

Caractérisation de réseaux métaboliques à partir d'imagerie TEP/TDM corps entier

Réunion d'équipe du 27/06/24 :

- Sujet de thèse
- Approches
- Premiers résultats
- Perspectives

Caractérisation de réseaux métaboliques à partir d'imagerie TEP/TDM corps entier

Caractérisation de réseaux métaboliques à partir d'imagerie TEP/TDM corps entier

Contexte :

- Financement assuré par un **contrat ANR** (Agence Nationale de la Recherche) : **Inter-Organ PET** (2023-2026).



Caractérisation de réseaux métaboliques à partir d'imagerie TEP/TDM corps entier

Contexte :

- Financement assuré par un **contrat ANR** (Agence Nationale de la Recherche) : **Inter-Organ PET** (2023-2026).
- Collaborations avec :
 - L'**Université Médicale de Vienne**,
 - Des médecins nucléaires de l'**Institut Curie**,
 - Des spécialistes du cancer du sein de l'**Institut Curie**,
 - Des équipes de l'**Institut Curie** (UMR 168) ou de l'**Université Paris Saclay**, spécialistes dans la modélisation des réseaux.



Caractérisation de réseaux métaboliques à partir d'imagerie TEP/TDM corps entier

Données :

- Patientes atteintes de **cancer du sein (>500 patientes)**, incluant leur examen TEP/TDM avant initiation de leur traitement, leurs informations cliniques et leur suivi.
 - Plusieurs sous-types moléculaires
 - À différents stades de la maladie



Caractérisation de réseaux métaboliques à partir d'imagerie TEP/TDM corps entier

Données :

- Patientes atteintes de **cancer du sein (>500 patientes)**, incluant leur examen TEP/TDM avant initiation de leur traitement, leurs informations cliniques et leur suivi.
 - Plusieurs sous-types moléculaires
 - À différents stades de la maladie
- **Sujets contrôles (>200)**, sans pathologie connue :
 - 205 patientes de la base FDG-PET-CT-Lesions du challenge AutoPET
 - ~ 50 TEP/TDM recueillis par l'Université Médicale de Vienne



FDG-PET-CT-Lesions | A whole-body FDG-PET/CT dataset with manually annotated tumor lesions

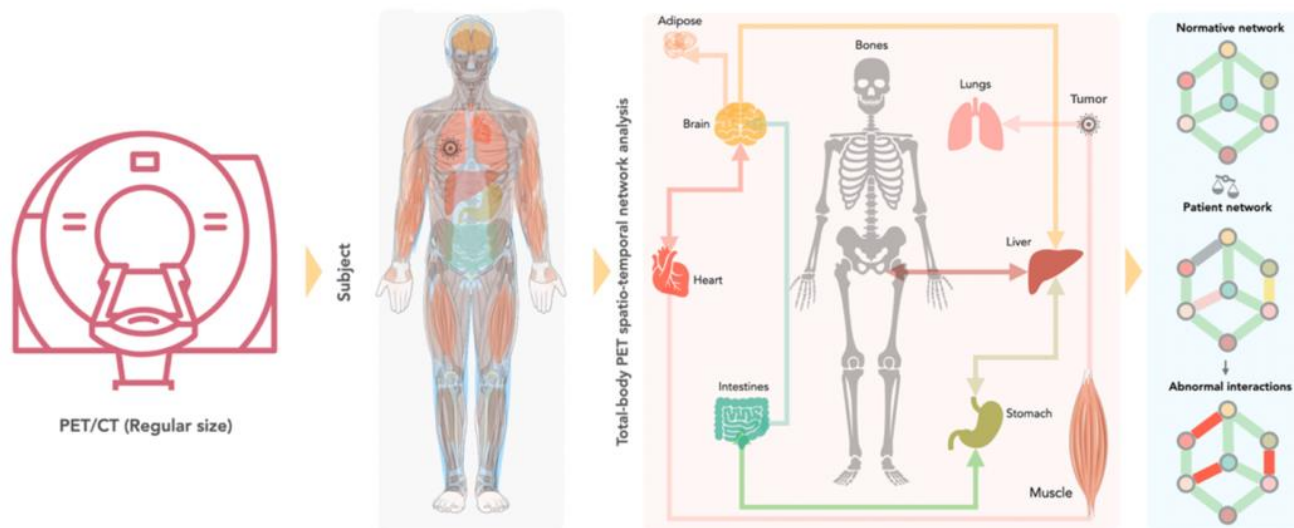
DOI: [10.7937/gkr0-xv29](https://doi.org/10.7937/gkr0-xv29) | [Data Citation Required](#) | [IMAGE COLLECTION](#)

Location	Species	Subjects	Data Types	Cancer Types	Size	Supporting Data	Status	Updated
Lung, Lymph, and Skin	Human	900	CT, PT, SEG	Lymphoma, Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer	418.85GB	Clinical, Image Analyses, Software/Source Code	Limited, Complete	2022/06/02

Caractérisation de réseaux métaboliques à partir d'imagerie TEP/TDM corps entier

Objectifs :

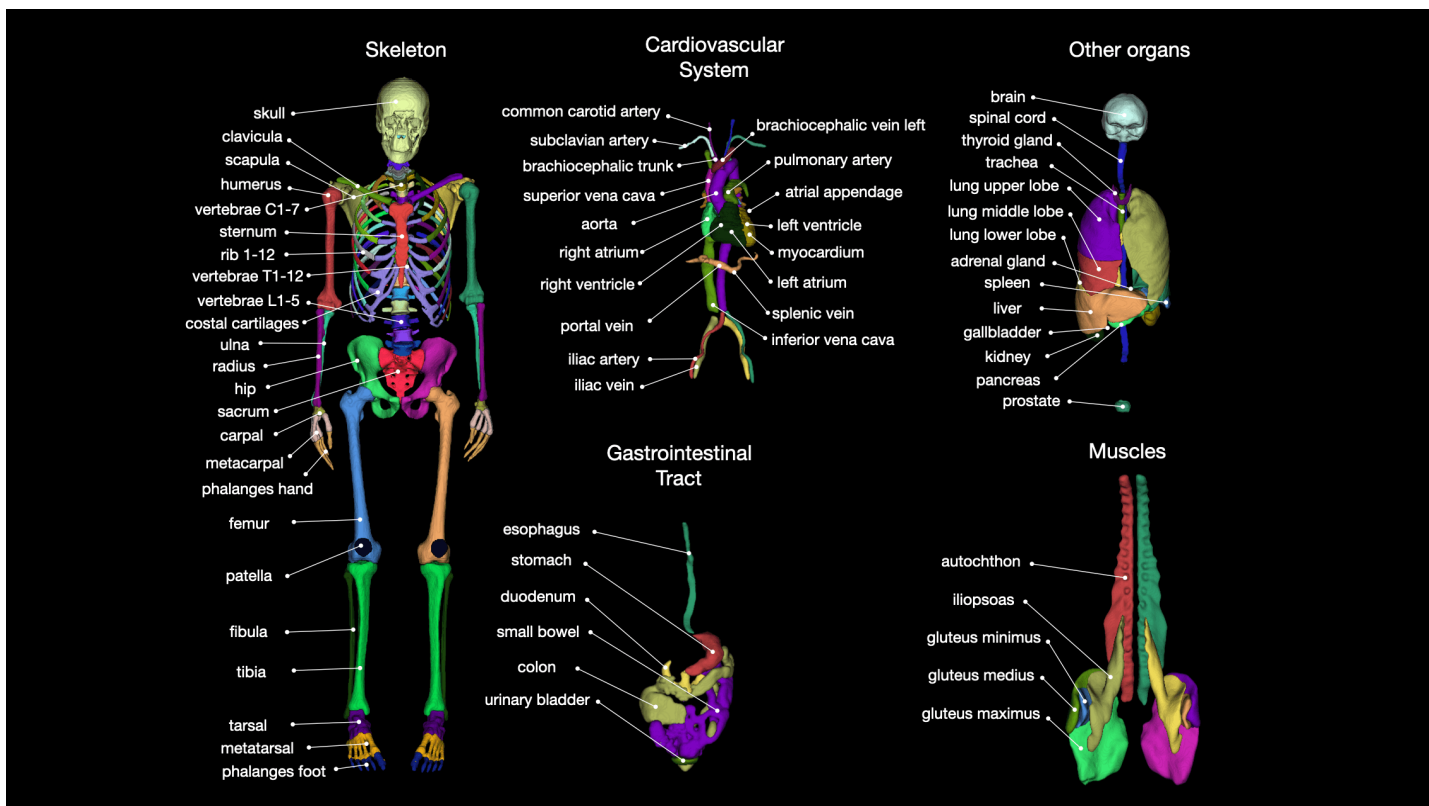
- **Modéliser des réseaux métaboliques** de patients à partir d'images TEP/TDM corps entier,
- Étudier les **perturbations de ce réseau** en présence de cancer,
- Déterminer la **réponse au traitement** ou le **pronostic du patient**.



Démarche scientifique

Approches :

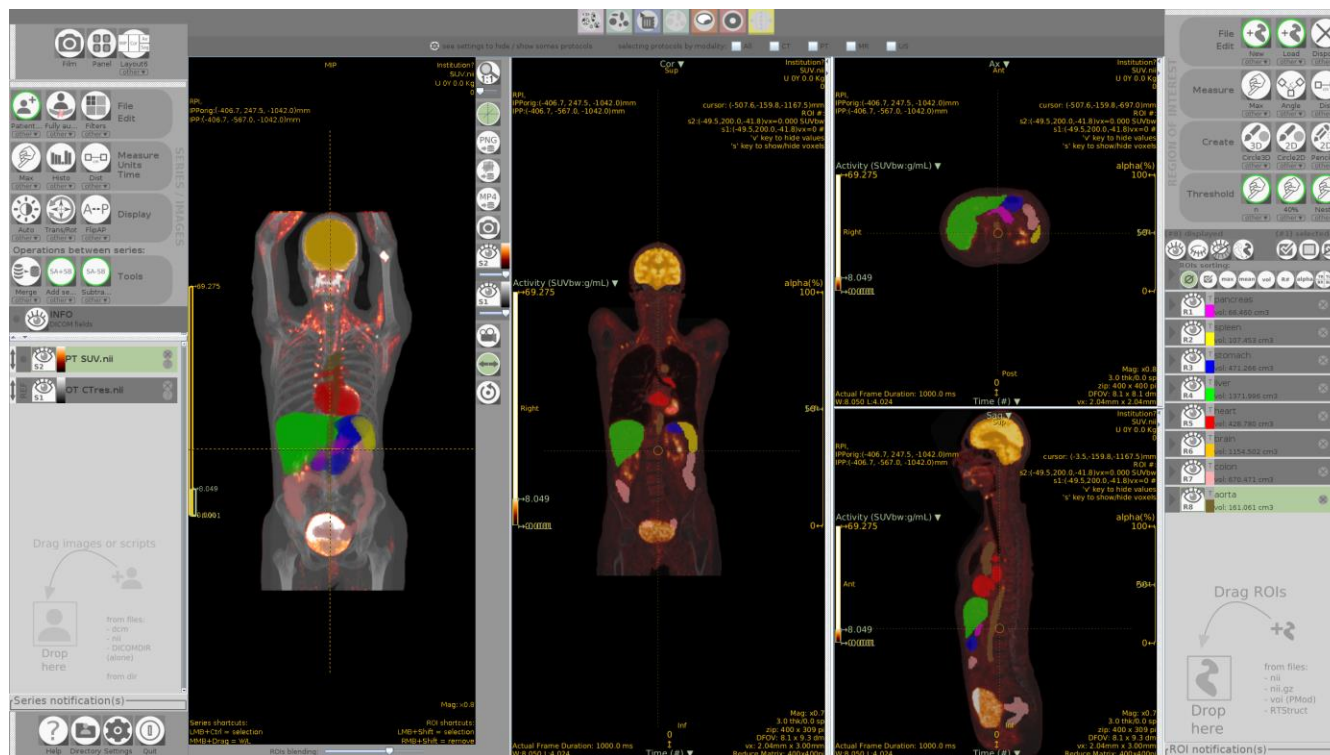
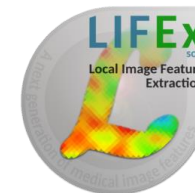
1. Segmentation automatique des TEP/TDM (LION et MOOSE/TotalSegmentator)



