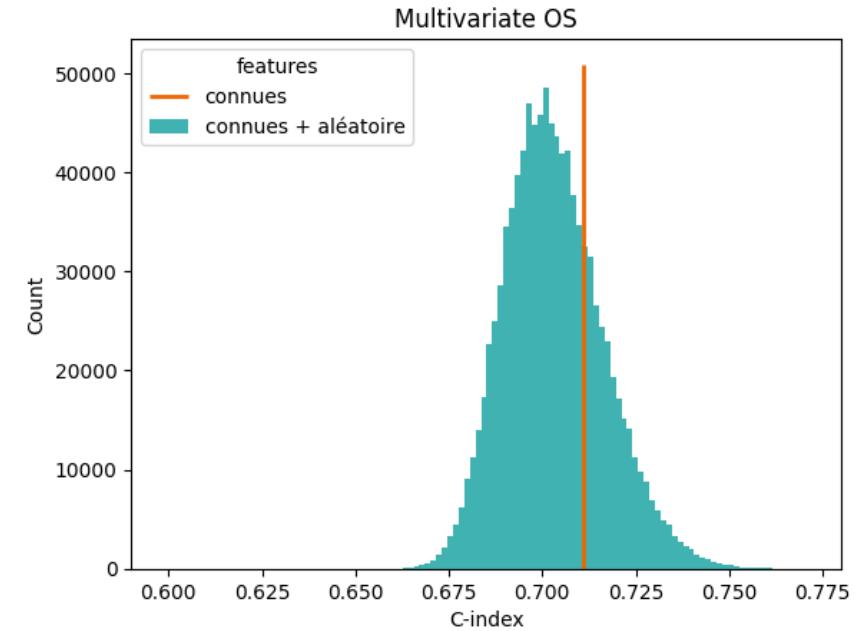
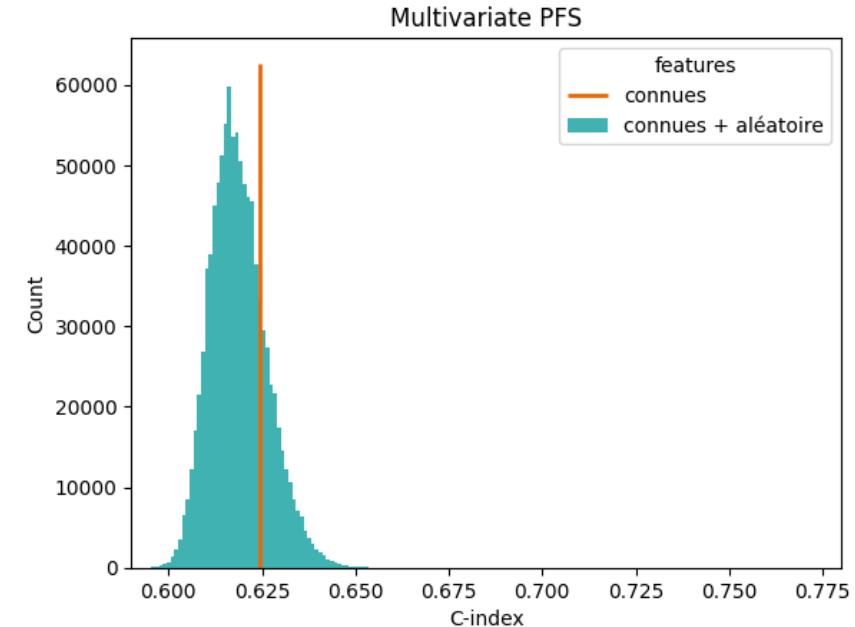
Tests univariés

- Les C-index aléatoires varient selon la cohorte et selon la cible
- Un même seuil sur le C-index ne donnera pas le même taux de fausses découvertes sur deux jeux de données différents
- Le test de permutation permet de gommer cet effet



Tests multivariés

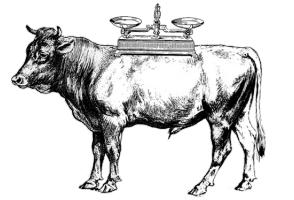
- On ne sélectionne que les biomarqueurs qui améliorent un modèle multivarié utilisant les features déjà connues :
 - $\text{Model}(\text{TMTV}, \text{IPI}) = 0,62$
 - $\text{Model}(\text{TMTV}, \text{IPI}, \text{biomA}) = 0,65$
 - $\text{Model}(\text{TMTV}, \text{IPI}, \text{biomB}) = 0,57$
- On sélectionnera le biomarqueur A dans ce cas là.
- On peut également utiliser un test de permutation



Tests multivariés

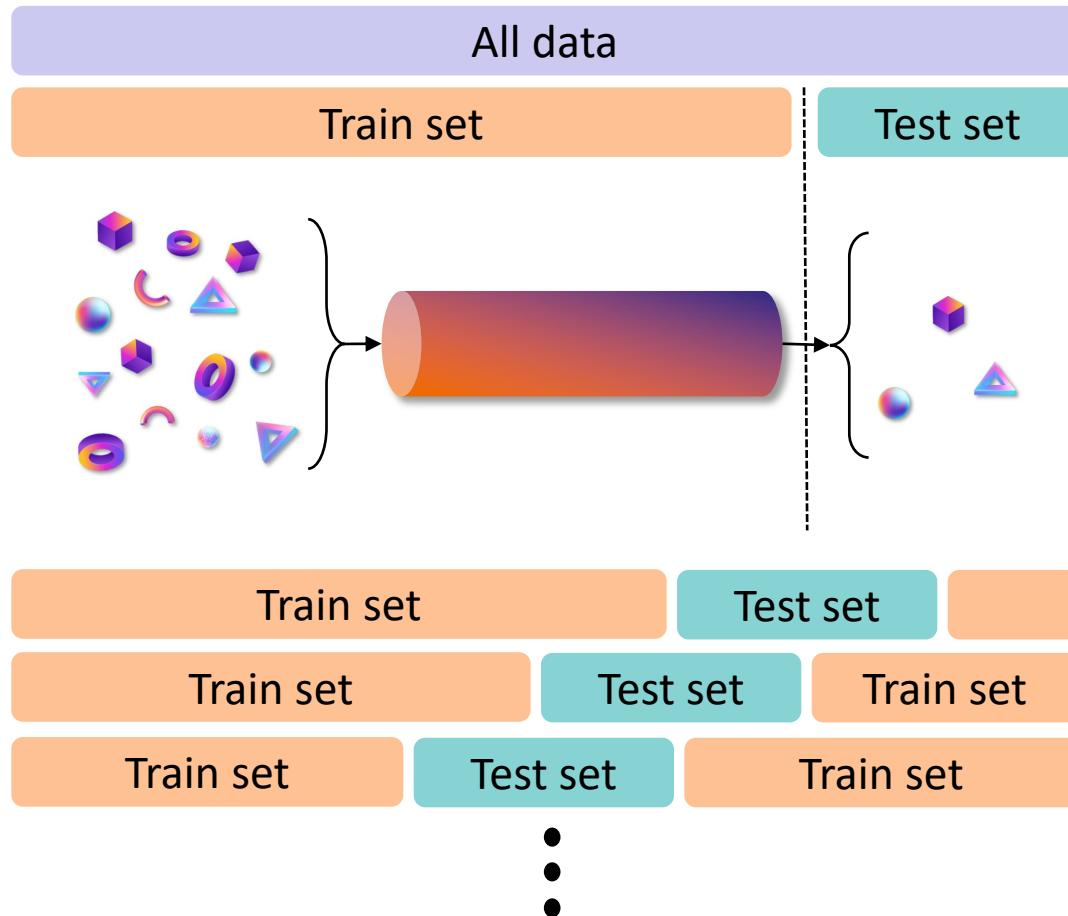
- ICARE
 - Simple
 - Robuste
 - Parallélisable
- Leave-Pair out Cross Validation (LPOCV)
 - Plus précis
 - Plus reproductible

