

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 :

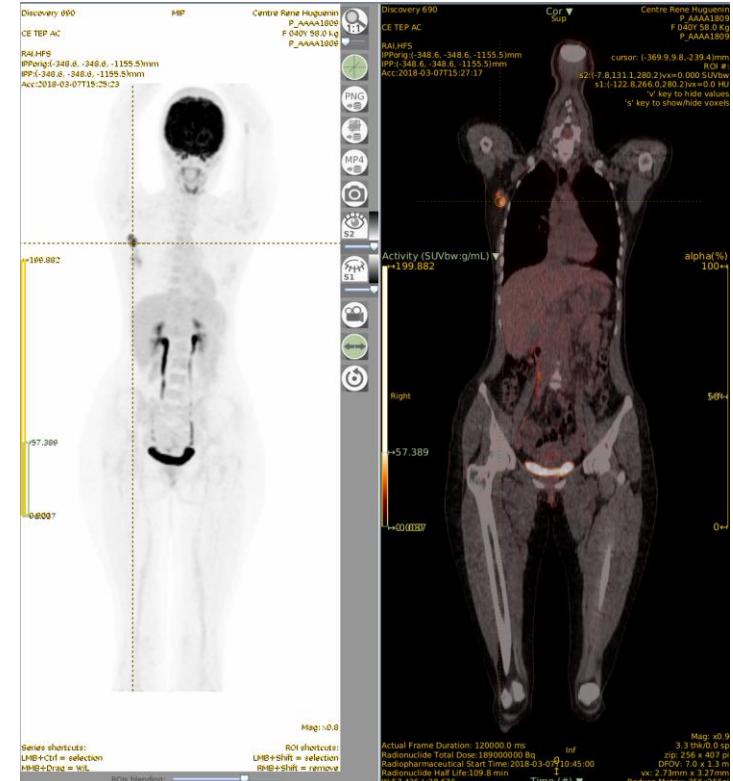
- Financement assuré par un **contrat ANR** (Agence Nationale de la Recherche) : **Inter-Organ PET** (2023-2026).
- Collaborations avec :
 - **L'Université Médicale de Vienne**,
 - Des médecins nucléaires de l'**Institut Curie**,
 - Des spécialistes du cancer du sein de l'**Institut Curie**,
 - Des équipes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

Contexte scientifique :

- Limitation de la compréhension de l'efficacité des traitements
- Les pathologies chroniques = **perturbations de l'homéostasie** de base non compensées par les communications systémiques.
- La **TEP-FDG corps entier** offre des possibilités uniques d'évaluer les voies glycolytiques et de **cartographier la signalisation inter-organes**.



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



MEDICAL UNIVERSITY
OF VIENNA

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

DOI: 10.7937/gkr0-xv29 | Data Citation Required | IMAGE COLLECTION

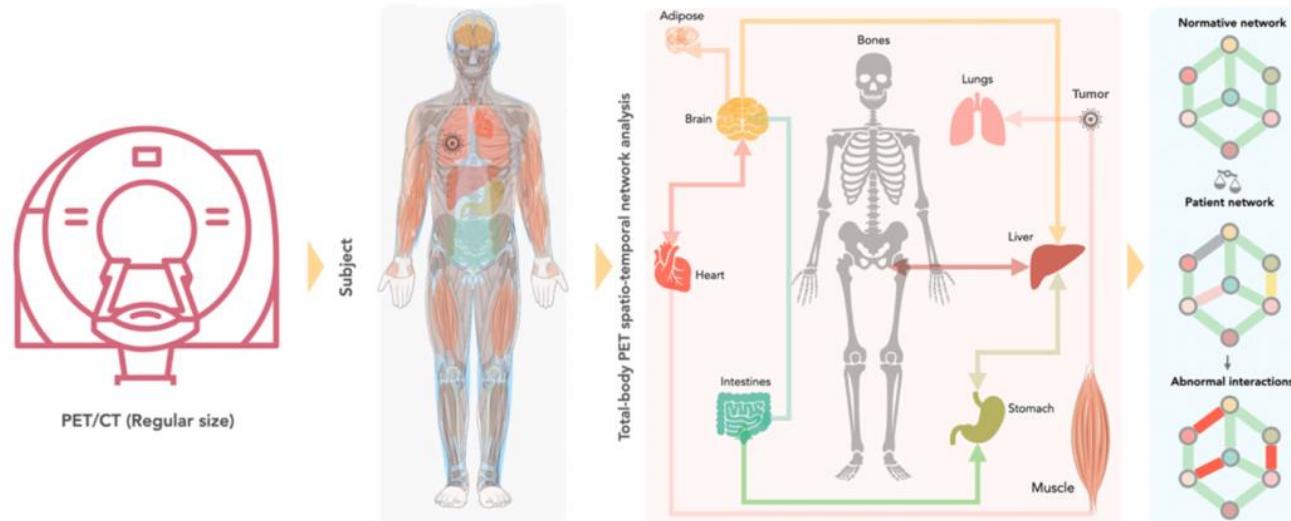
Location	Species	Subjects	Data Types	Cancer Types	Size	Supporting Data	Status	Updated
Lung, Lymph, and Skin	Human	900	CT, PT, SEG	Lymphoma, Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer	418.85GB	Clinical, Image Analyses, Software/Source Code	Limited, Complete	2022/06/02

Mon sujet

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

Objectifs :

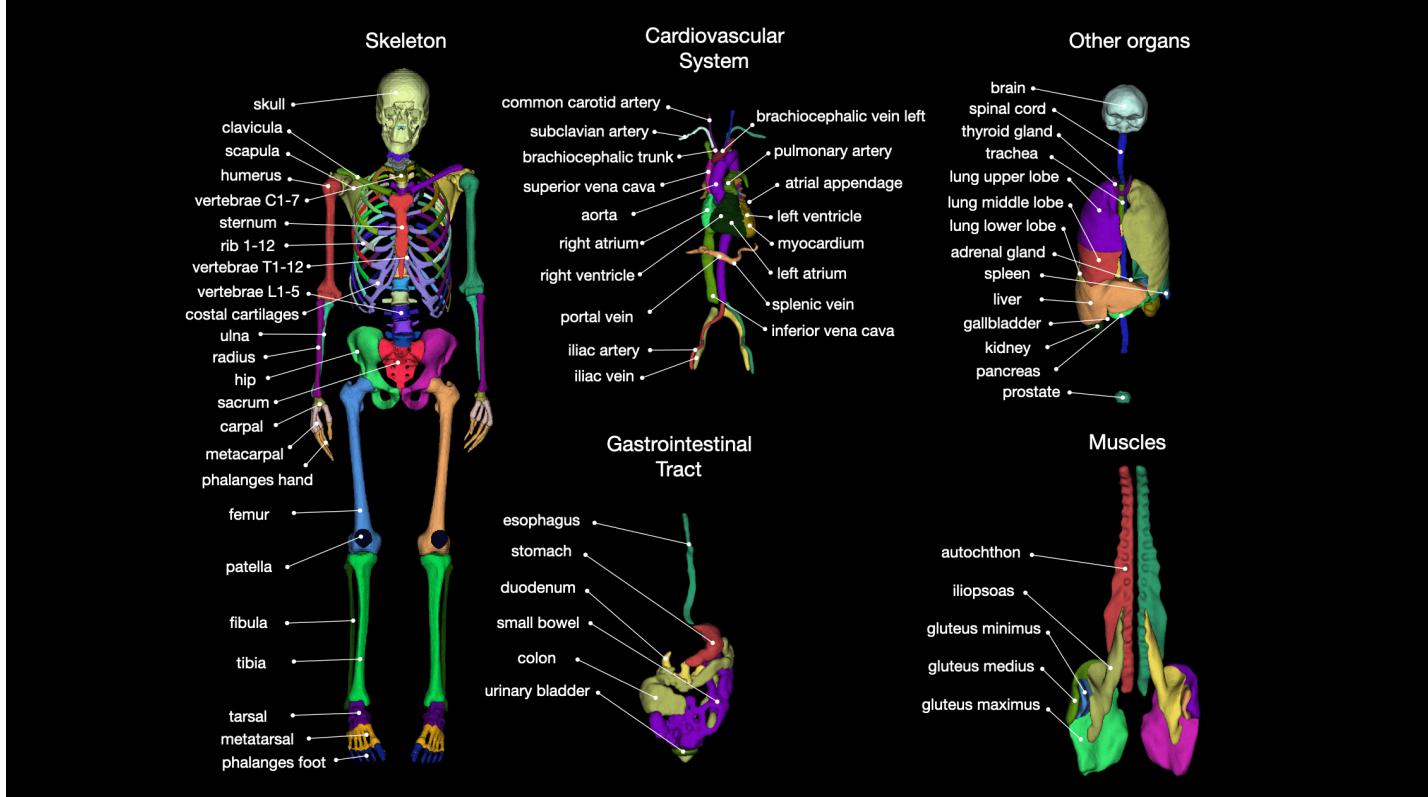
- Modéliser des réseaux métaboliques de patients à partir d'images TEP/TDM corps entier,
- Étudier les perturbations de ce réseau en présence de cancer,
- Déterminer la réponse au traitement ou le pronostic du patient.