Démarche scientifique

Approches :

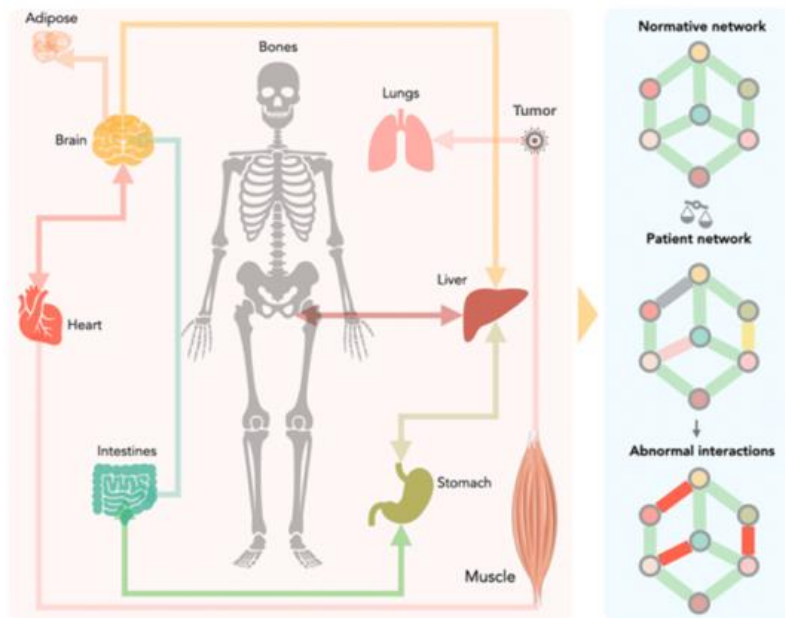
1. Segmentation automatique des TEP/TDM (MOOSE et TotalSegmentator)
2. **Extraction radiomique** des informations métaboliques associées à chaque région (LIFEx)



Démarche scientifique

Approches :

1. Segmentation automatique des TEP/TDM (MOOSE et TotalSegmentator)
2. Extraction radiomique des informations métaboliques associées à chaque région (LIFEx)
3. Développement de méthodes permettant de **mettre en évidence des réseaux métaboliques "normaux" et l'écart à ces réseaux pour les patients atteints de cancer :**



Démarche scientifique

Approches :

1. Segmentation automatique des TEP/TDM (MOOSE et TotalSegmentator)
2. Extraction radiomique des informations métaboliques associées à chaque région (LIFEx)
3. Développement de méthodes permettant de mettre en évidence des réseaux métaboliques "normaux" et l'écart à ces réseaux pour les patients atteints de cancer :
 - **Inspiration des méthodes utilisées en neuroimagerie** (pour la caractérisation des réseaux fonctionnels cérébraux),
 - **Analyses de groupe,**
 - **Analyse de graphes,**
 - **Réseaux de neurones** appliqués aux graphes,
 - ...

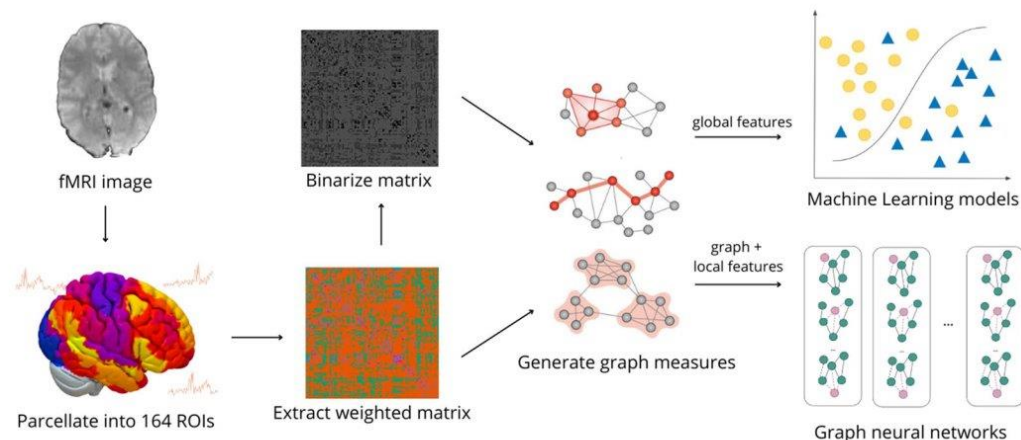


Fig. 1 Workflow of the current study

Sunil, G., Gowtham, S., Bose, A., Harish, S., & Srinivasa, G. (2024). Graph neural network and machine learning analysis of functional neuroimaging for understanding schizophrenia. BMC Neuroscience, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12868-023-00841-0>

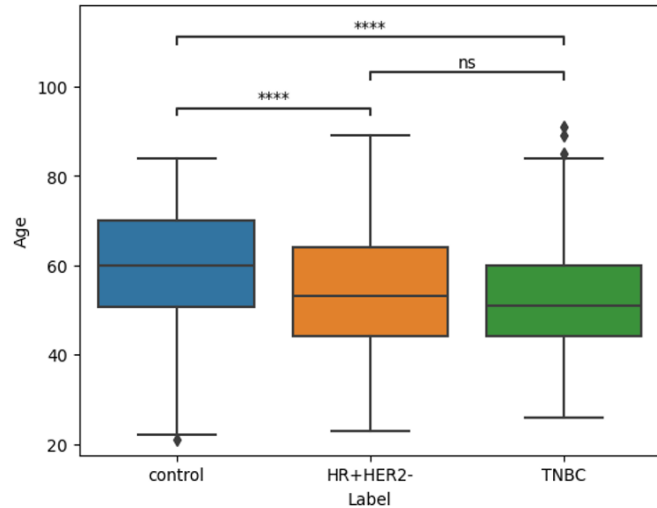
Etape 0 : Prétraitement des données

Premiers résultats

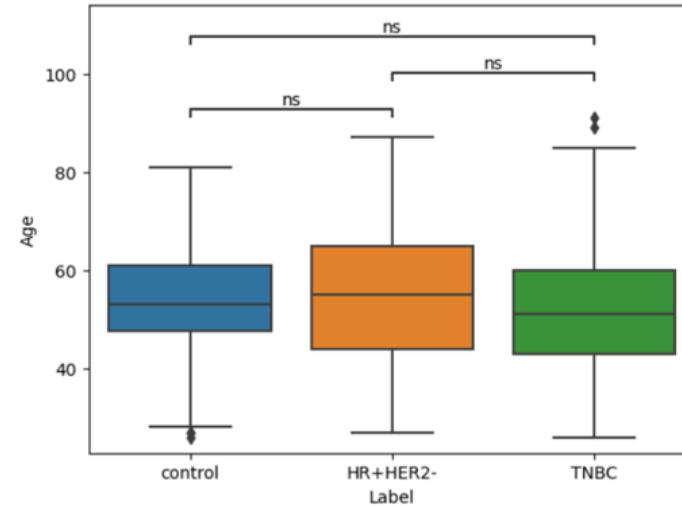
Etape 0 : Prétraitement des données

- Exploration des données

control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:7.901e-06 U_stat=2.552e+04
HR+HER2- vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:2.872e-01 U_stat=1.127e+04
control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:8.009e-07 U_stat=1.457e+04



control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:7.072e-01 U_stat=1.008e+04
HR+HER2- vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:7.440e-02 U_stat=1.498e+04
control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:1.390e-01 U_stat=1.154e+04



Premiers résultats

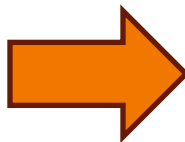
Etape 0 : Prétraitement des données

- Exploration des données
- Construction base de données

Données	Nombre de patients
Control	127
TNBC	165
HR+HER2- train	163
HR+HER2- test	162

Etape 0 : Prétraitement des données

- Exploration des données
- Construction base de données
- Segmentation Total Segmentator
- Extraction radiomique LIFEx



Données cliniques :

- Age
- BMI
- Height
- Weight

Volumes :

- V_Fat_SC
- V_Fat_V
- V_Muscles
- V_Liver
- V_Spleen
- V_Autochthon
- V_Gluteus_maximus
- V_Gluteus_medius
- V_Gluteus_minimus
- V_Iliopsoas

SULmean :

- SULmean_AG
- SULmean_Aorta
- SULmean_Brain
- SULmean_Colon
- SULmean_IVC
- SULmean_Fat_SC
- SULmean_Fat_V
- SULmean_Muscles
- SULmean_Liver
- SULmean_Lungs
- SULmean_Pancreas
- SULmean_Small_bowel
- SULmean_Spinal_cord
- SULmean_Spleen
- SULmean_Stomach
- SULmean_Thyroid
- SULmean_Autochthon
- SULmean_Gluteus_maximus
- SULmean_Gluteus_medius
- SULmean_Gluteus_minimus
- SULmean_Iliopsoas

Etape 1 : Analyses de groupes pour caractériser le réseau moyen et sa variabilité chez des sujets sains, et également chez des sujets atteints de cancer du sein

Etape 1 : Analyses de groupes pour caractériser le réseau moyen et sa variabilité chez des sujets sains, et également chez des sujets atteints de cancer du sein

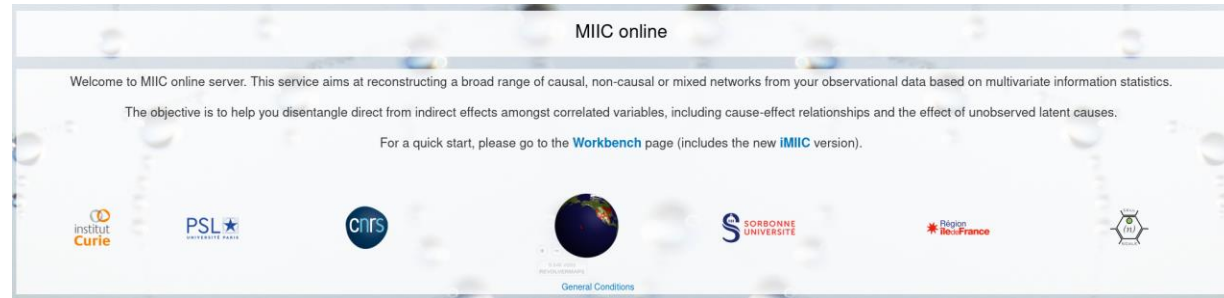
Plus précisément :

1. **Construction d'un réseau moyen.**
2. Trouver **les liens les plus forts**.
 - Comparer la force de ces liens entre les sujets sains et malades.
3. Trouver **les liens qui diffèrent le plus** entre les sujets sains et malades.
4. Quel est le **type de lien** ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?
6. Trouver une **explication médicale/biologique** aux liens ou à leurs altérations.