$$c_i = C_{index}(x_i, y) \quad s_i = \begin{cases} +1, & \text{if } c_i \geq 0.5 \\ -1, & \text{otherwise} \end{cases}$$
$$z_i = \frac{x_i - \mu_i}{\sigma_i} \quad \hat{y} = \frac{1}{M} \sum_i^M s_i \times z_i$$

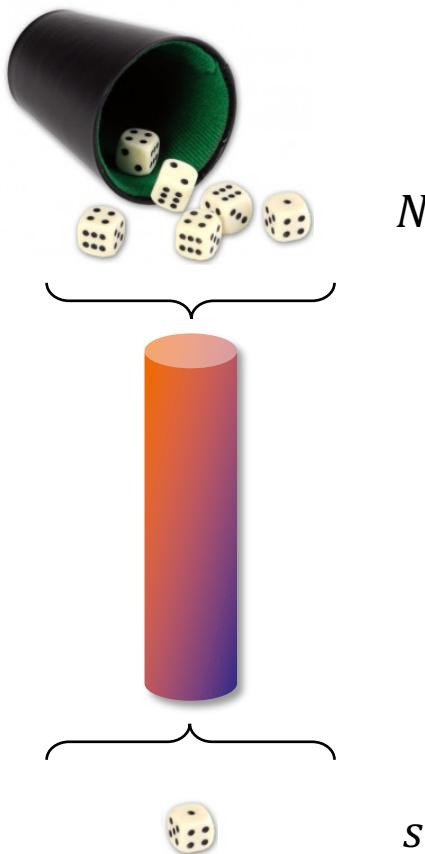


Validation et ajustement du pipeline

Leave-Pair Out Cross-Validation :

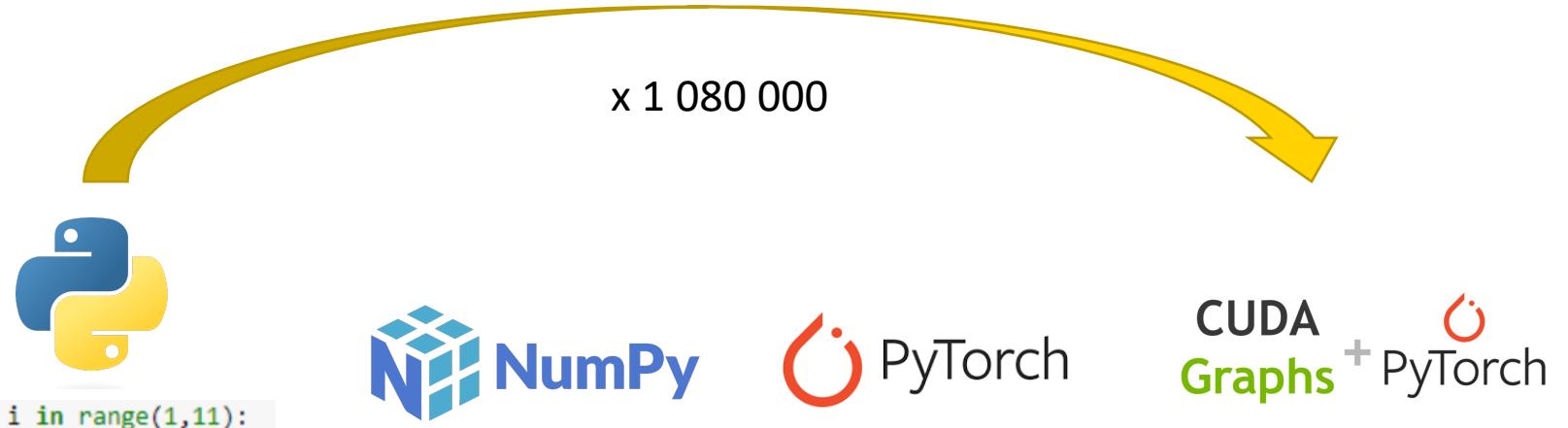


Taux de fausses découvertes (FDR):

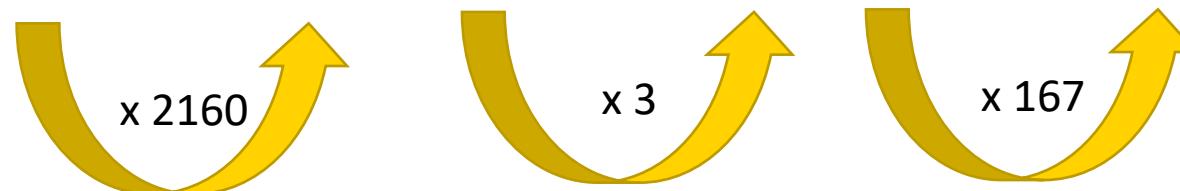


$$FDR = \frac{s}{N}$$

Accélération du pipeline



Temps d'un passage dans le pipeline	90 heures	150 secondes	50 secondes	0,3 secondes
Temps pour la nested LPOCV	308 ans	52 jours	17 jours	15 heures



Résultats LPOCV

Cohorte	uni_PFS	uni_OS	multi_PFS	multi_OS	FDR
FL	0,56	0,59	0,625 (+0.001)	0,719 (+0.009)	0,0010
DLBCL	0,59	0,58	0,624 (+0.012)	0,646 (+0.002)	0,0041

Sélection DLBCL

feature	uni_PFS	uni_OS	multi_PFS	multi_OS
colon_PT_glcM_Correlation	0.592 (p <0.00)	0.600 (p <0.01)	0.633 (p <0.00)	0.668 (p <0.00)
shell_PT_firstorder_Minimum_range	0.603 (p <0.00)	0.605 (p <0.01)	0.629 (p <0.00)	0.651 (p <0.02)
esophagus_CT_glrIm_GrayLevelNonUniformity	0.581 (p <0.01)	0.607 (p <0.01)	0.632 (p <0.00)	0.666 (p <0.00)
pancreas_longestDistanceToTumor	0.615 (p <0.00)	0.578 (p <0.05)	0.635 (p <0.00)	0.655 (p <0.00)
shell_CT_firstorder_Skewness_range	0.625 (p <0.00)	0.604 (p <0.01)	0.630 (p <0.00)	0.655 (p <0.00)