Démarche scientifique

Approches :

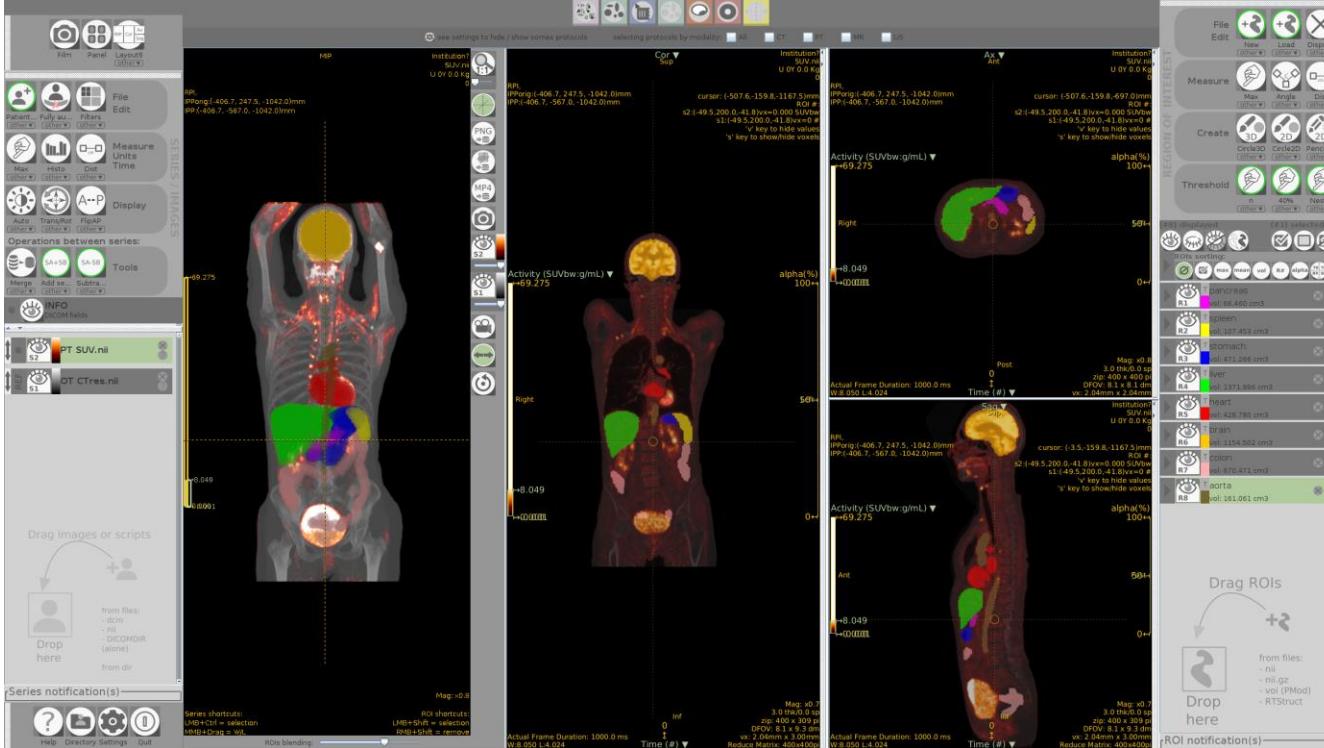
1. Segmentation automatique des TEP/TDM (LION et MOOSE/TotalSegmentator)



Démarche scientifique

Approches :

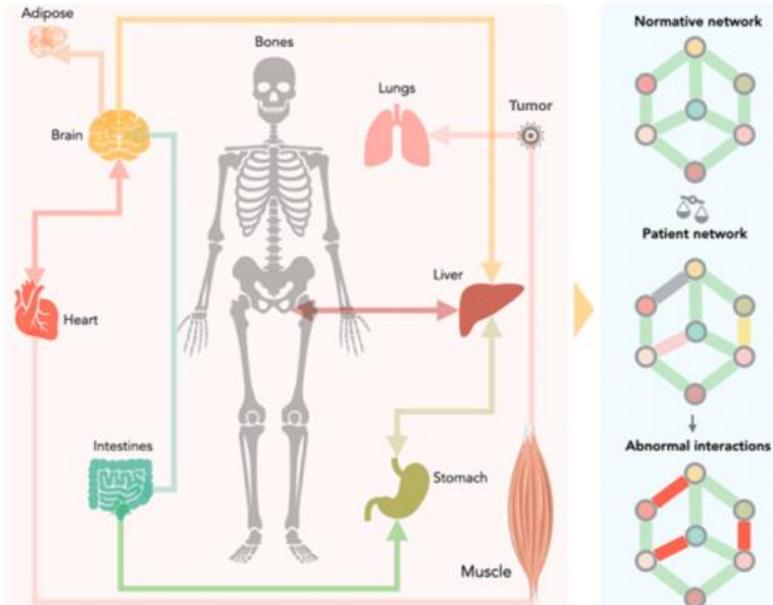
1. Segmentation automatique des TEP/TDM (MOOSE et TotalSegmentator)
2. Extraction radiomique des informations métaboliques associées à chaque région (LIFEx)



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 :
 - o **Inspiration des méthodes utilisées en neuroimagerie** (pour la caractérisation des réseaux fonctionnels cérébraux),
 - o **Analyses de groupe,**
 - o **Analyse de graphes,**
 - o **Réseaux de neurones** appliqués aux graphes,
 - o ...

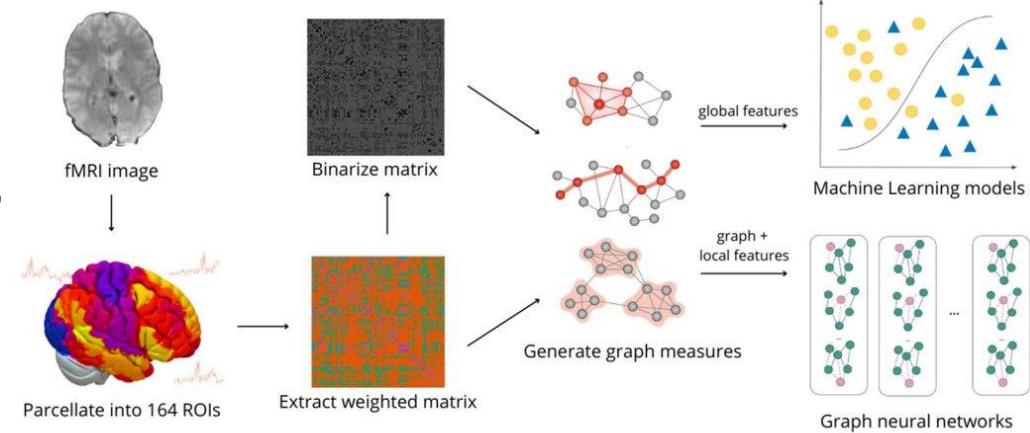


Fig. 1 Workflow of the current study

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>

Premiers résultats

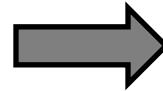
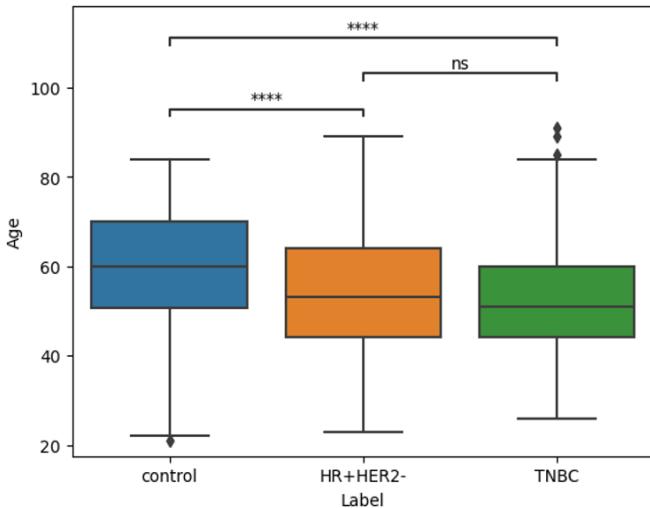
Etape 0 : Prétraitement des données

Premiers résultats

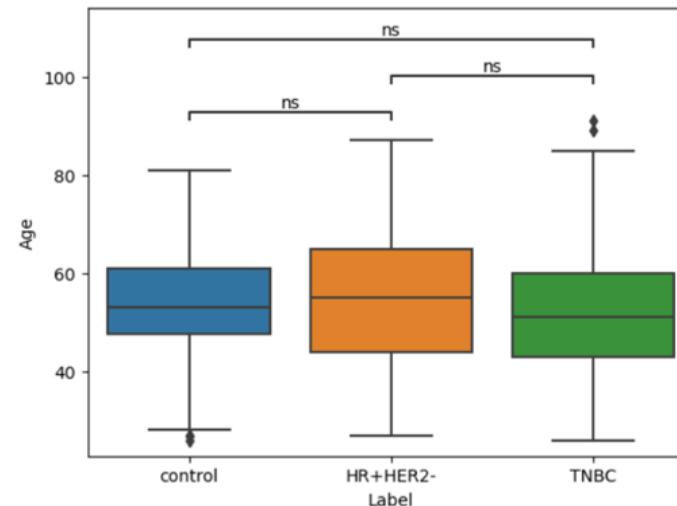
Etape 0 : Prétraitement des données

- 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

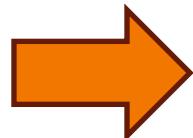
- Exploration des données
- Construction base de données

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

Premiers résultats

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_mediuss
- 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_mediuss
- SULmean_Gluteus_minimus
- SULmean_Iliopsoas

Premiers résultats

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

Premiers résultats

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 :