Premiers résultats

1. Construction d'un réseau moyen :

- **By hand** : calculer la **corrélation de spearman** entre toutes les caractéristiques avec la correction de benjamini hochberg
- **MIIC** : <https://miic.curie.fr/>



- **Reproduction d'une méthode :**

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2022) 49:2994–3004
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-05832-7>

ORIGINAL ARTICLE



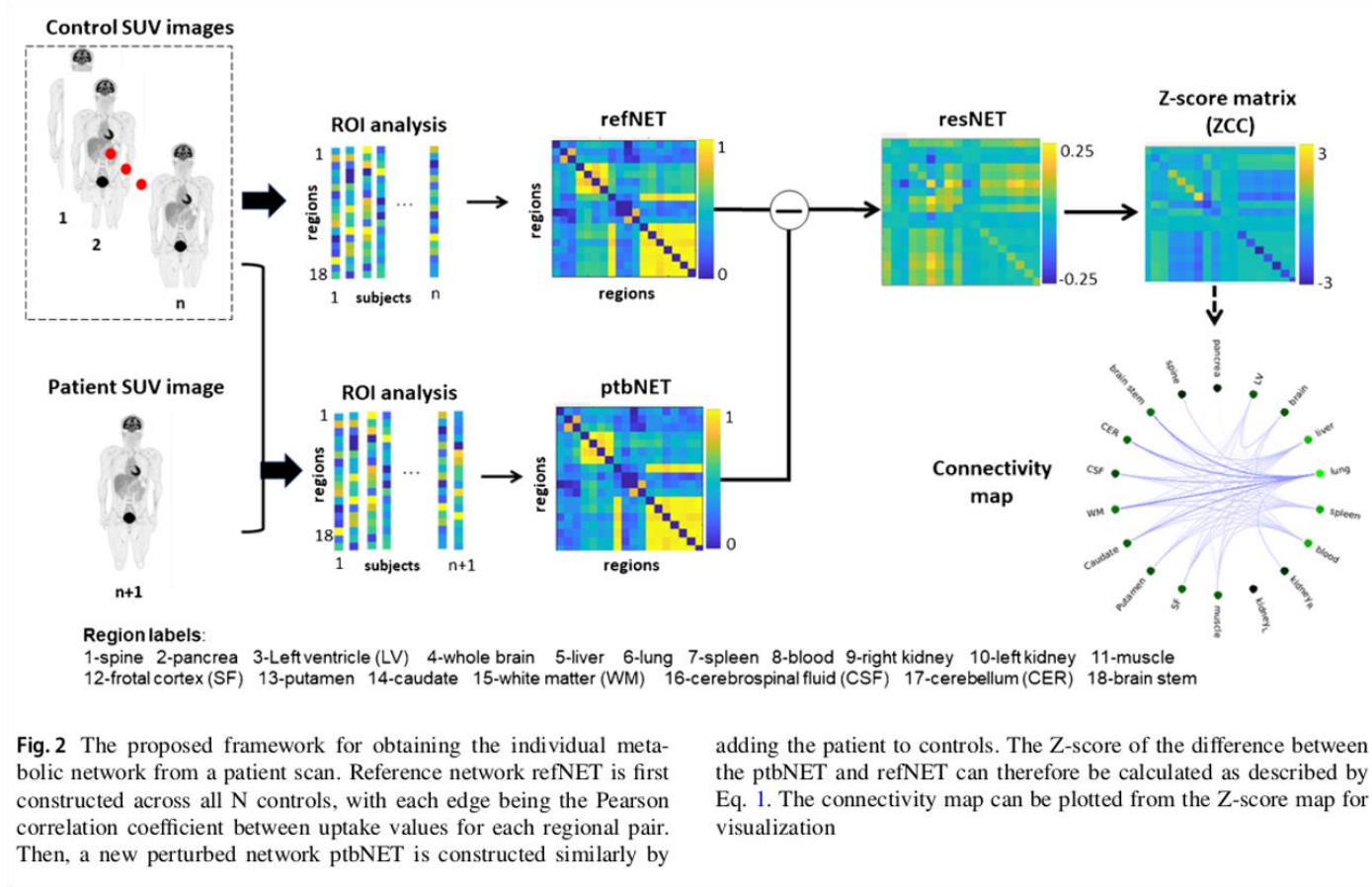
Identifying the individual metabolic abnormalities from a systemic perspective using whole-body PET imaging

Tao Sun¹ · Zhenguo Wang¹ · Yaping Wu² · Fengyun Gu^{3,4} · Xiaochen Li² · Yan Bai² · Chushu Shen¹ · Zhanli Hu¹ · Dong Liang¹ · Xin Liu¹ · Hairong Zheng¹ · Yongfeng Yang¹ · Georges El Fakhri⁵ · Yun Zhou^{3,6} · Meiyun Wang²

Received: 14 January 2022 / Accepted: 1 May 2022 / Published online: 14 May 2022
© The Author(s) 2022

Premiers résultats

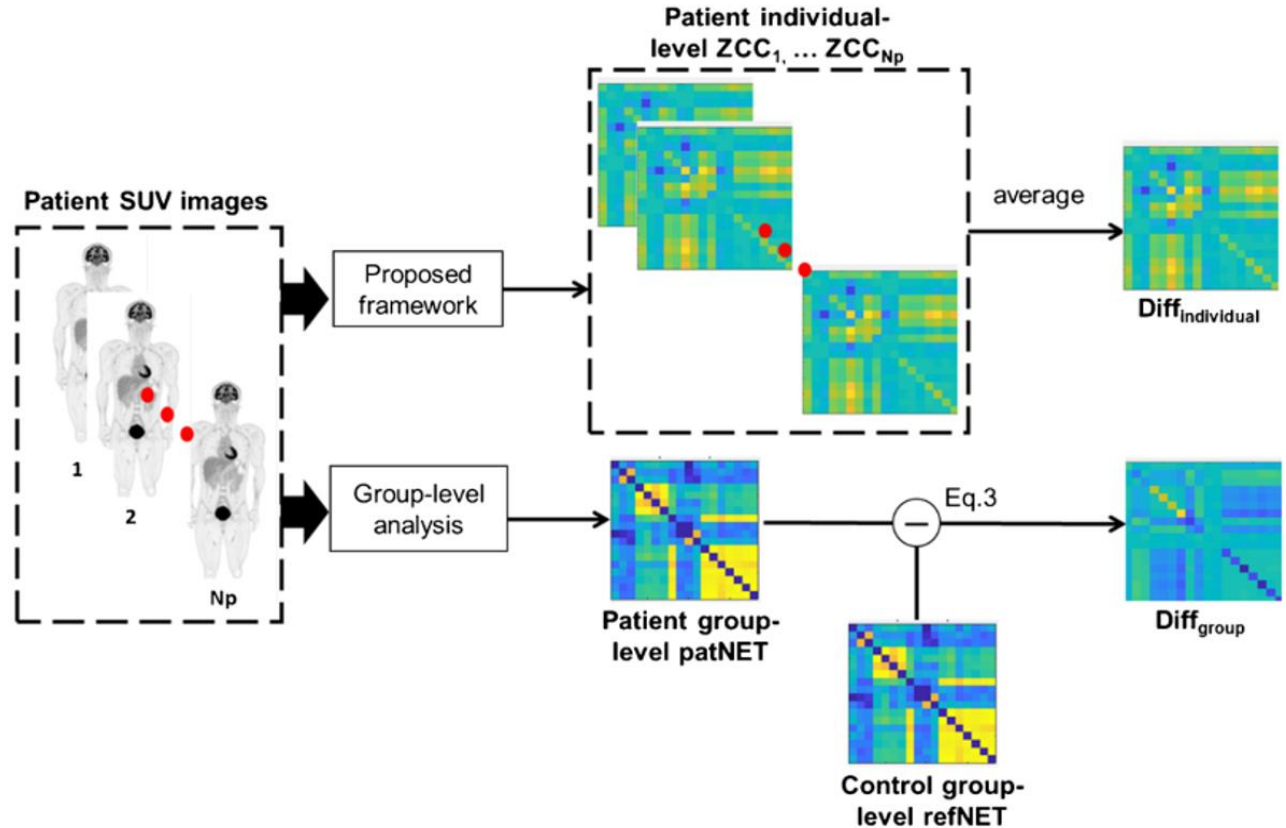
1. Construction d'un réseau moyen :



Premiers résultats

1. Construction d'un réseau moyen :

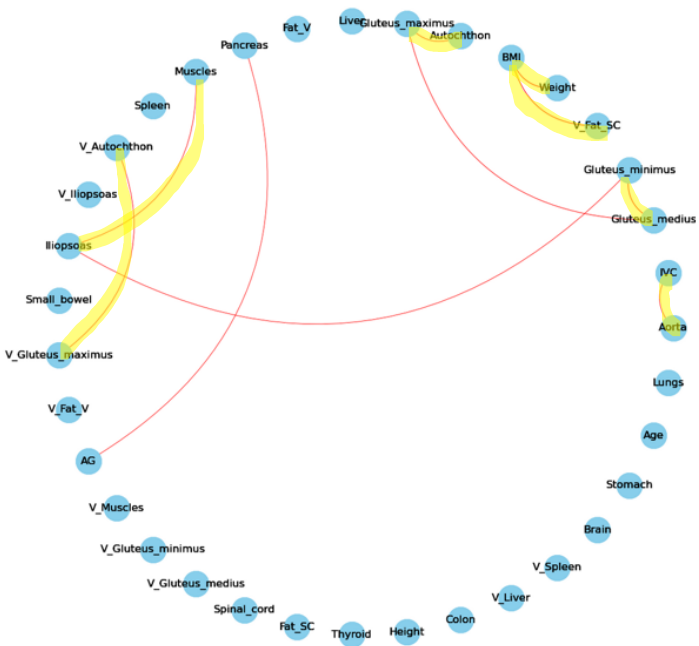
Fig. 3 Illustration of the implementation of the group-level and individual-level analyses, and their comparison for the patient group with lung cancer