Sélection FL

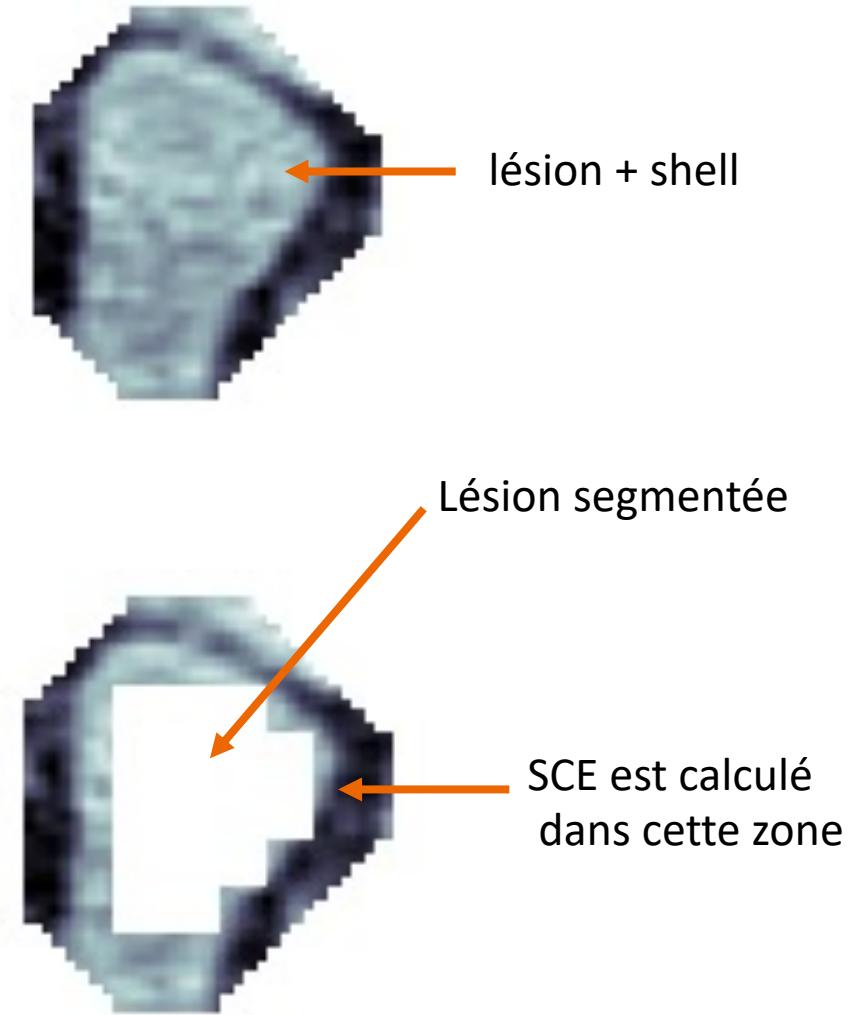
feature	uni_PFS	uni_OS	multi_PFS	multi_OS
lesion_CT_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis_range	0.570 (p <0.01)	0.618 (p <0.01)	0.639 (p <0.00)	0.730 (p <0.00)
shell_PT_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis_media	0.588 (p <0.00)	0.603 (p <0.03)	0.644 (p <0.00)	0.728 (p <0.00)
pancreas_PT_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	0.579 (p <0.00)	0.613 (p <0.02)	0.642 (p <0.00)	0.731 (p <0.00)
shell_CT_gldm_DependenceEntropy_mini	0.606 (p <0.00)	0.640 (p <0.00)	0.643 (p <0.00)	0.738 (p <0.00)

Sélection FL – avec score sur DLBCL

feature	uni_PFS	uni_OS	multi_PFS	multi_OS
lesion_CT_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis_range	0.580 (p <0.01)	0.589 (p <0.03)	0.621 (p <0.00)	0.652 (p <0.01)
shell_PT_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis_media	0.513 (p <0.63)	0.510 (p <0.74)	0.611 (p <0.22)	0.642 (p <0.36)
pancreas_PT_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	0.493 (p <0.93)	0.525 (p <0.51)	0.613 (p <0.11)	0.622 (p <1.00)
shell_CT_gldm_DependenceEntropy_mini	0.601 (p <0.00)	0.616 (p <0.00)	0.619 (p <0.00)	0.653 (p <0.01)

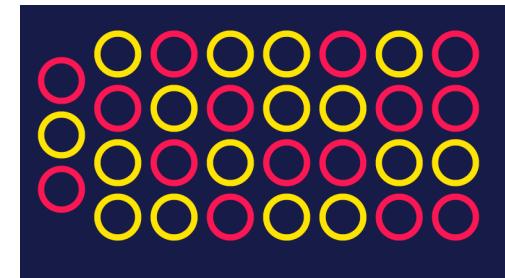
Shell CT Dependence Entropy (SCE)

- shell_CT_gldm_DependenceEntropy_mini
- Nom raccourci: Shell CT dependence Entropy (SCE)
- Est calculé dans la shell de 8 mm d'épaisseur autour des ROIs
- Est calculé dans l'image CT

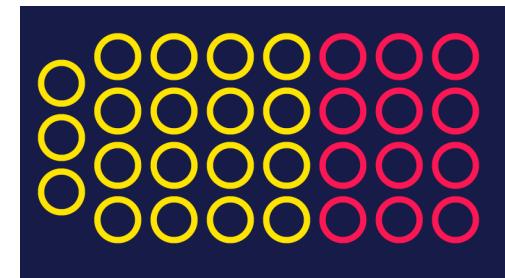


Shell CT Dependence Entropy (SCE)

- SCE quantifie la quantité d'entropie dans le shell CT
- Des valeurs plus élevées sont associées à des zones CT moins bien définies
- SCE est calculé pour toutes les lésions du patient. Ces valeurs sont agrégées au niveau du patient en prenant la valeur minimale.
- Une **entropie plus faible** est associée à un **risque plus élevé**
- Une entropie plus élevée est associée à un **risque plus faible**