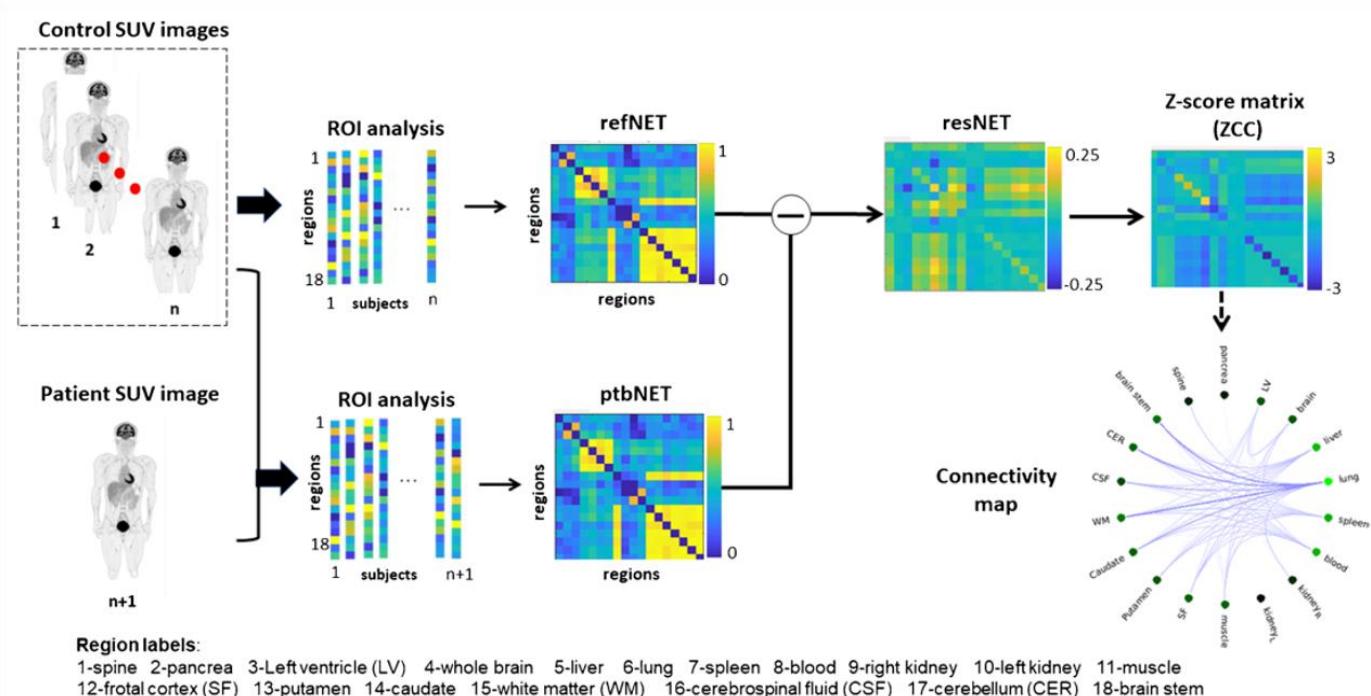


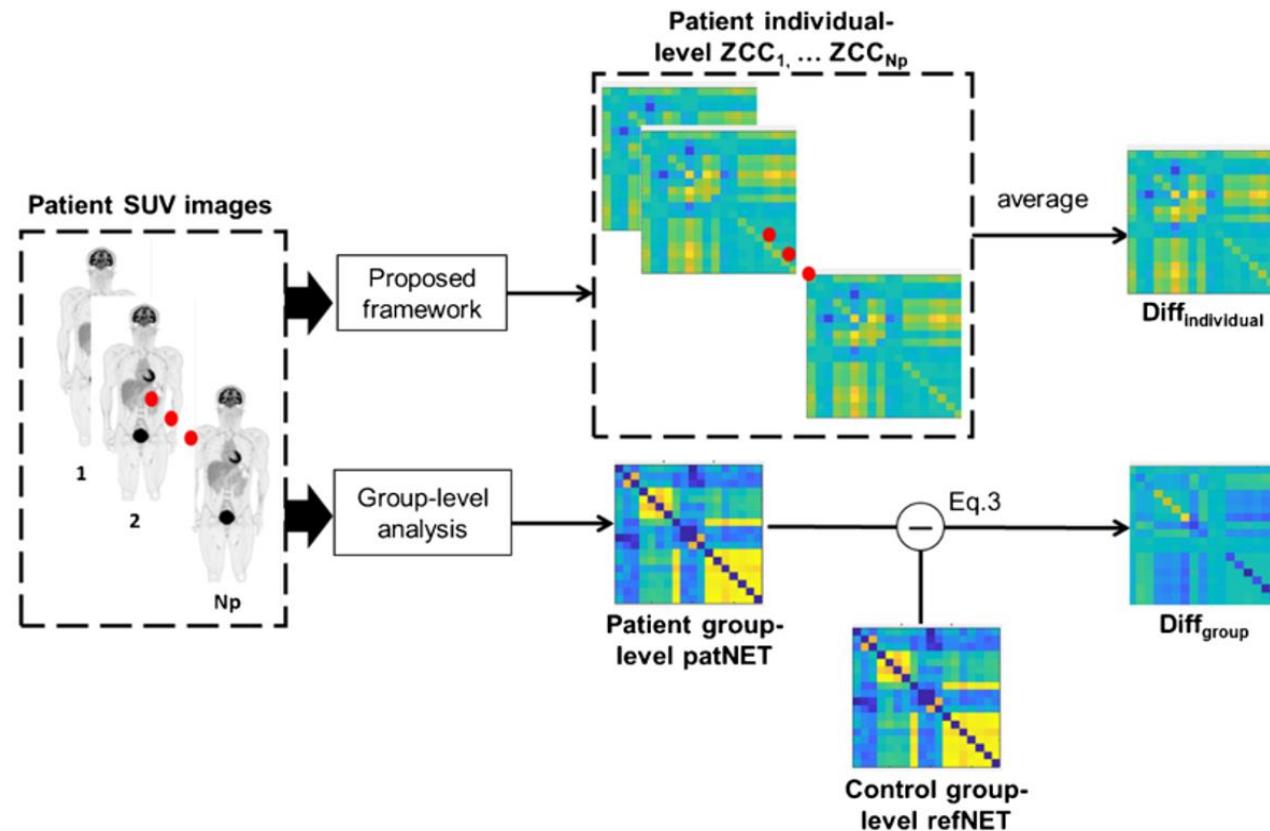
Fig. 2 The proposed framework for obtaining the individual metabolic network from a patient scan. Reference network refNET is first constructed across all N controls, with each edge being the Pearson correlation coefficient between uptake values for each regional pair. Then, a new perturbed network ptbNET is constructed similarly by

adding the patient to controls. The Z-score of the difference between the ptbNET and refNET can therefore be calculated as described by Eq. 1. The connectivity map can be plotted from the Z-score map for visualization

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

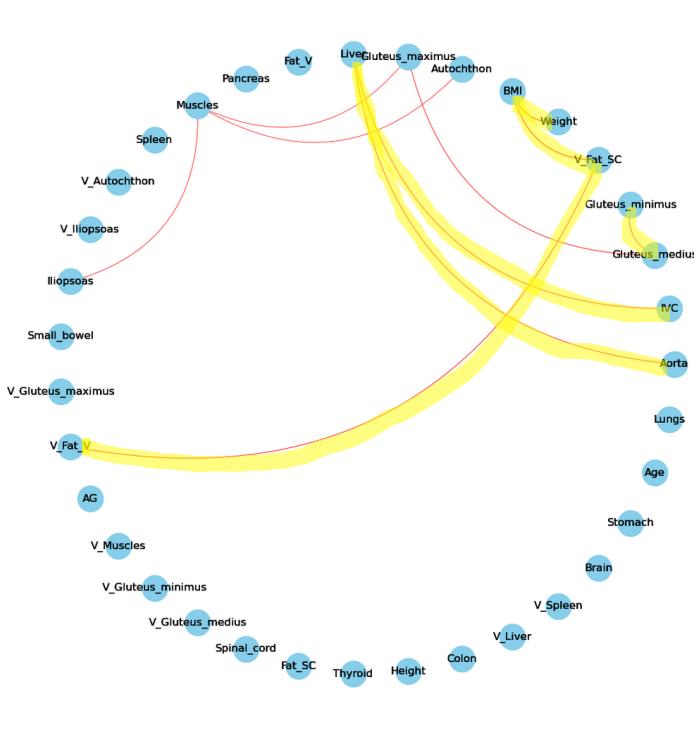


Premiers résultats

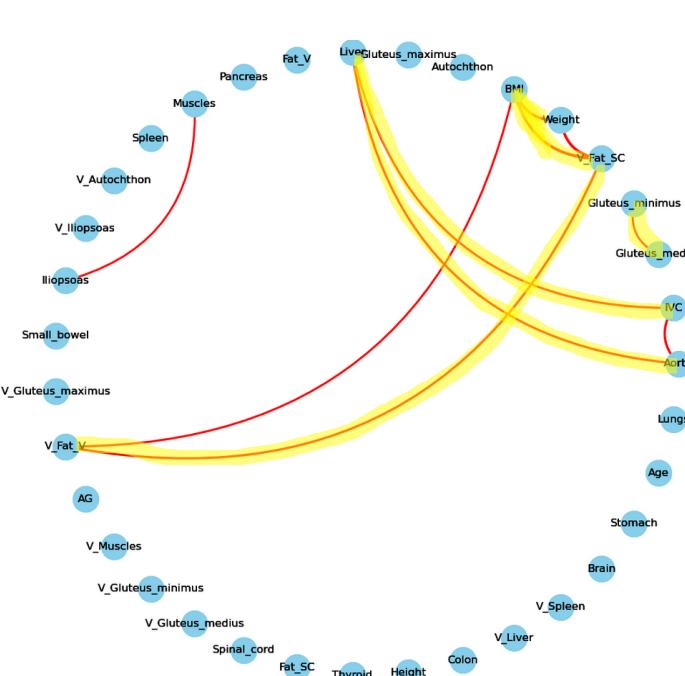
Corrélation négative
Corrélation positive