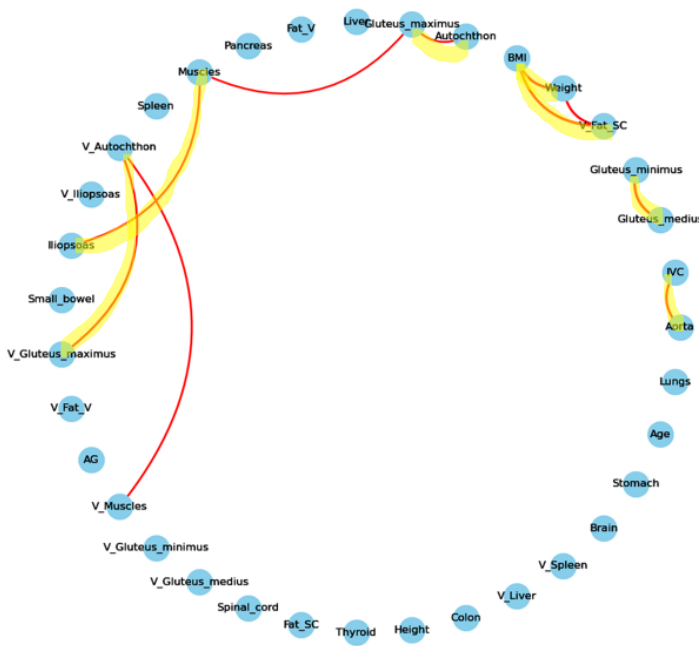
- Corrélation négative
- Corrélation positive

2. Trouver les liens les plus forts chez les **patientes TNBC** :

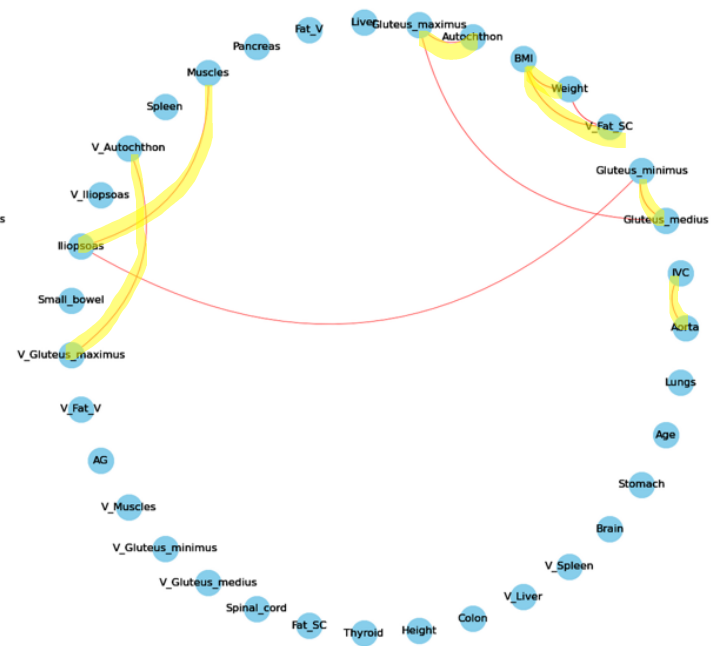
MIIC :



Article :



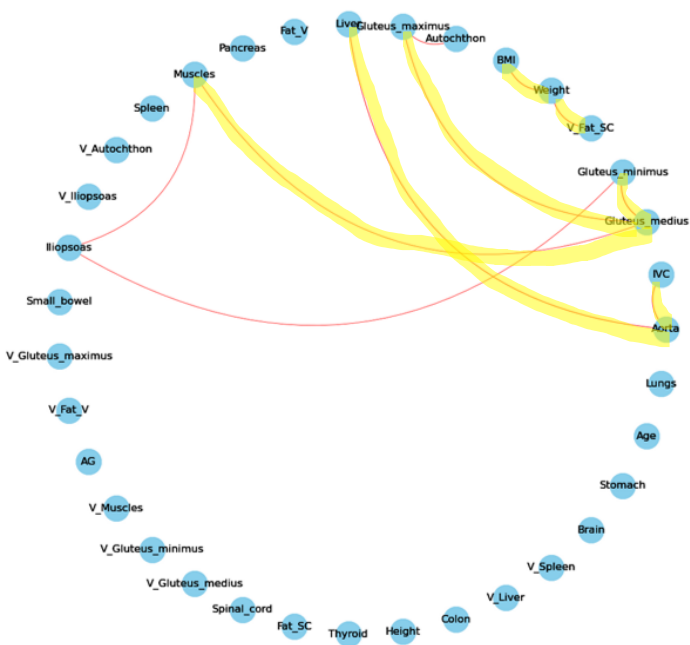
By hand :



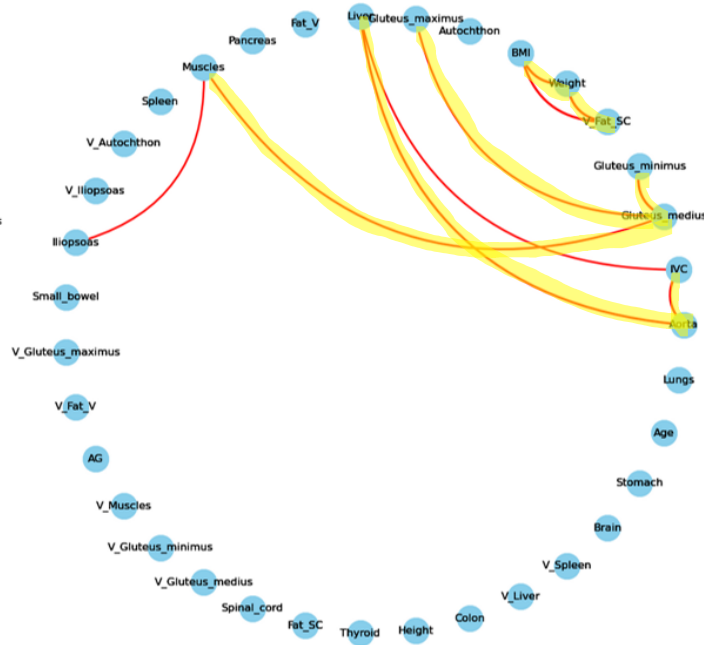
Seuil = 10 liens les plus forts

2. Trouver les liens les plus forts chez les **patientes HR+HER2-** :

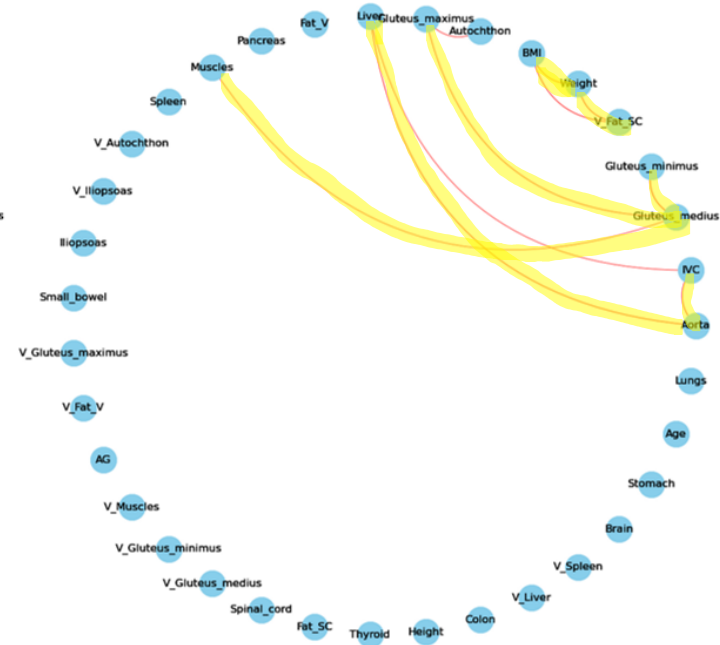
MIIC :



Article :



By hand :

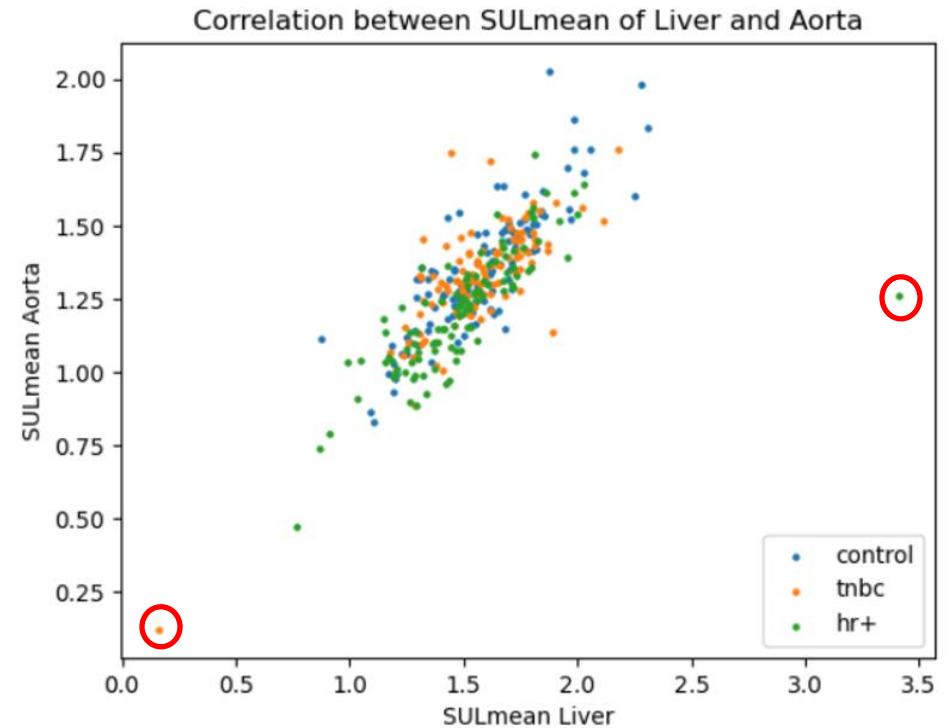
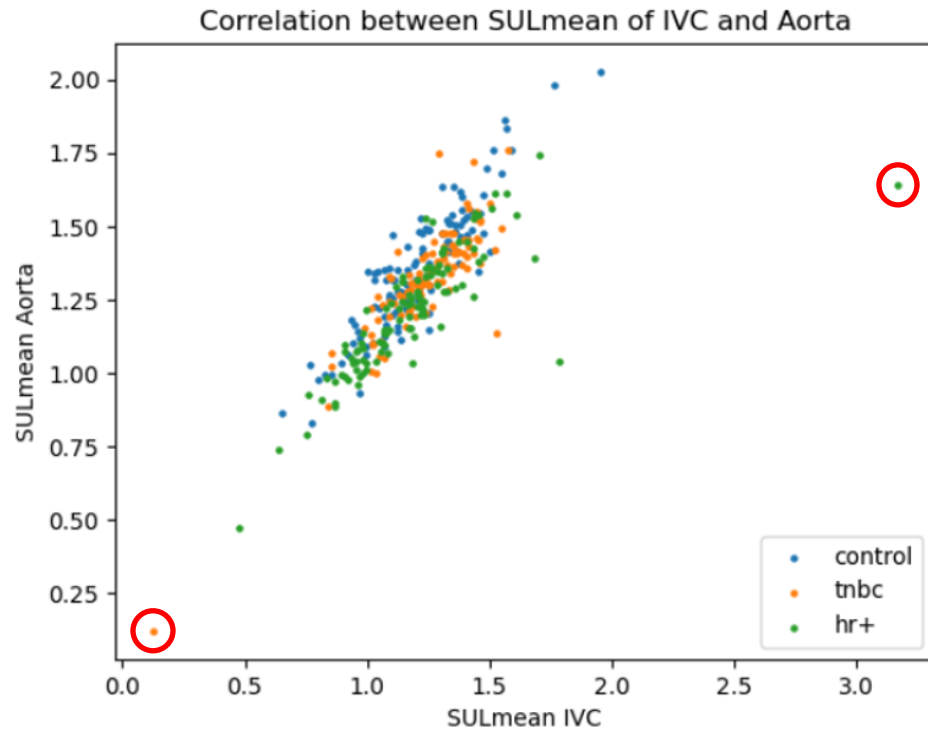