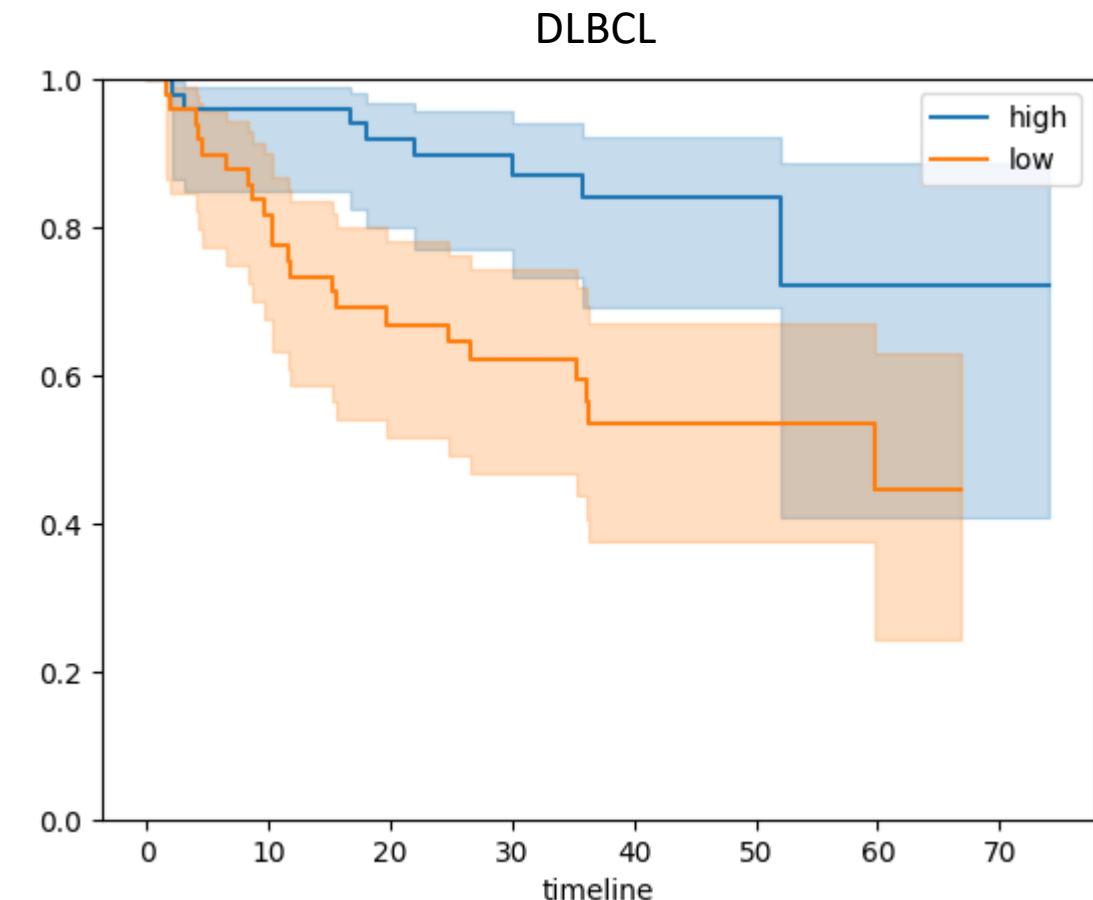
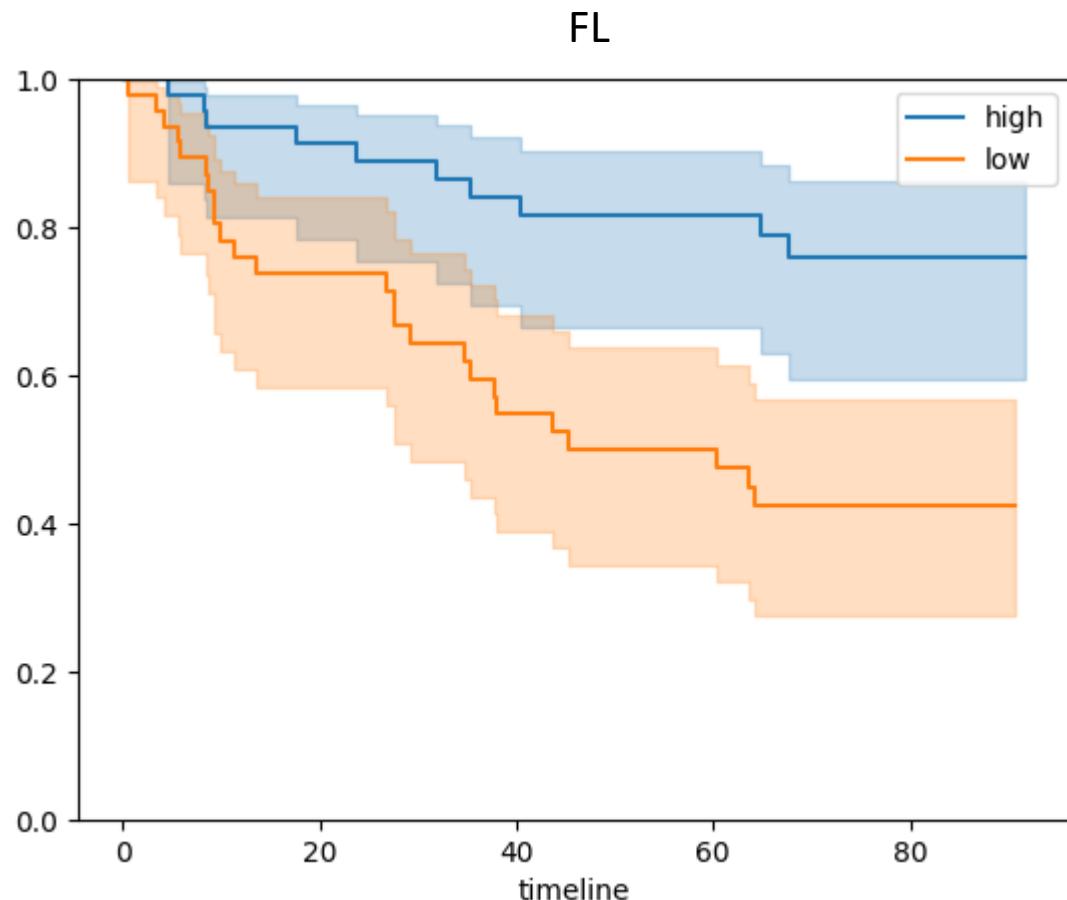