2. Trouver les liens les plus forts chez les sujets sains :

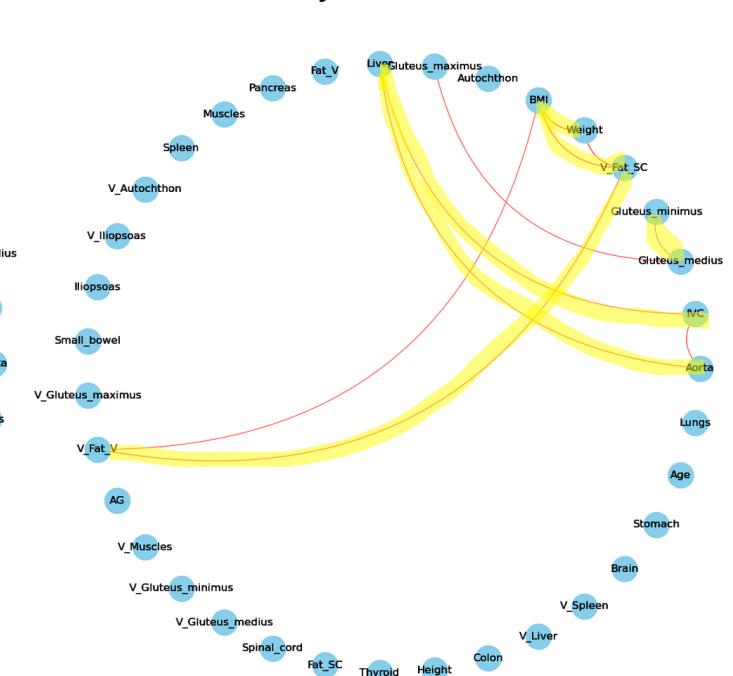
MIIC :



Article :



By hand :



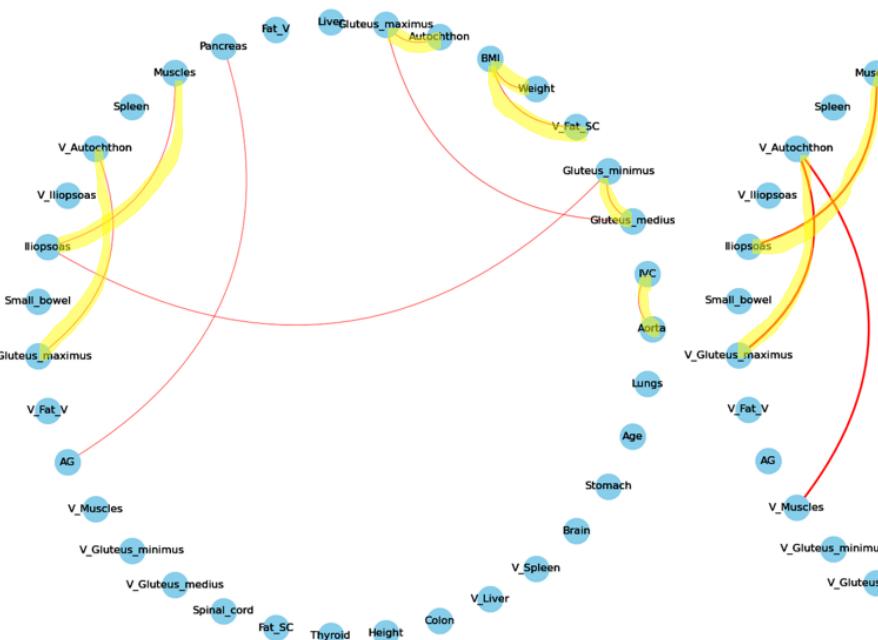
Seuil = 10 liens les plus forts

Premiers résultats

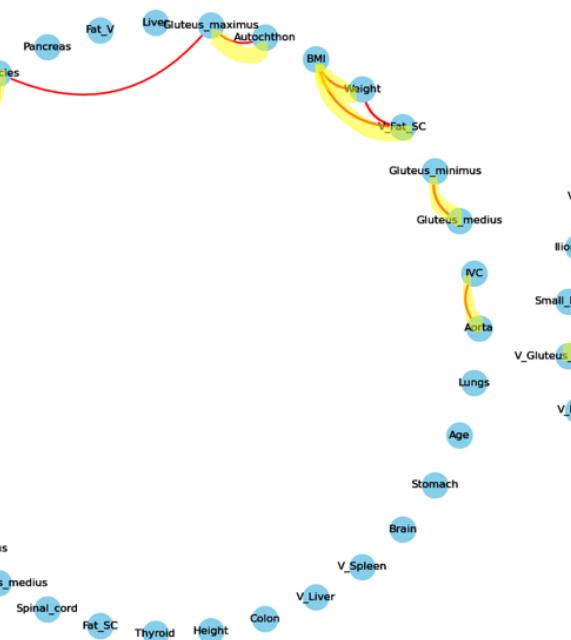
- Corrélation négative
- Corrélation positive

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

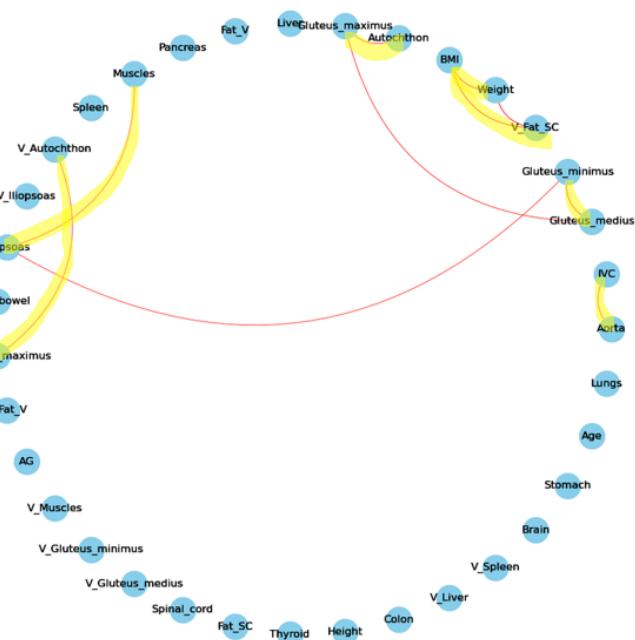
MIIC :



Article :



By hand :



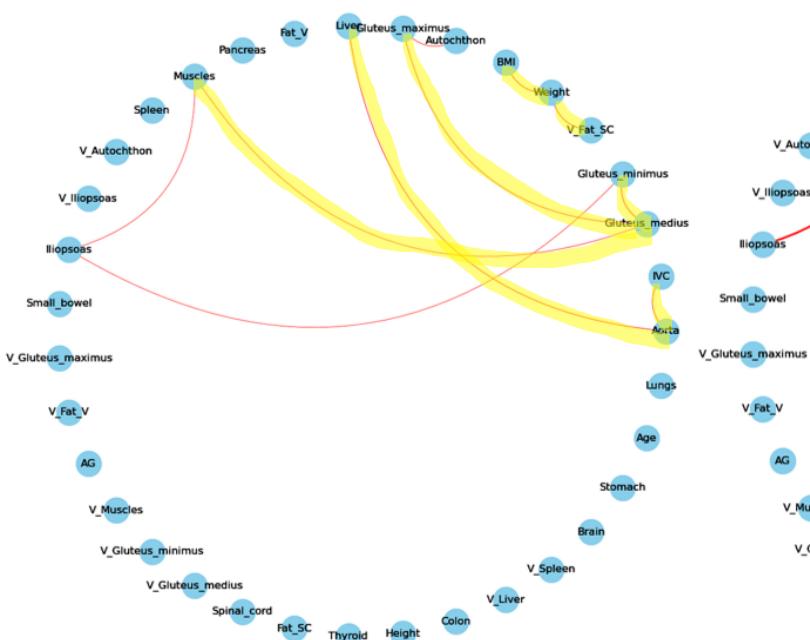
Seuil = 10 liens les plus forts

Premiers résultats

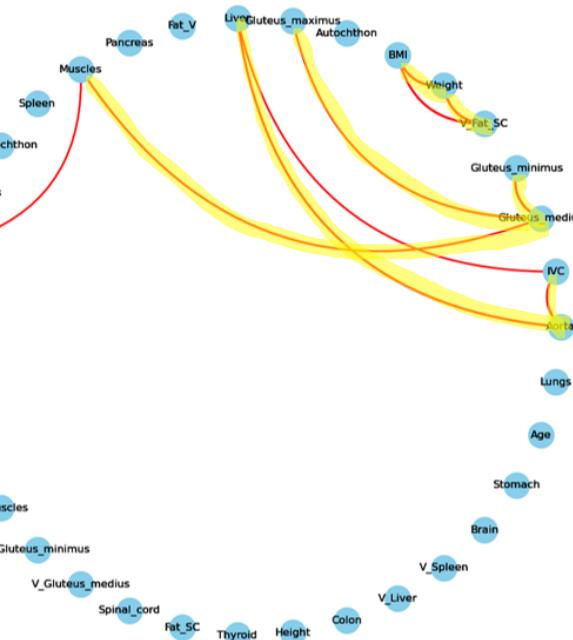
- ↗ Corrélation négative
- ↘ Corrélation positive

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

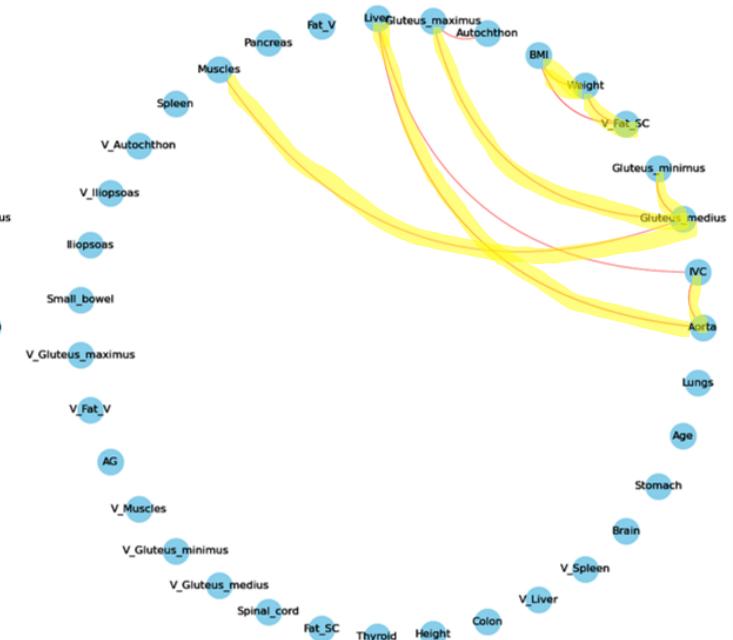
MIIC :