Seuil = 10 liens les plus forts

Premiers résultats

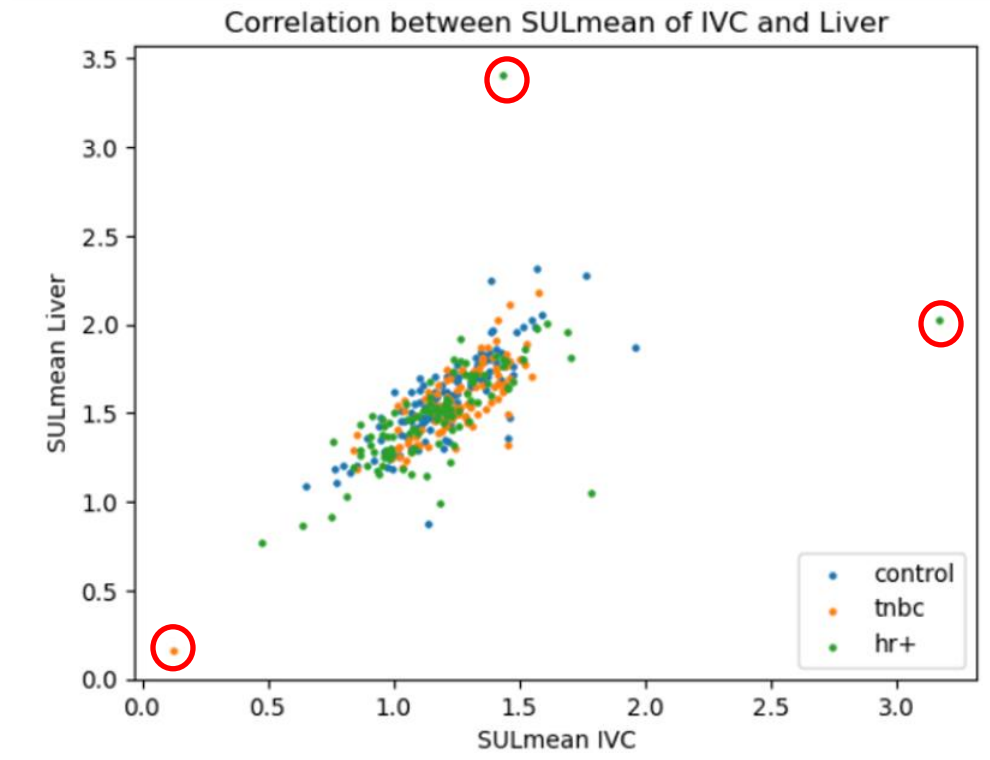
2. Trouver **les liens les plus forts** chez les contrôles pour construire un réseau moyen "normal" :

- Comparer avec la force de ces liens chez les malades.



Premiers résultats

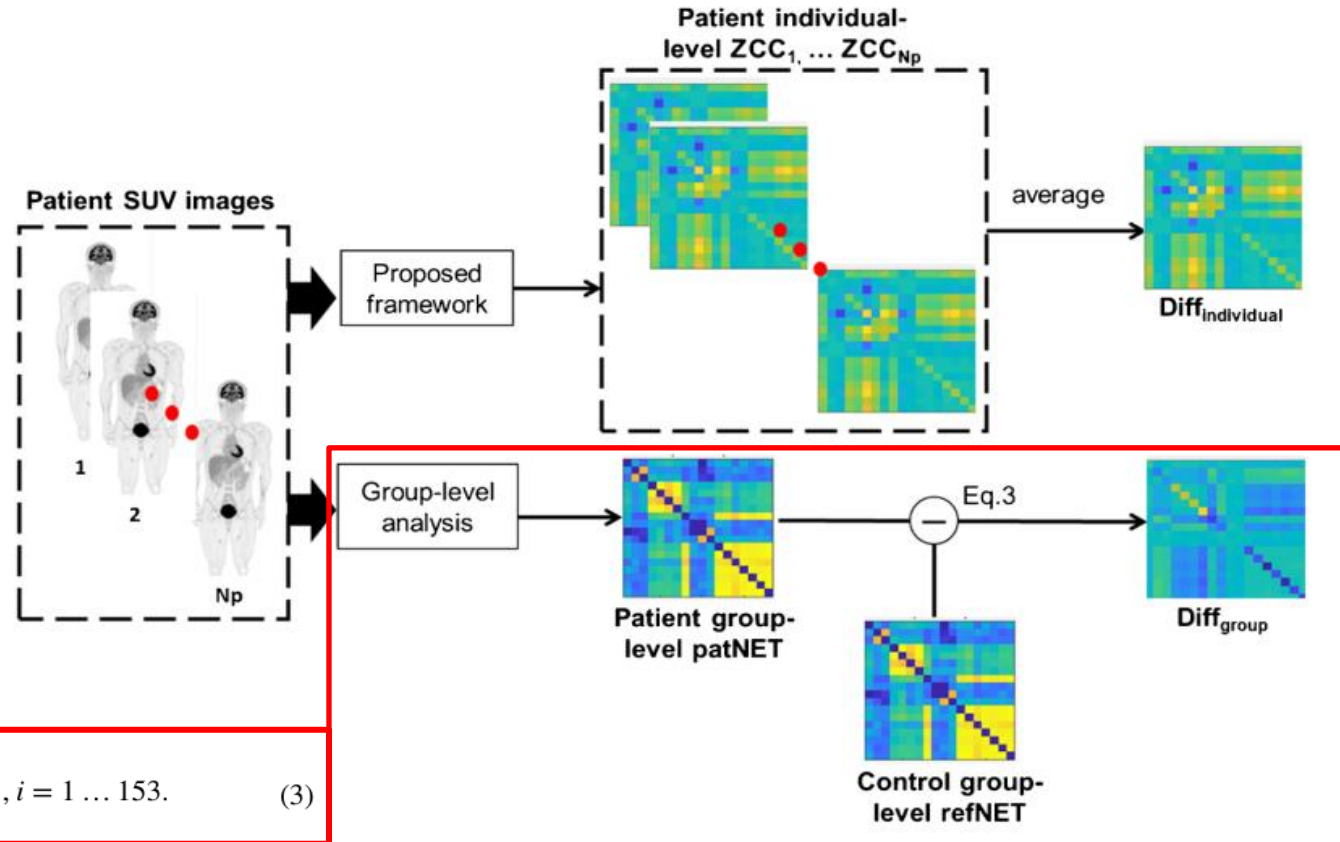
2. Trouver **les liens les plus forts** chez les contrôles pour construire un réseau moyen "normal" :
- Comparer avec la force de ces liens chez les malades.



Premiers résultats

3. Trouver les liens qui diffèrent le plus entre les sujets sains et malades :

Fig. 3 Illustration of the implementation of the group-level and individual-level analyses, and their comparison for the patient group with lung cancer



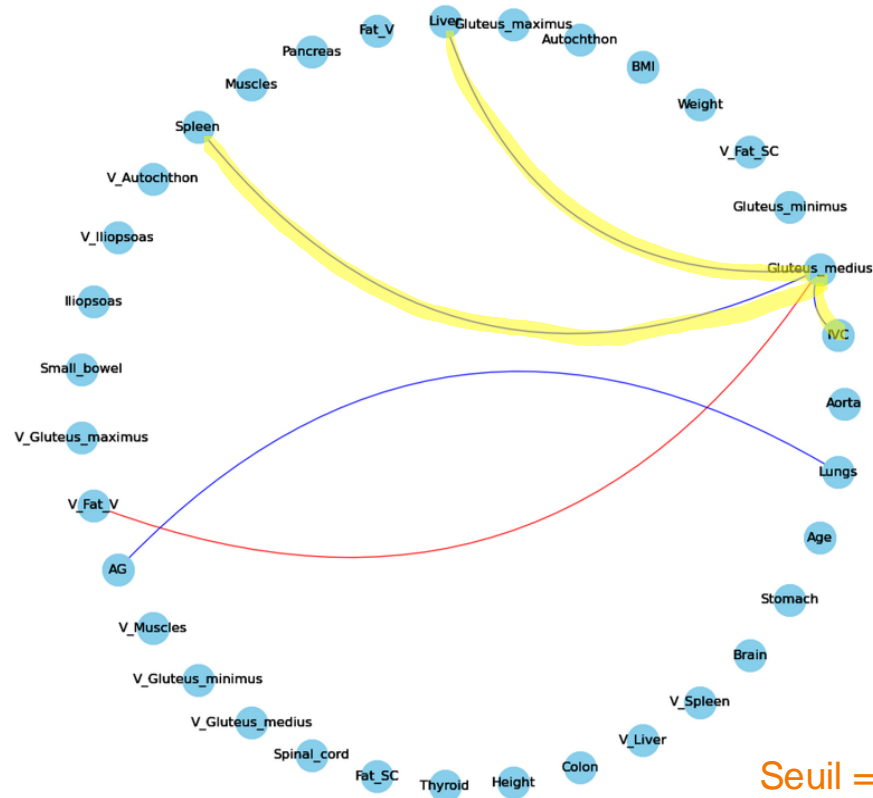
$$\text{Diff}_{\text{group},i} = \frac{\text{refNET}_i - \text{patNET}_i}{\text{refNET}_i + \text{patNET}_i}, i = 1 \dots 153. \quad (3)$$