High entropy



Low entropy

Courbes de survie des 50 SCE les plus basses et des 50 SCE les plus hautes

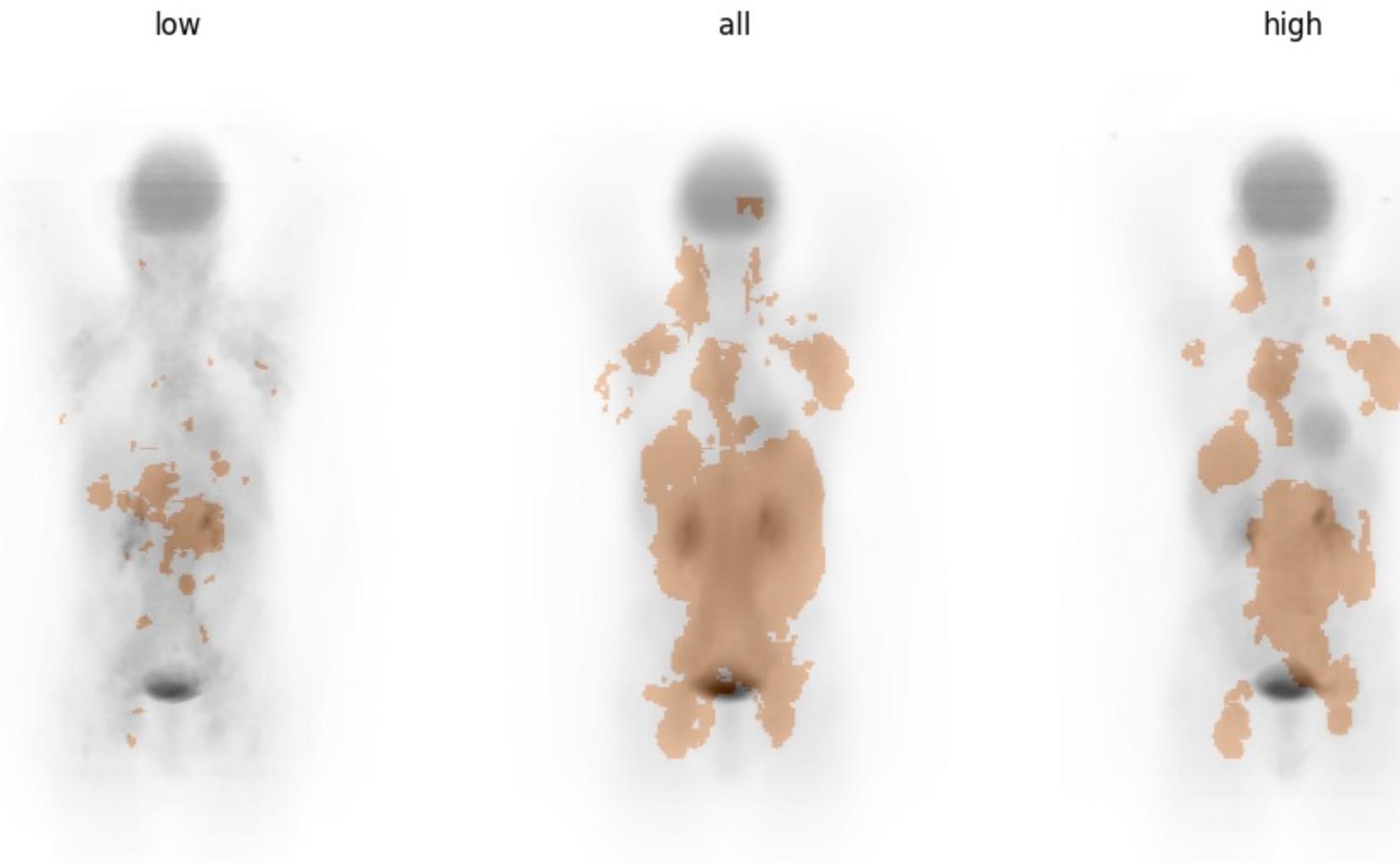


Hypothèses

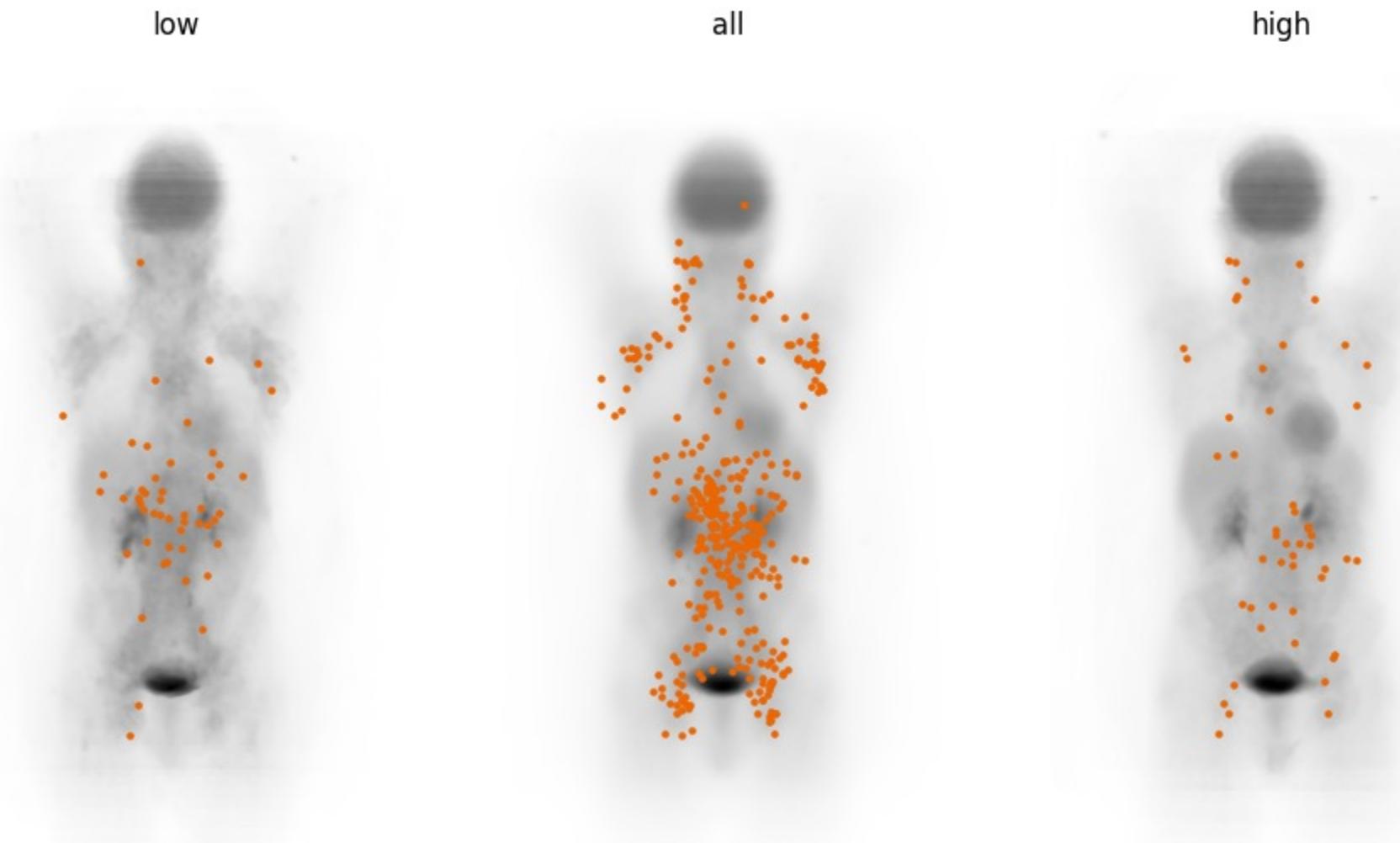
- Position de la lésion dans le corps (quel organe ?)
- Distance jusqu'à la frontière de l'organe hôte
- Contraintes mécaniques autour de la lésion
- Nature des tissus environnants
- Activation des systèmes de défense autours de la lésion
- Vitesse de croissance de la tumeur