Article :



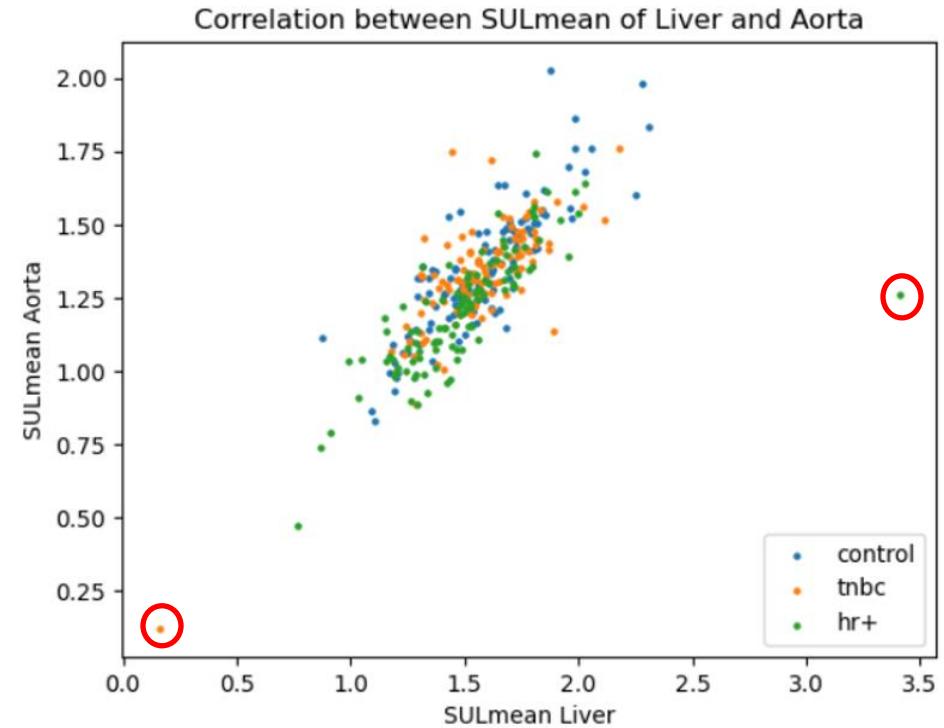
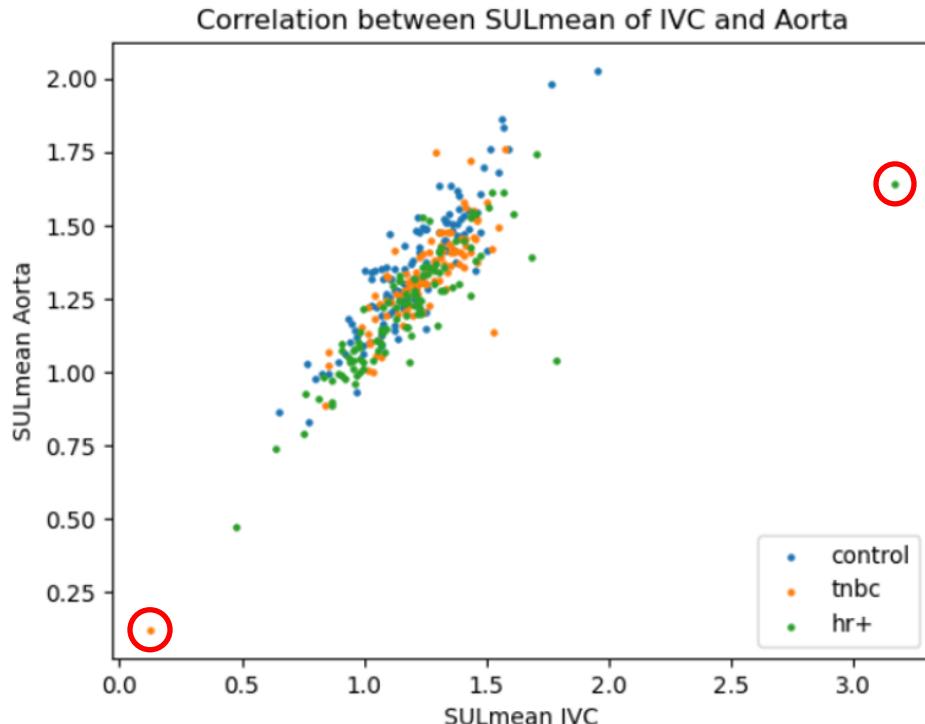
By hand :



Seuil = 10 liens les plus forts

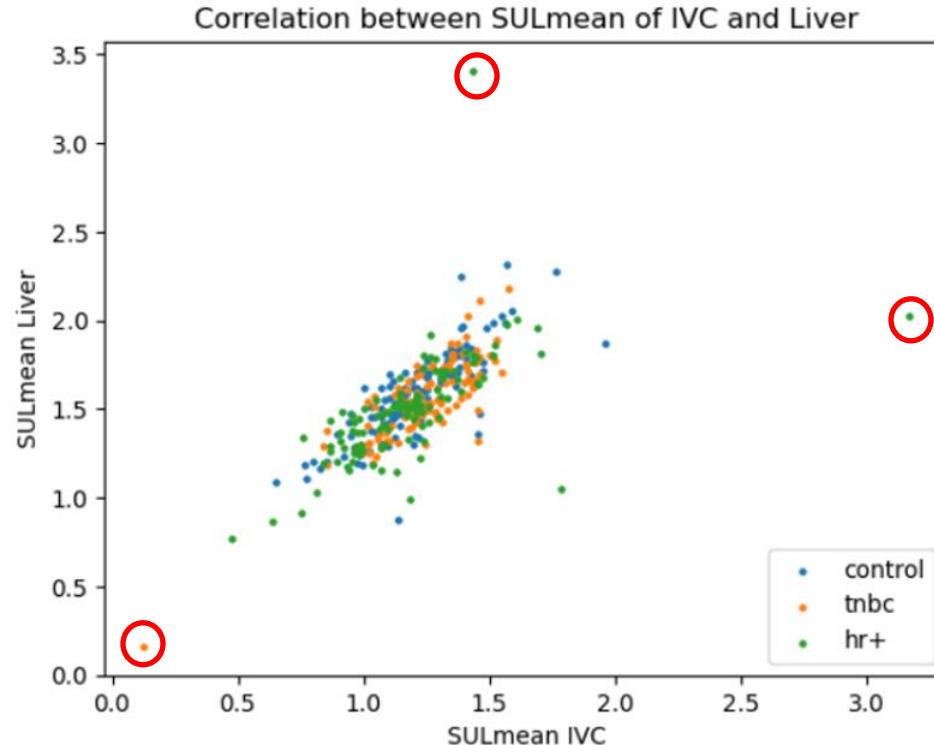
Premiers résultats

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

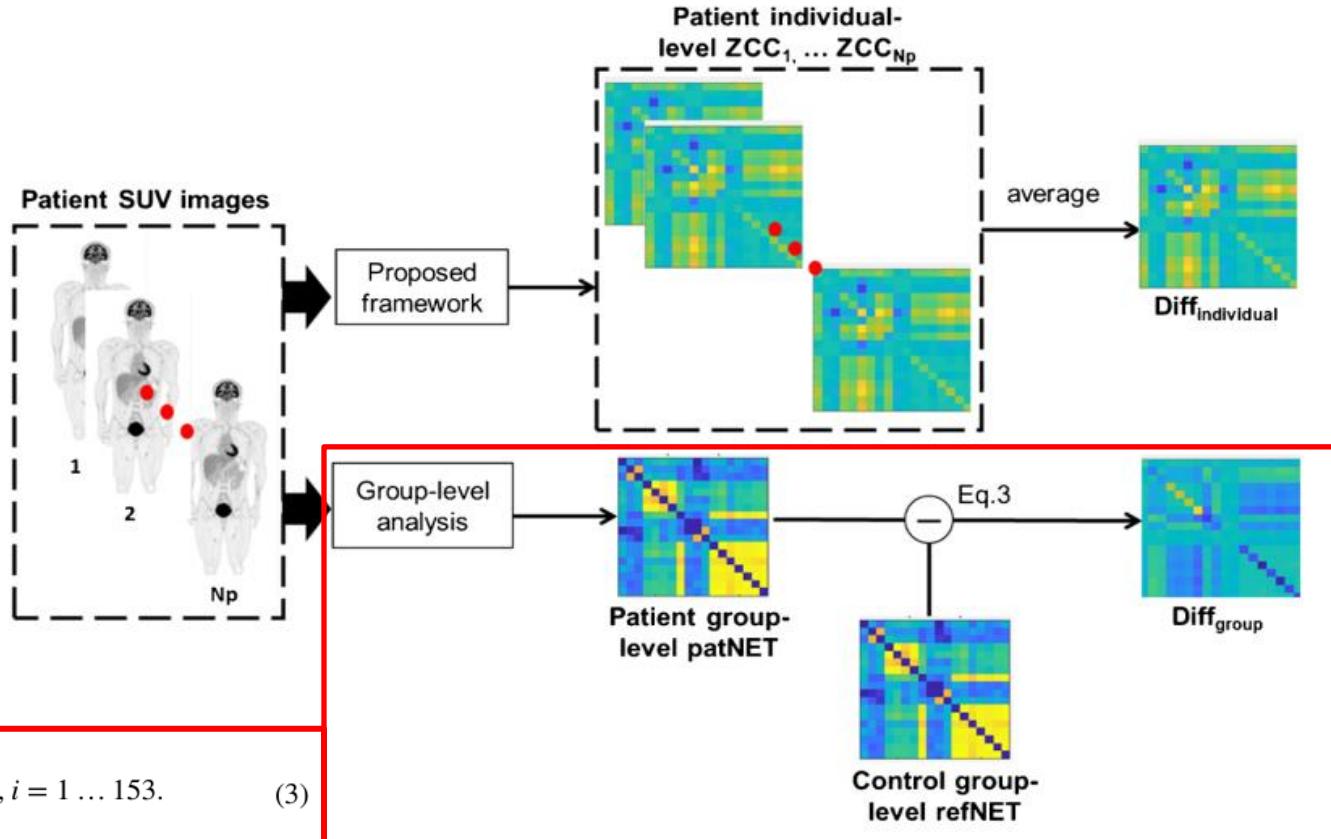
2. Trouver **les liens les plus forts** chez les contrôles pour construire un réseau moyen "normal" :
 - Comparer avec la force de ces liens chez les malades.