Premiers résultats

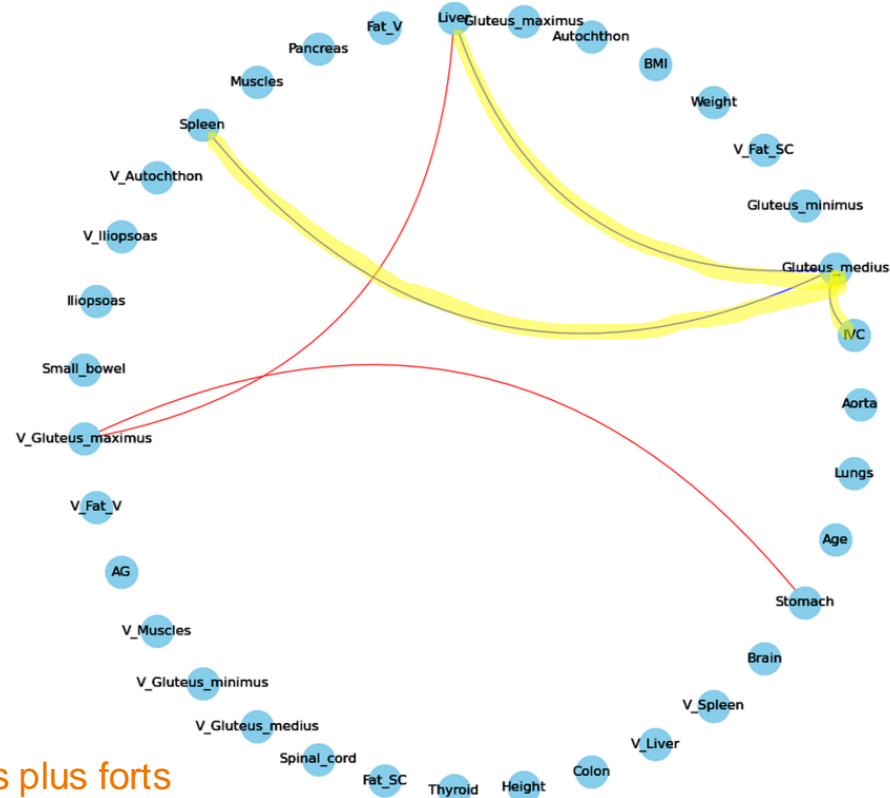
— Différence de corrélation négative
— Différence de corrélation positive

3. Trouver les liens qui diffèrent le plus entre les sujets sains et malades :

Control - TNBC :



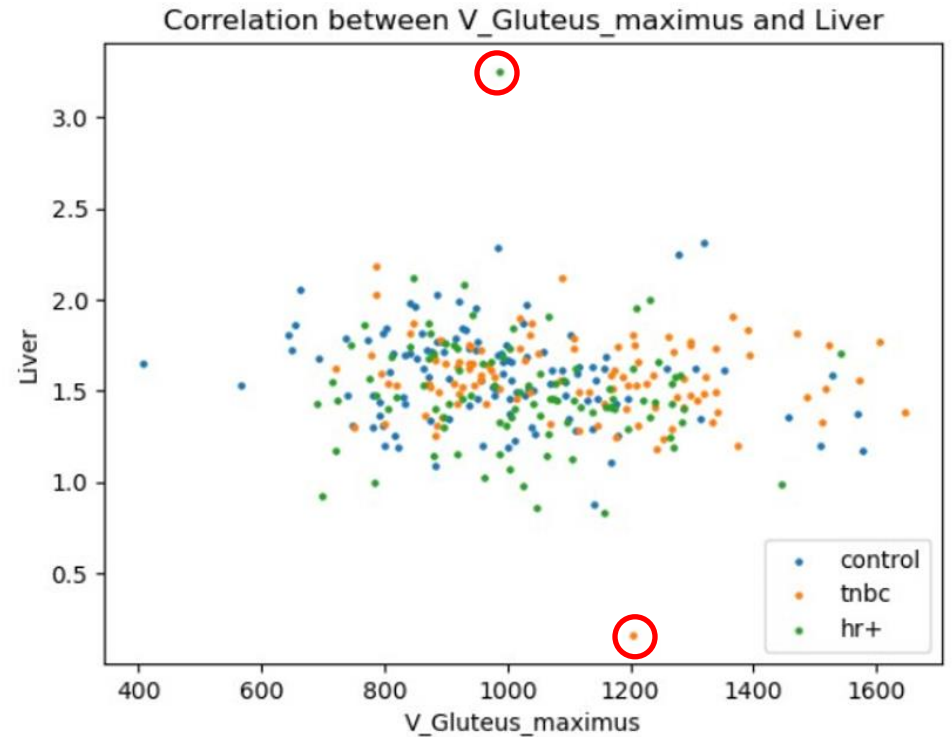
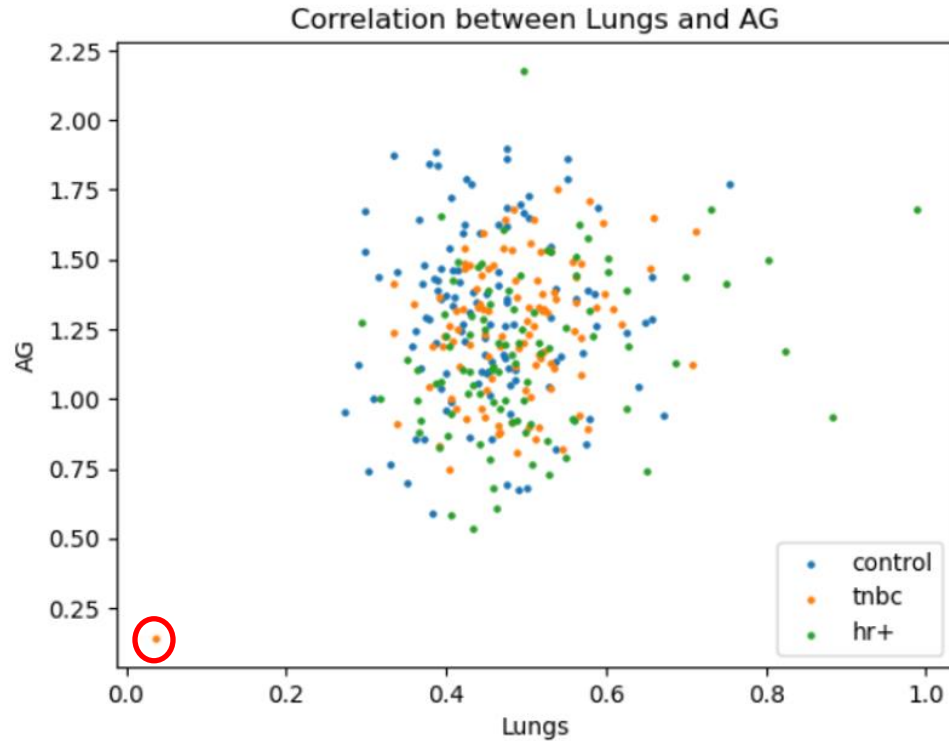
Control - HR+HER2- :



Seuil = 5 liens les plus forts

Premiers résultats

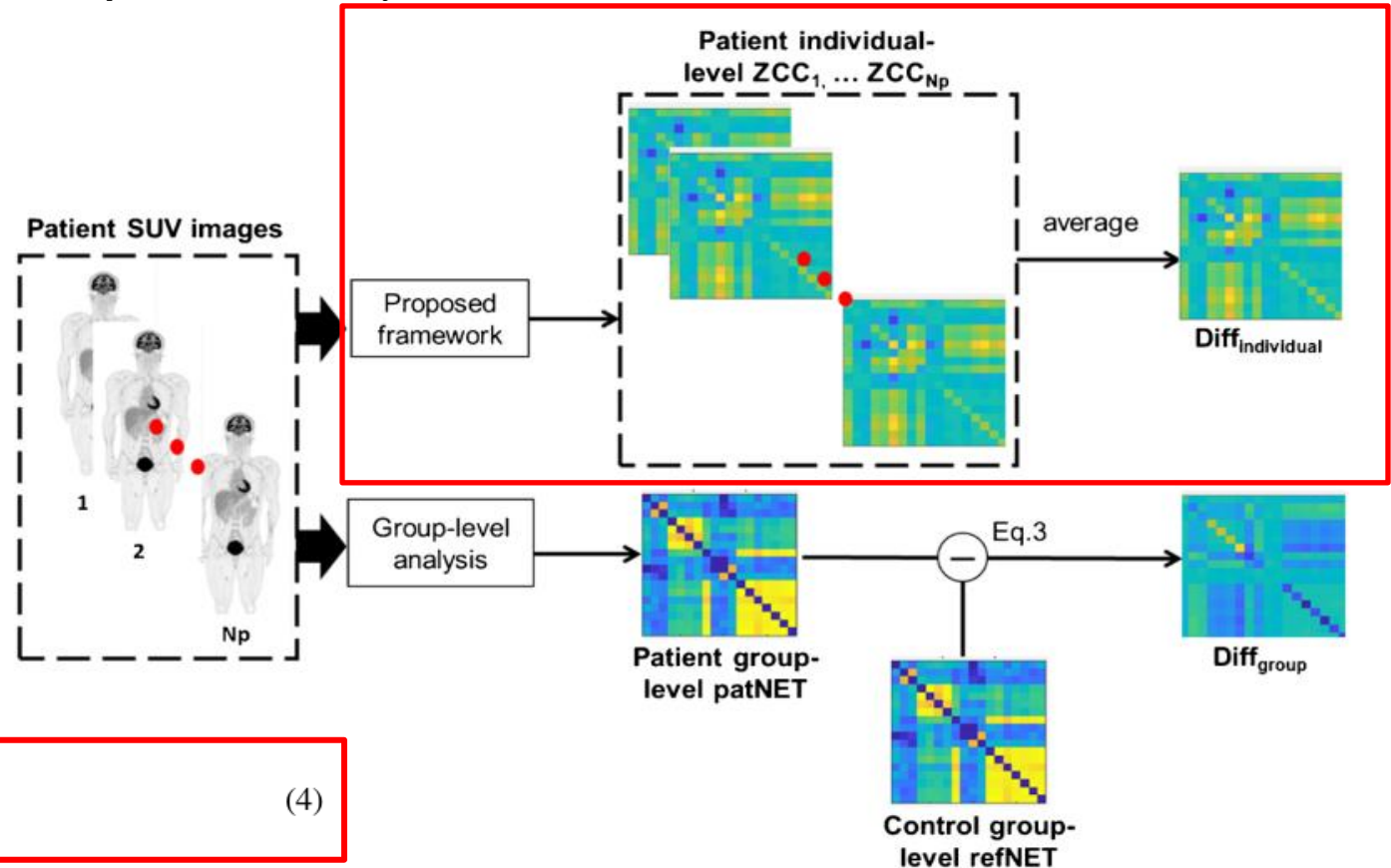
4. Quel est le **type de lien** (ex : linéaire) ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?