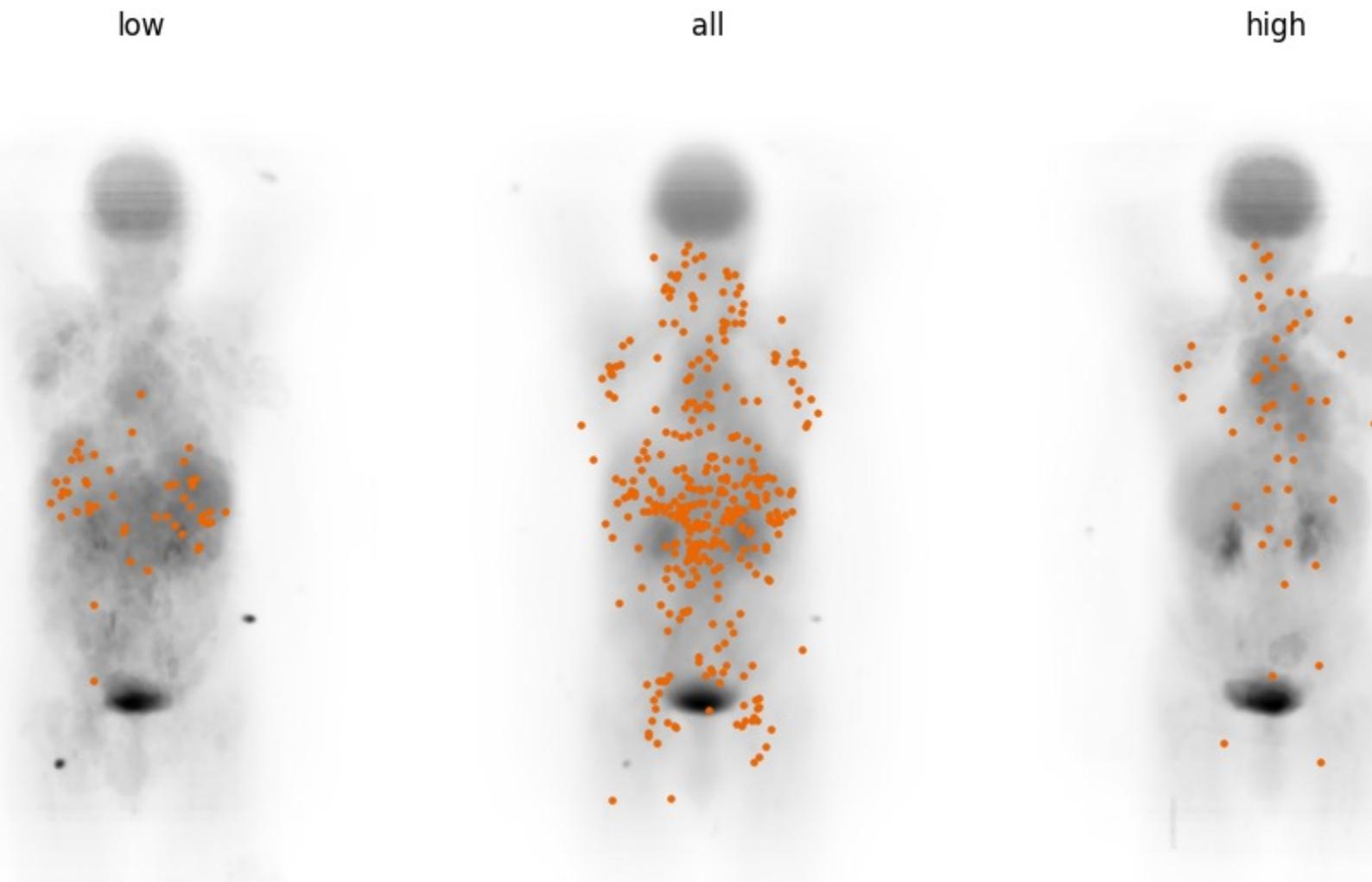
MIP alignés - FL



MIP alignés - FL

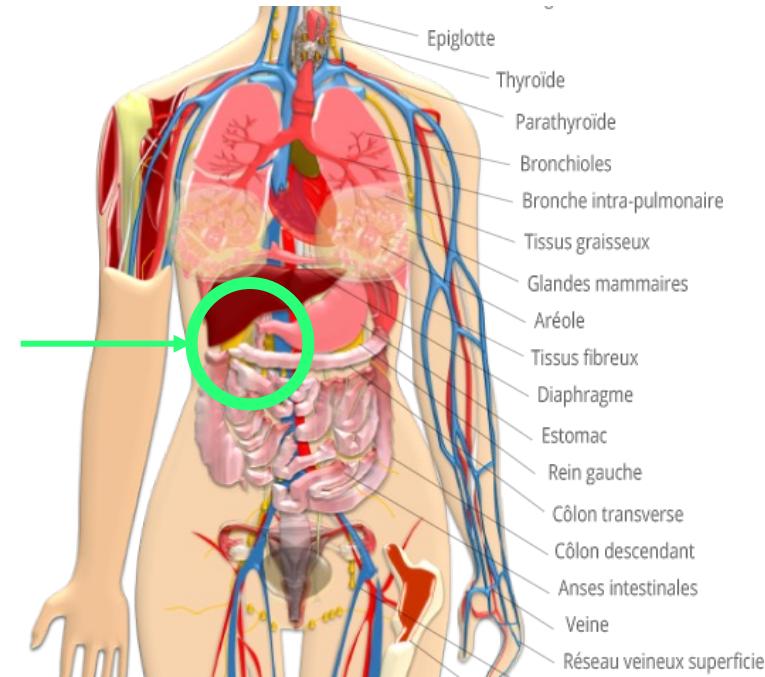
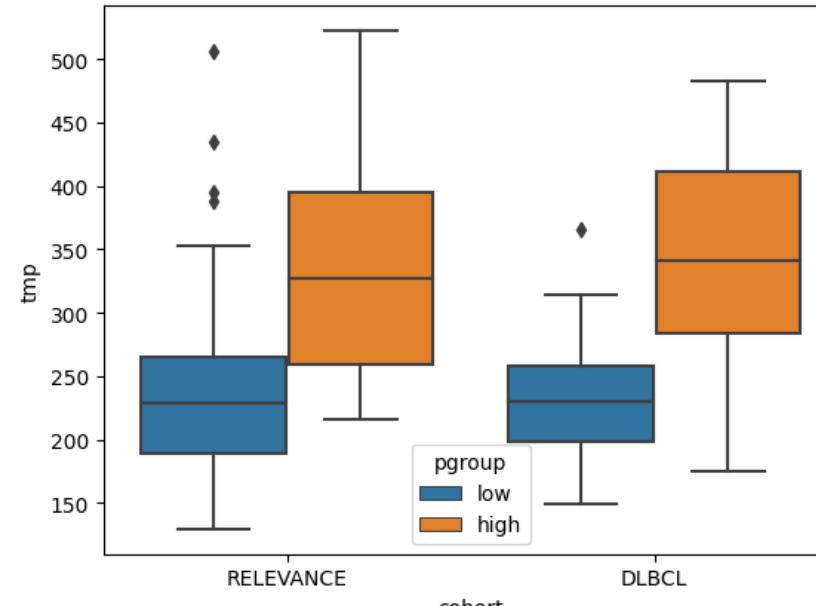