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

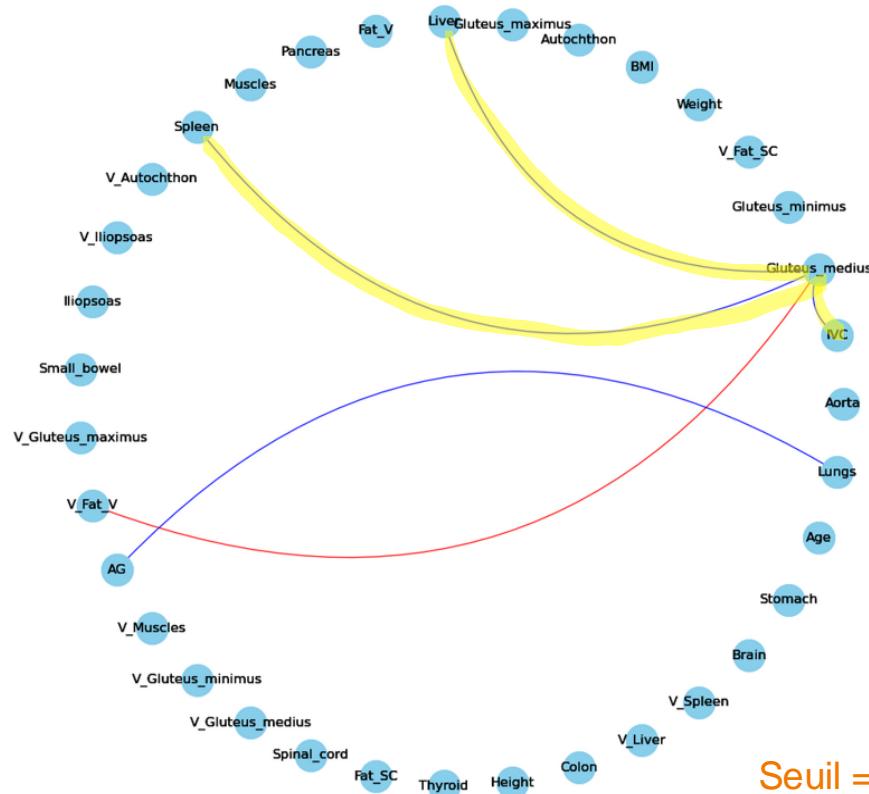


Premiers résultats

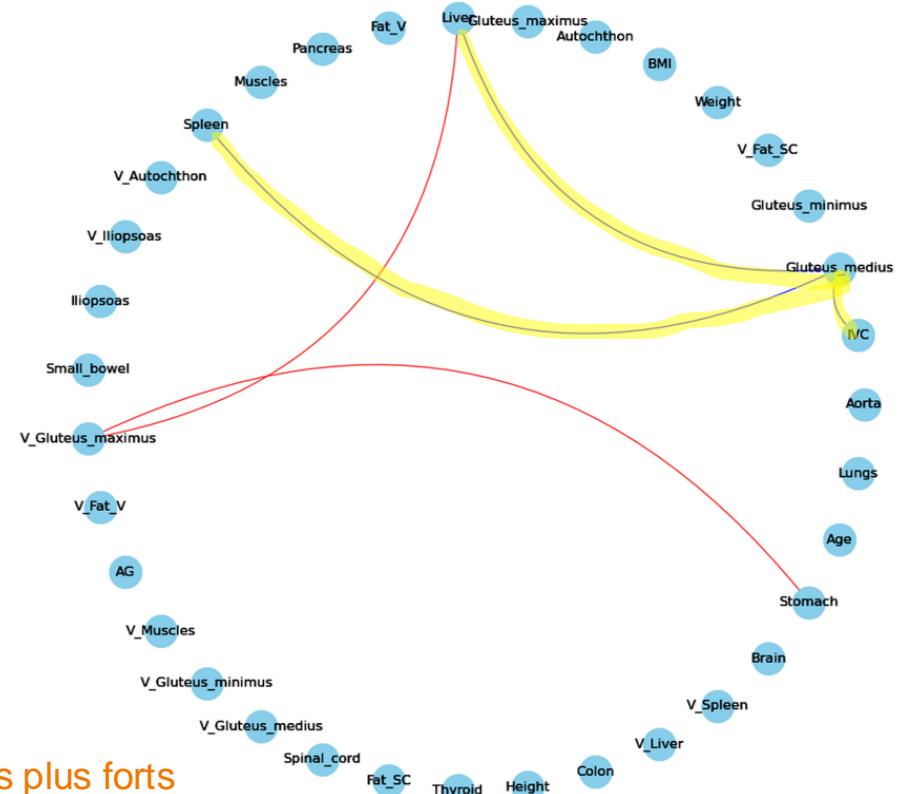
Différence de corrélation négative
Différence de corrélation positive

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

Control - TNBC :



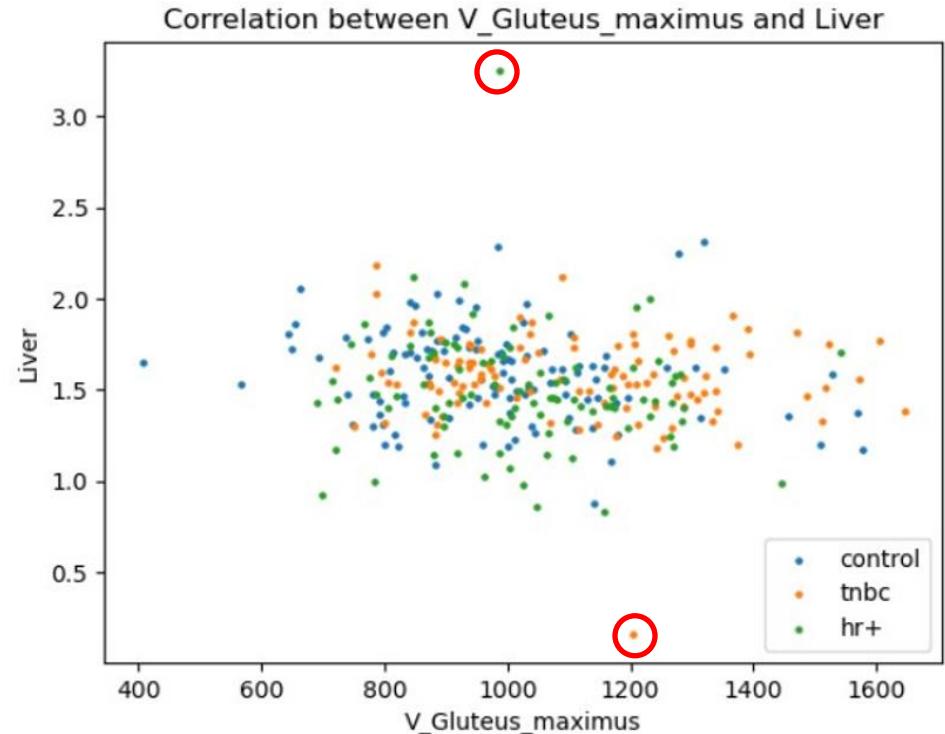
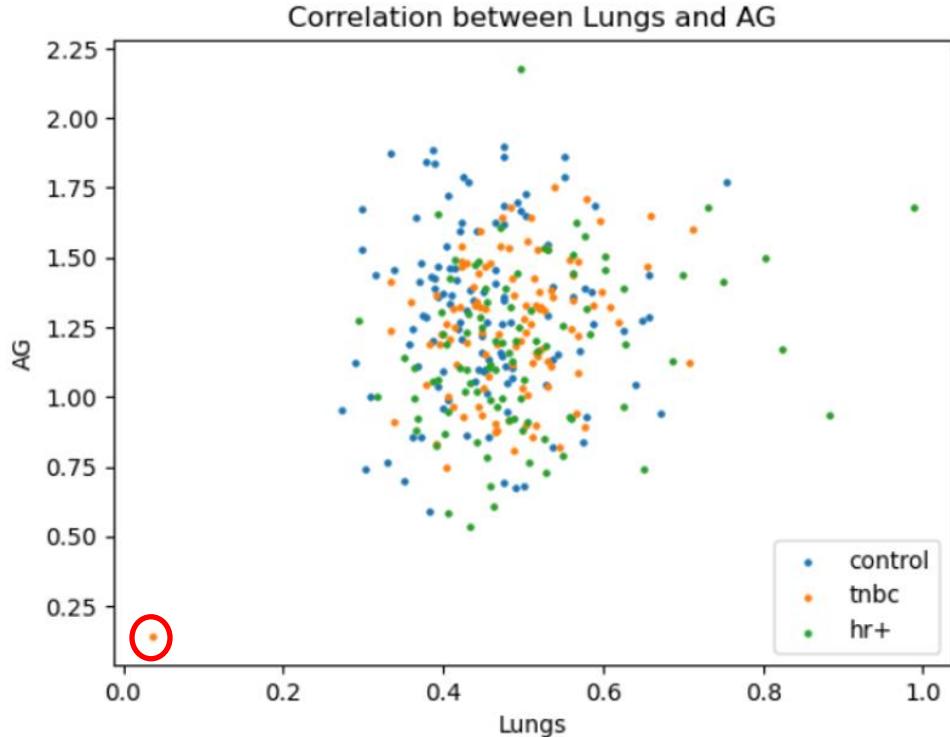
Control - HR+HER2- :