Premiers résultats

3. Trouver les liens qui diffèrent le plus entre les sujets sains et malades :

Fig. 3 Illustration of the implementation of the group-level and individual-level analyses, and their comparison for the patient group with lung cancer



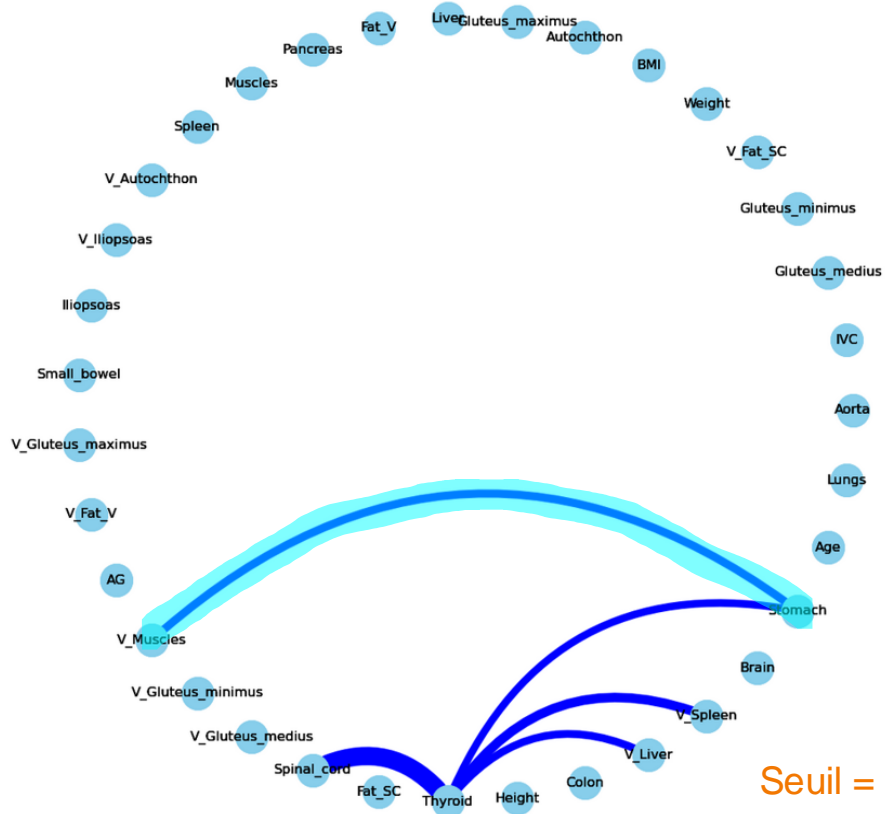
$$\text{Diff}_{\text{individual},i} = \frac{\sum_j ZCC_{i,j}}{N_p}, j \in N_p. \quad (4)$$

Premiers résultats

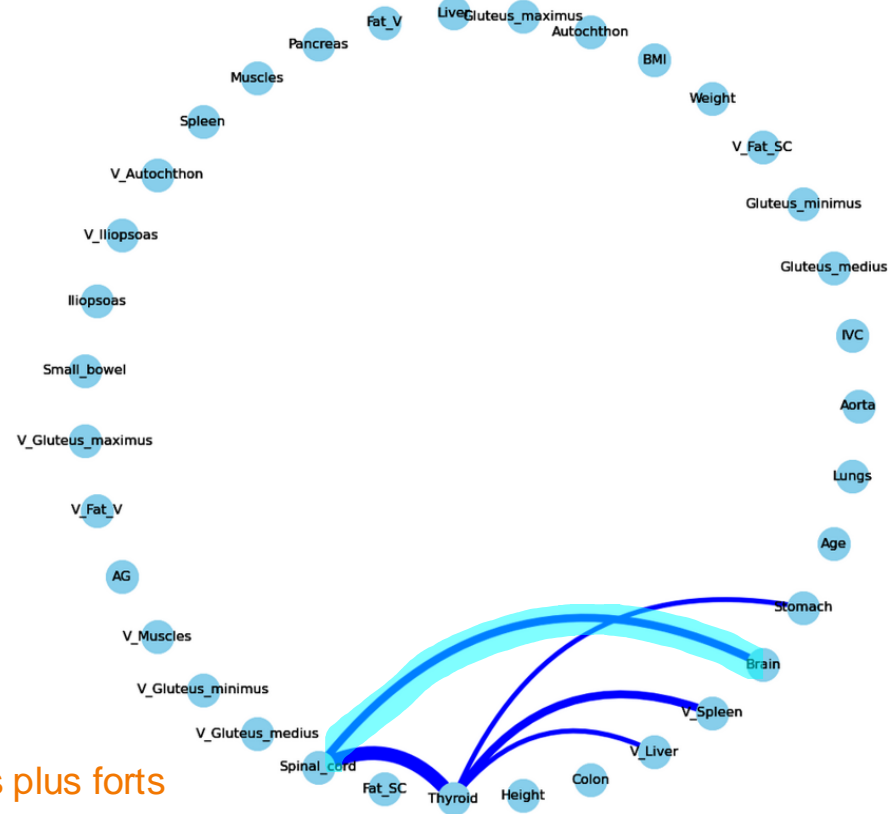
— Différence de corrélation négative
— Différence de corrélation positive

3. Trouver les liens qui diffèrent le plus entre les sujets sains et malades :

Control - TNBC :



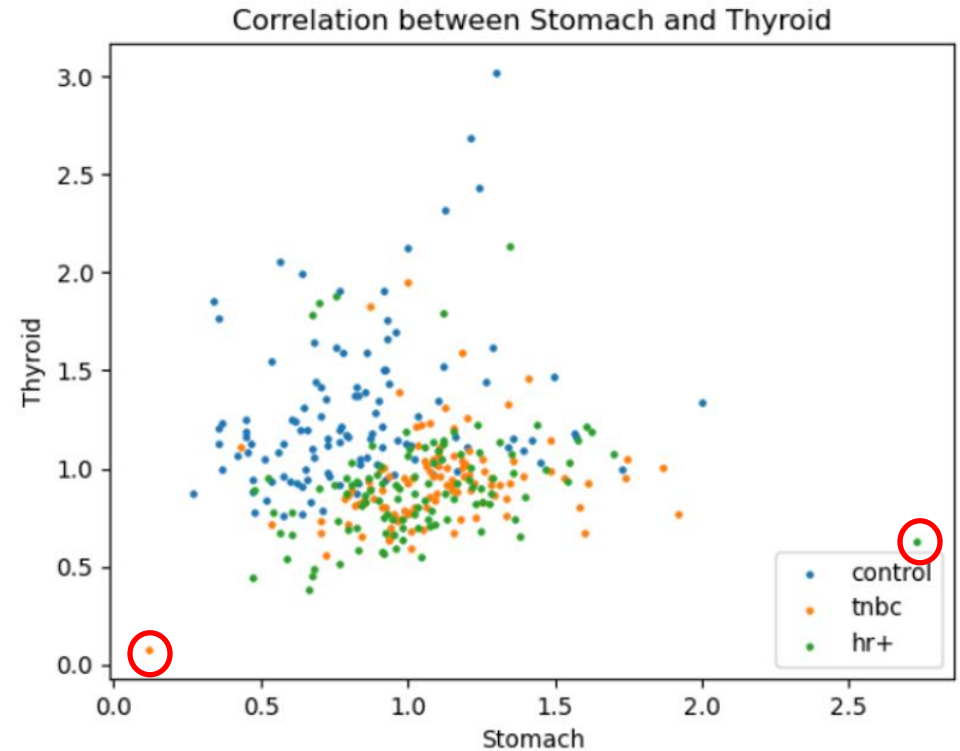
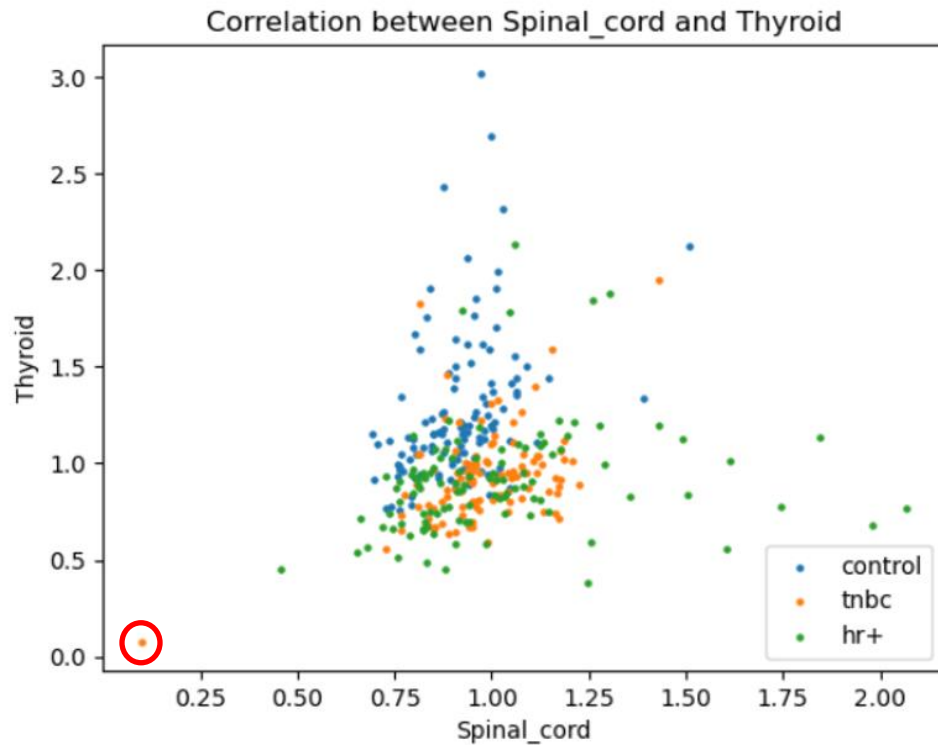
Control - HR+HER2- :



Seuil = 5 liens les plus forts

Premiers résultats

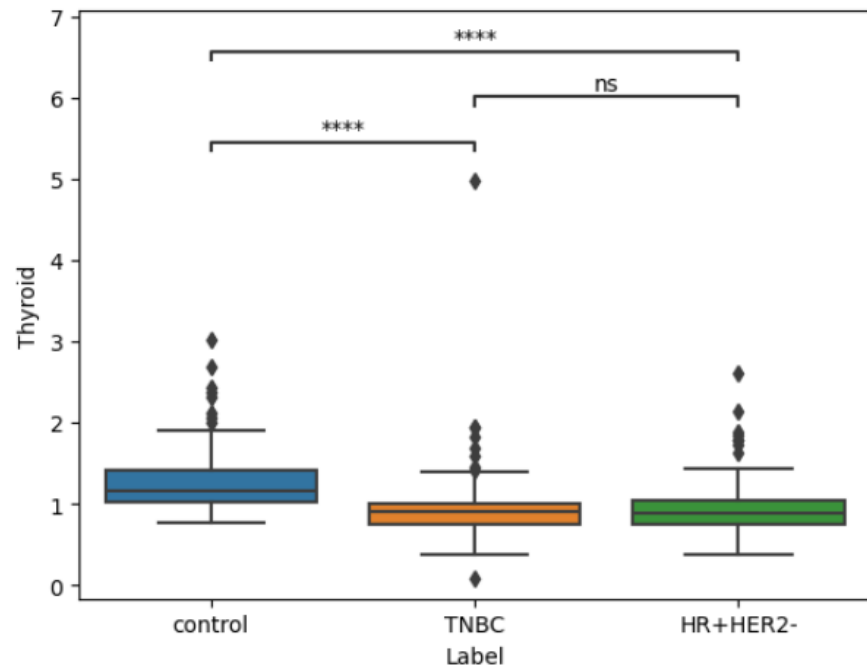
4. Quel est le **type de lien** (ex : linéaire) ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?