MIP alignés - DLBCL



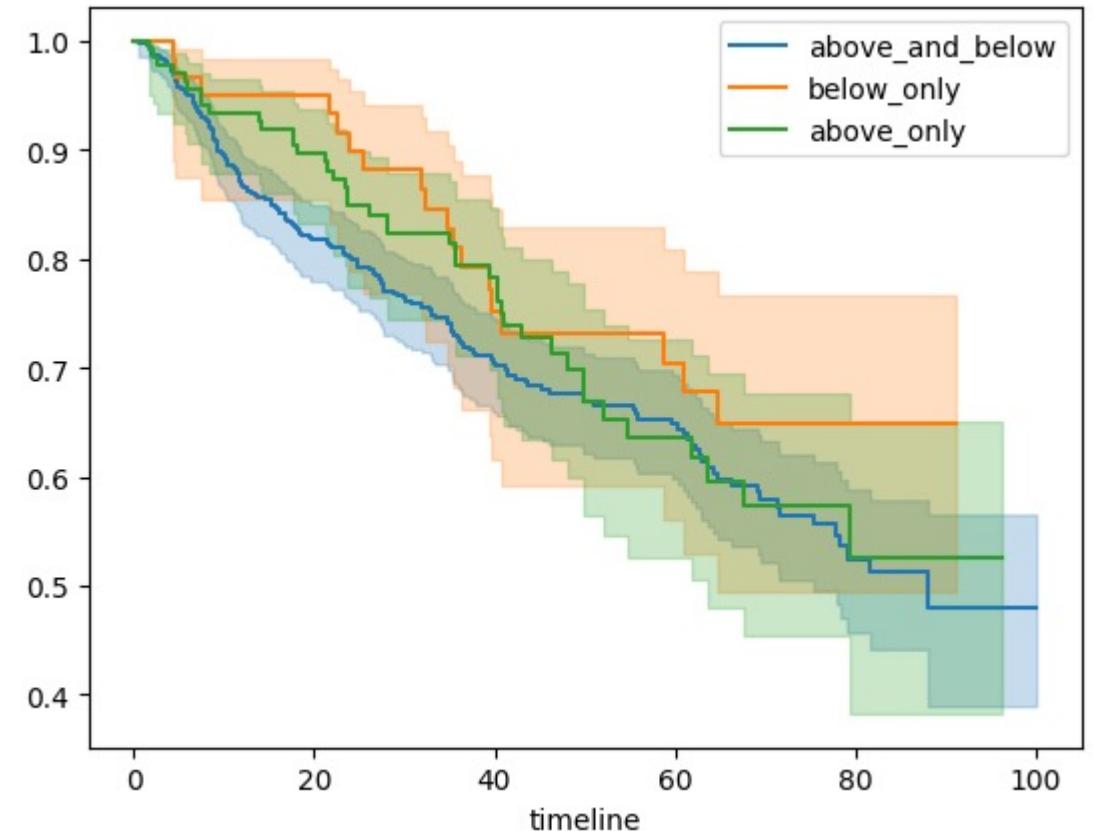
Distance moyenne

- Distance moyenne à :
 - Vésicule biliaire
 - Foie
 - Rein droit
- SCE semble refléter la présence de lésions proches de cette zone

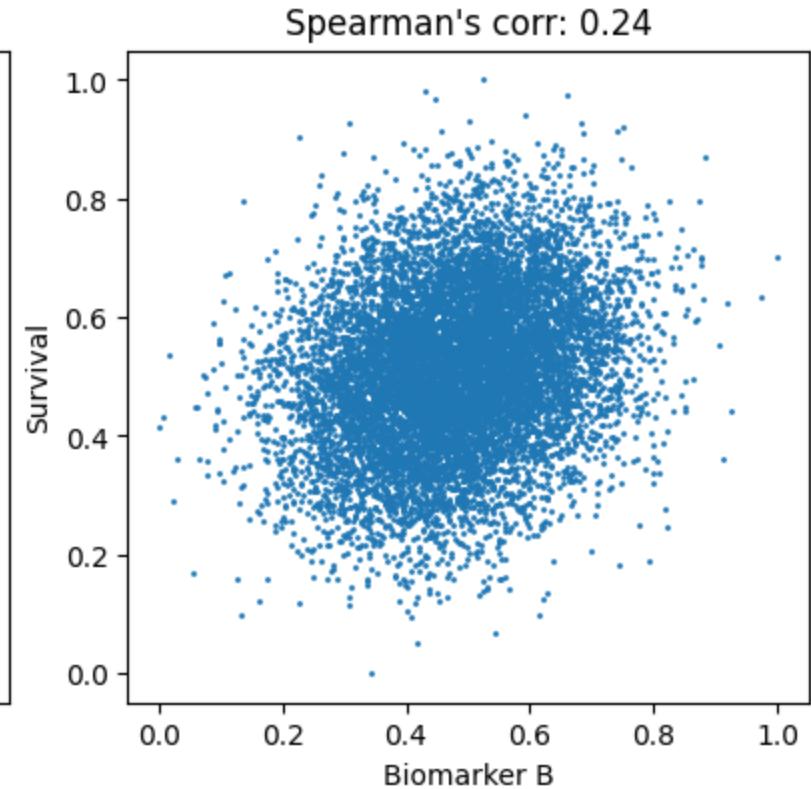
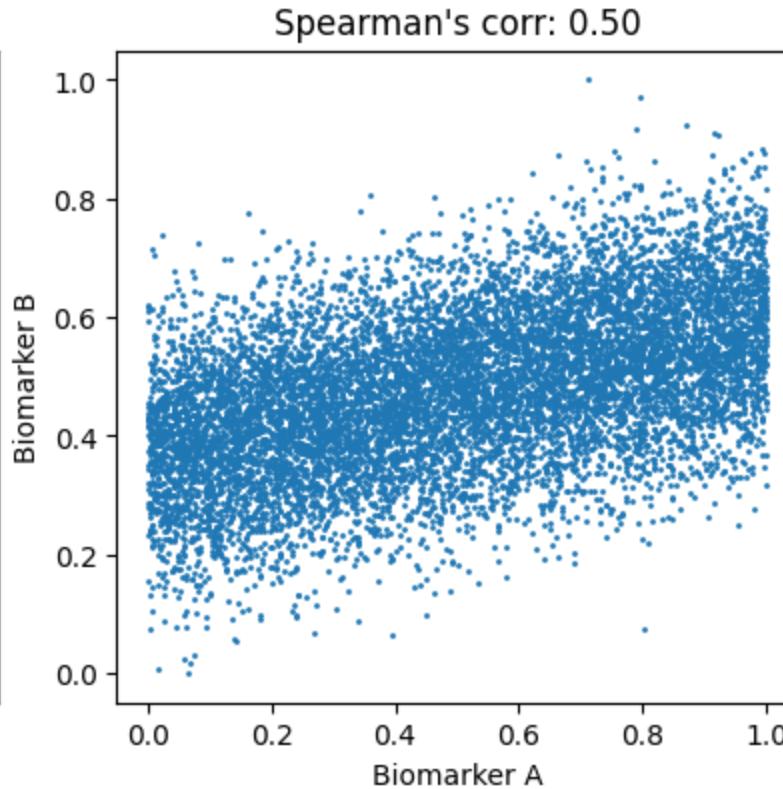
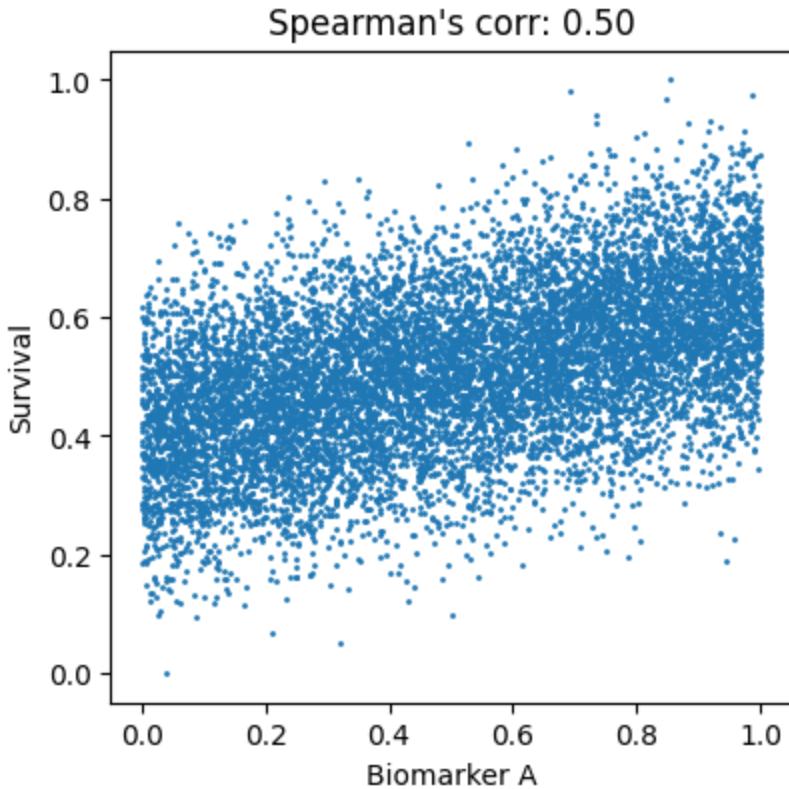