Seuil = 5 liens les plus forts

Premiers résultats

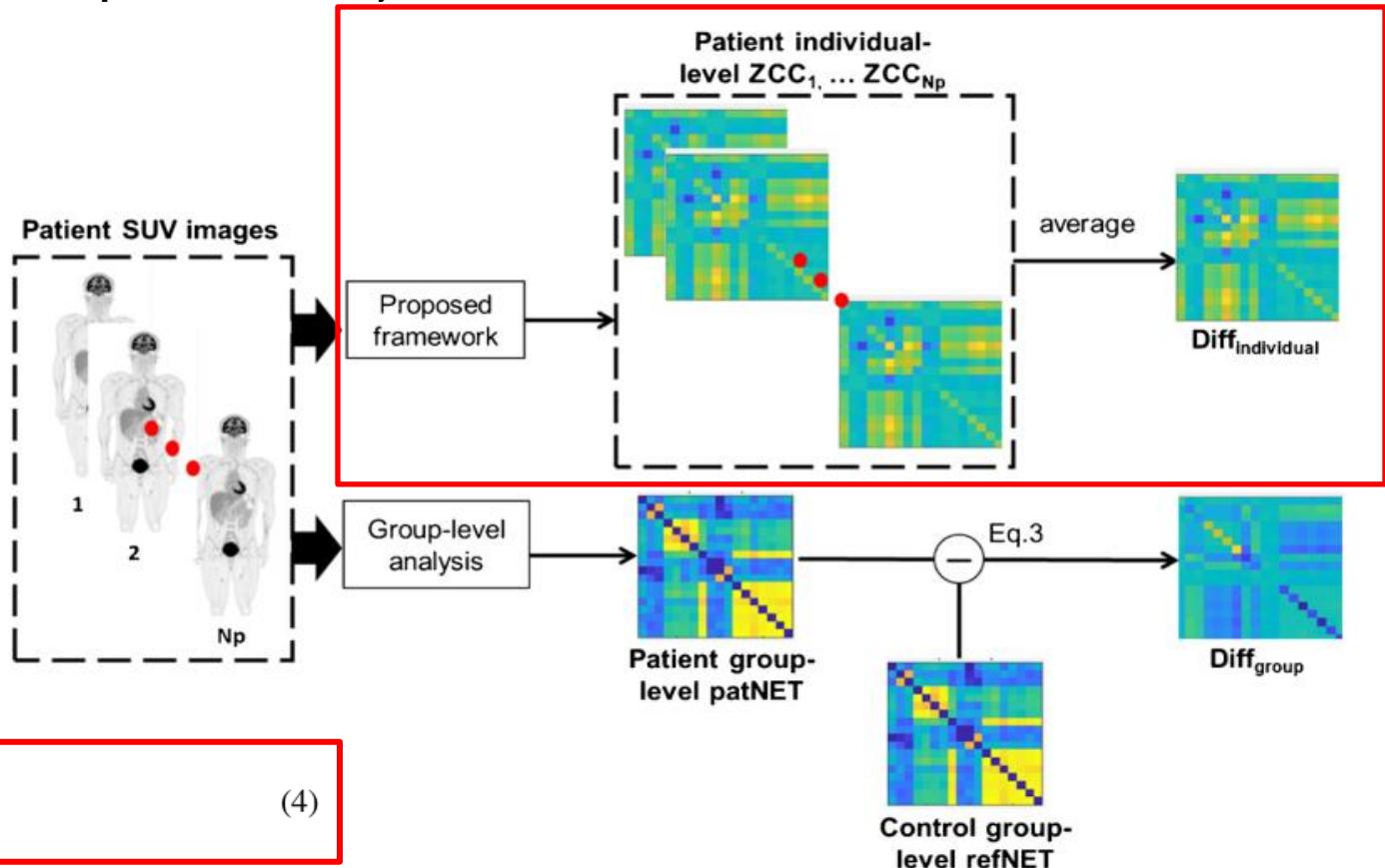
4. Quel est le **type de lien** (ex : linéaire) ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?



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

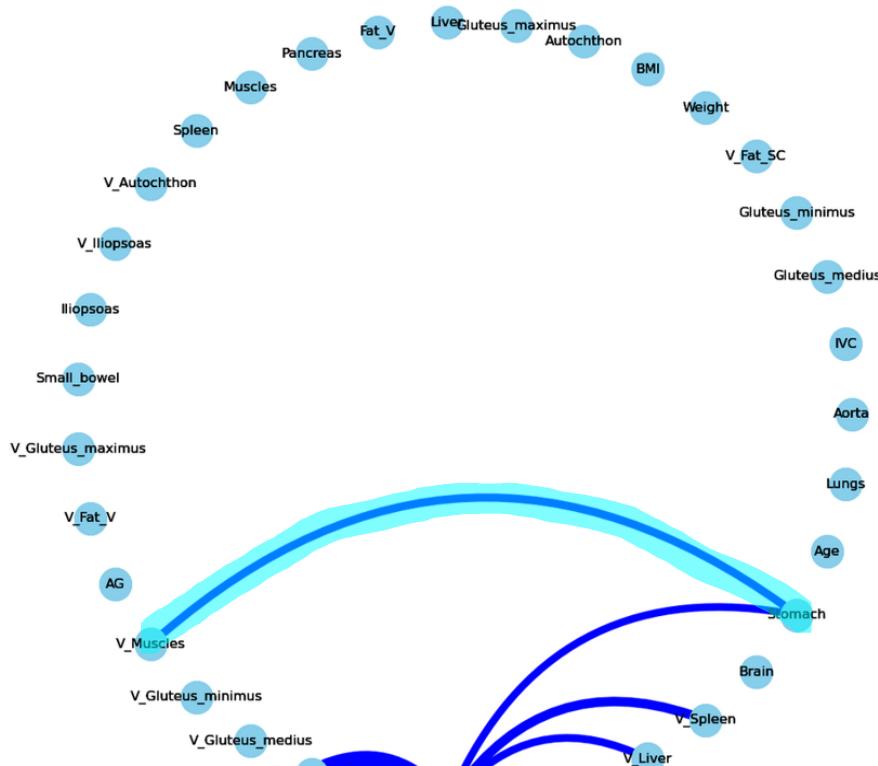


Premiers résultats

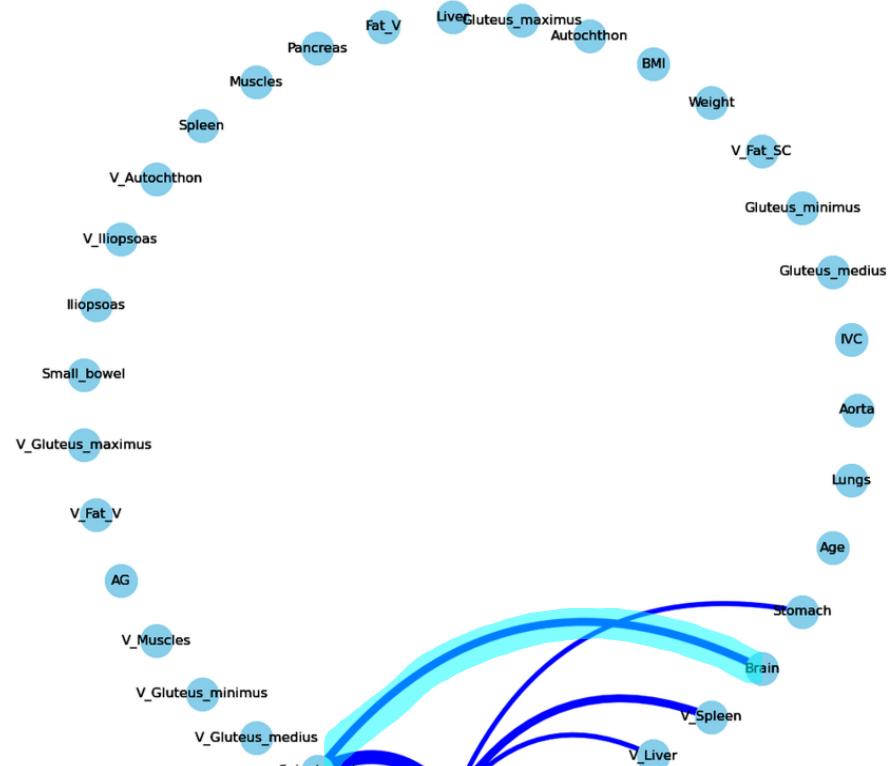
Différence de corrélation négative
Différence de corrélation positive

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

Control - TNBC :