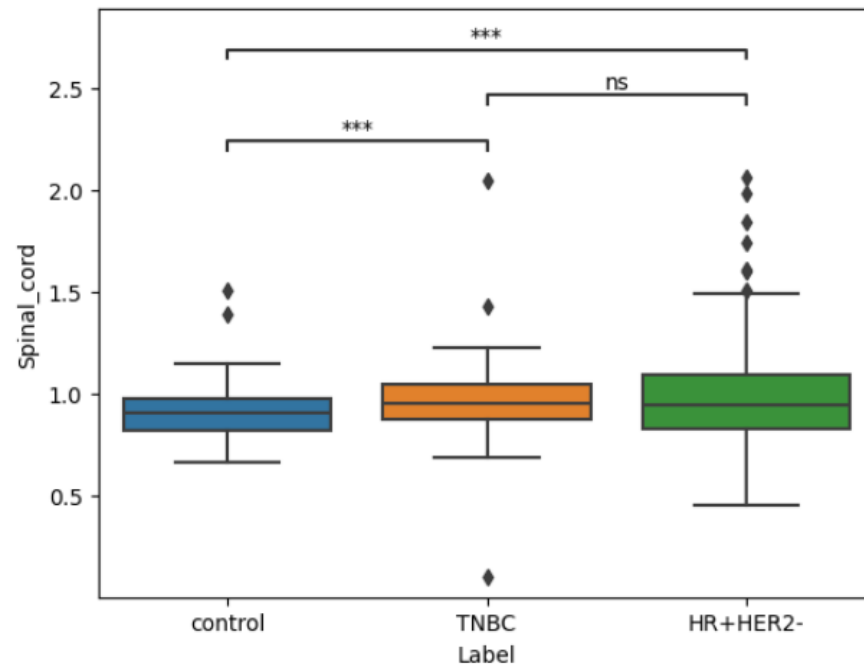
Premiers résultats

4. Quel est le **type de lien** (ex : linéaire) ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?

control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_val=1.998e-21$ $U_stat=1.728e+04$
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_val=7.181e-01$ $U_stat=1.376e+04$
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_val=4.048e-20$ $U_stat=1.686e+04$



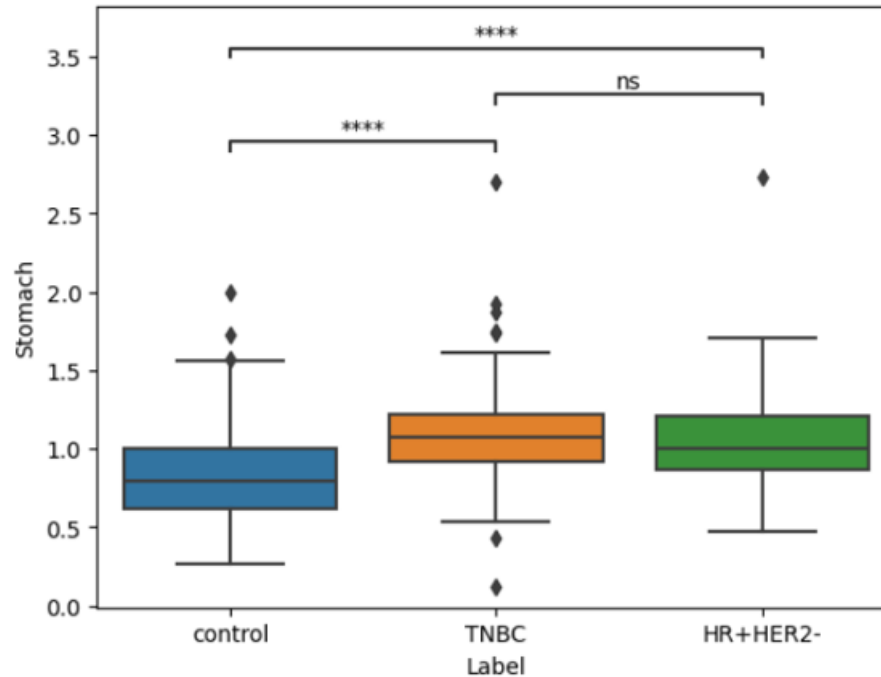
control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_val=1.015e-04$ $U_stat=7.445e+03$
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_val=8.877e-01$ $U_stat=1.292e+04$
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_val=8.834e-04$ $U_stat=7.994e+03$



Premiers résultats

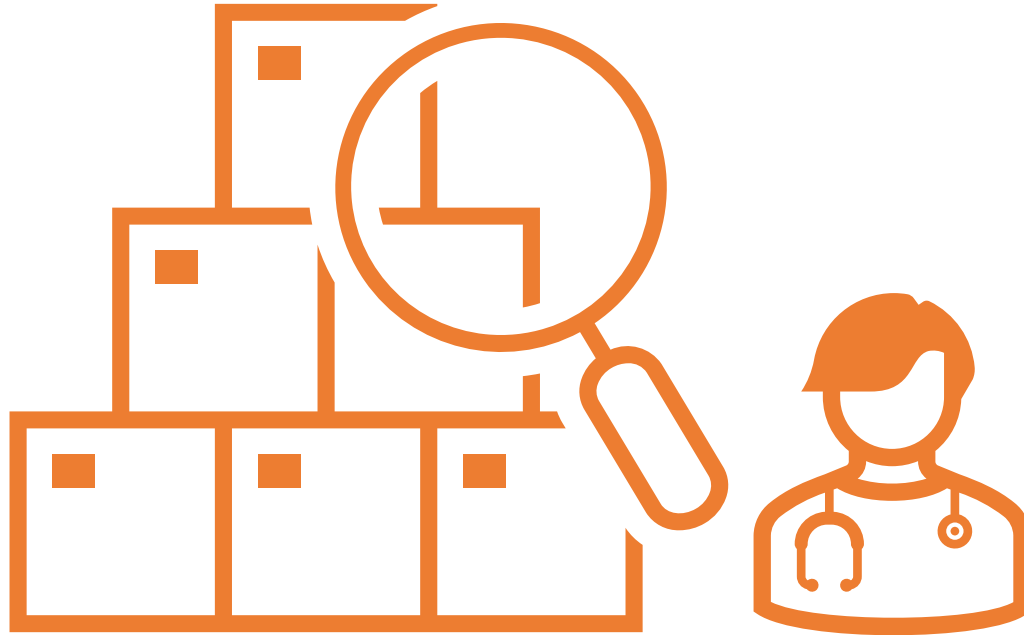
4. Quel est le **type de lien** (ex : linéaire) ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?

control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:3.603e-13 U_stat=5.277e+03
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:6.750e-02 U_stat=1.502e+04
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:1.381e-09 U_stat=6.058e+03



Premiers résultats

6. Trouver une **explication médicale/biologique** aux liens ou à leurs altérations :



Premières conclusions :

- Premiers résultats prometteurs,
- Confiance résultats,
- Limites = Biais de méthode (corrélation de spearman).

Premières conclusions :

- Premiers résultats prometteurs,
- Confiance résultats,
- Limites = Biais de méthode (corrélation de spearman).

Perspectives :

- Vérifier les **outliers**
- **Nouvelles données** : données IOP + données Vienne,
- Tester **nouvelles méthodes** pour caractériser un réseau moyen,
- Trouver une **explication biologique** aux liens et altérations trouvés,
- Déterminer les altérations des réseaux en **fonction du stade de la maladie et au cours du traitement**,
- Déterminer le **rôle pronostique** du réseau métabolique.

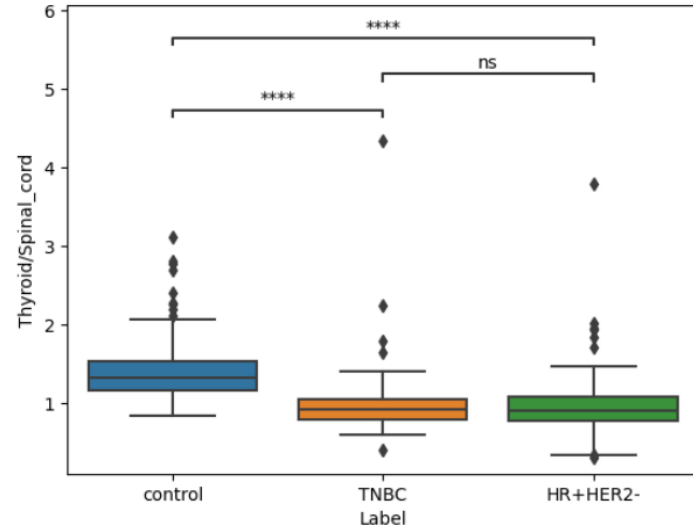
Questions ?



Premiers résultats

4. Quel est le **type de lien** (ex : linéaire) ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?

control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_{\text{val}}=1.441\text{e-}29$ $U_{\text{stat}}=1.805\text{e}+04$
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_{\text{val}}=8.943\text{e-}01$ $U_{\text{stat}}=1.315\text{e}+04$
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_{\text{val}}=1.243\text{e-}27$ $U_{\text{stat}}=1.807\text{e}+04$



control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_{\text{val}}=8.378\text{e-}30$ $U_{\text{stat}}=1.859\text{e}+04$
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_{\text{val}}=2.946\text{e-}01$ $U_{\text{stat}}=1.255\text{e}+04$
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, $P_{\text{val}}=1.301\text{e-}26$ $U_{\text{stat}}=1.792\text{e}+04$