Lésions au-dessus et en-dessous du diaphragme ?

- La présence de lésions au-dessus et/ou en dessous du diaphragme est un des paramètres du score Ann Arbor
- On n'observe pas de différences significatives en se basant sur ce critère

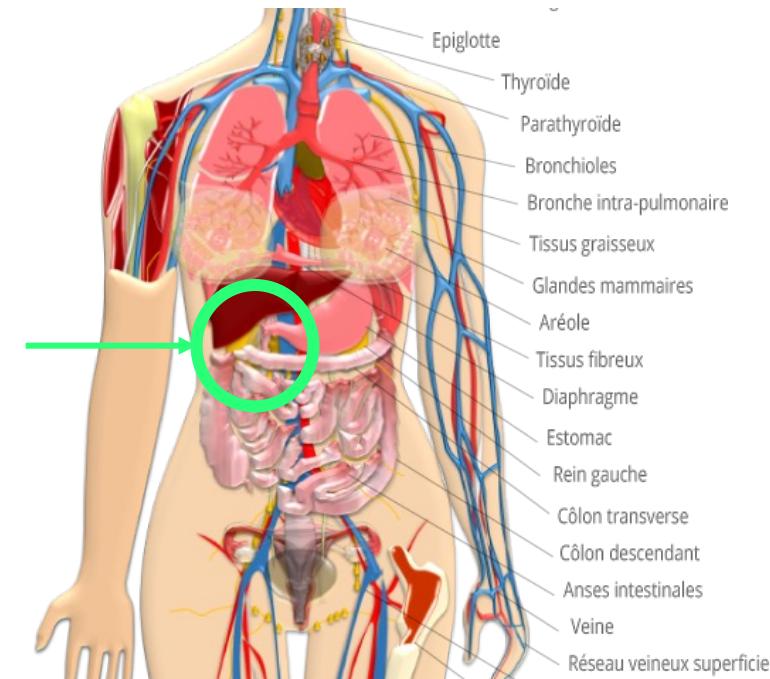
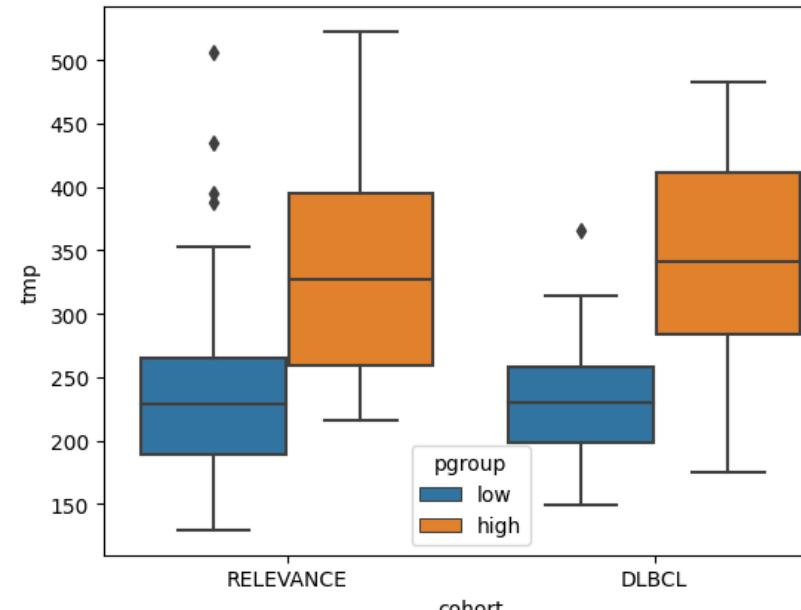


La corrélation n'est pas transitive



Trouver une alternative

- Il faut trouver un biomarqueur basé sur la présence de lésions dans cette zone et montrer qu'il est prédictif
- Ne pas trouver un tel biomarqueur serait une indication qu'une autre information que la position est prédictive dans SCE



La suite

- Optimisation des paramètres du pipeline
- Interprétation des biomarqueurs sélectionnés
- Rédaction de deux articles (un par maladie)