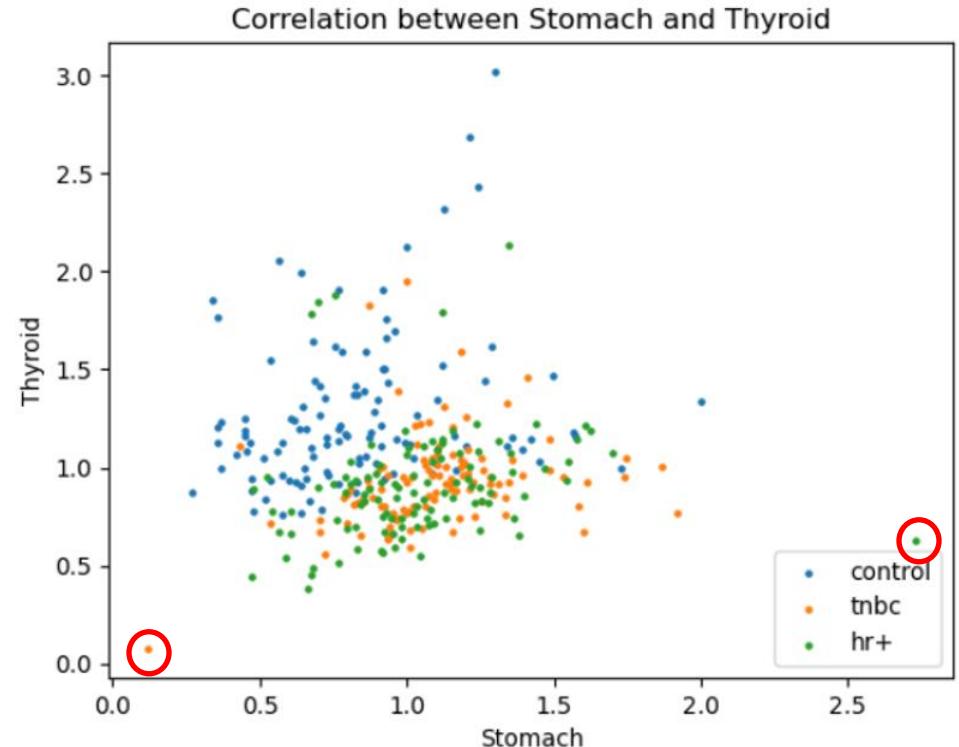
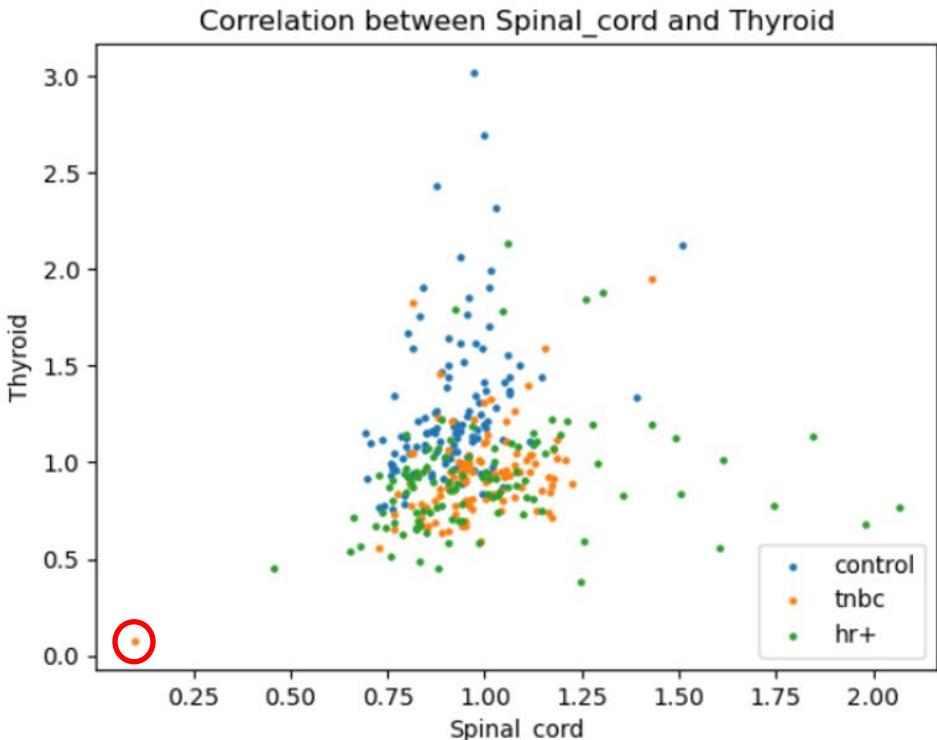
Control - HR+HER2- :



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 ?

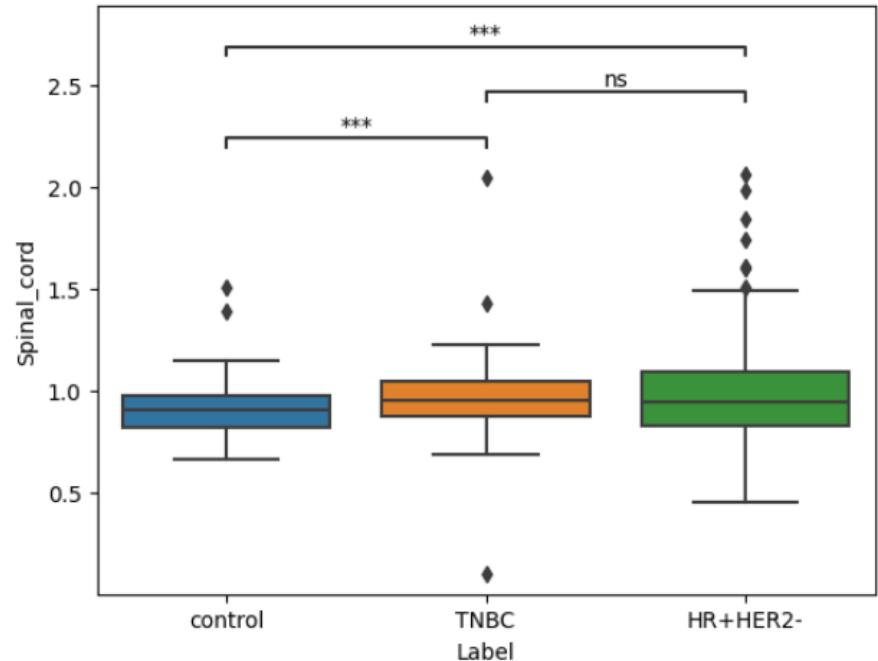
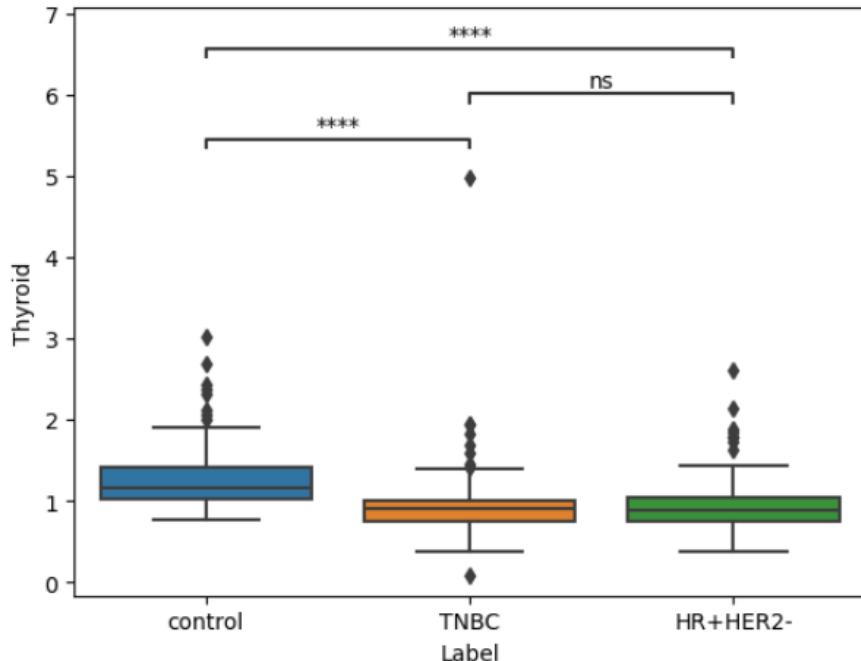


Premiers résultats

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

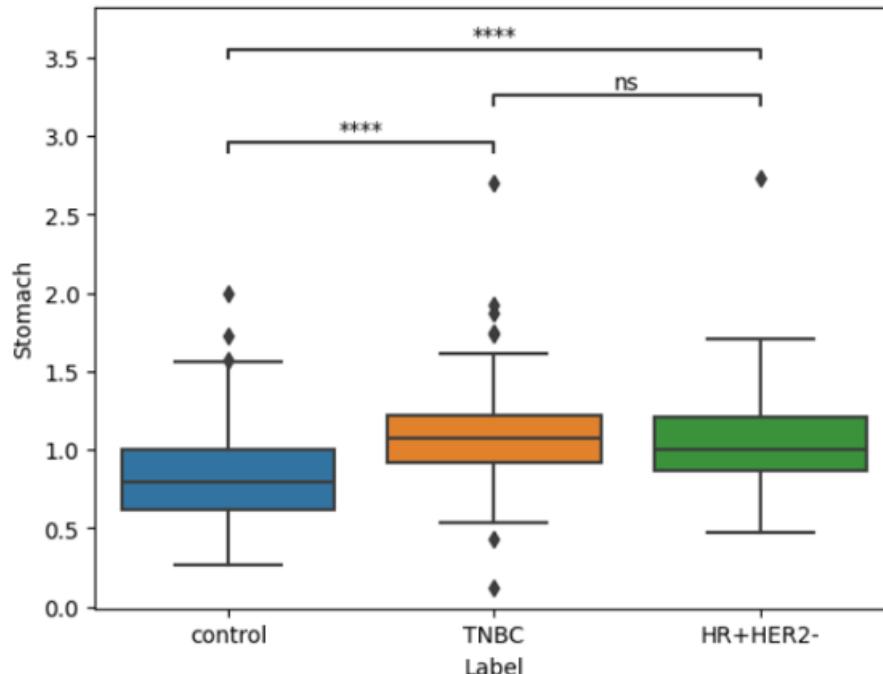
control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:1.015e-04 U_stat=7.445e+03
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:8.877e-01 U_stat=1.292e+04
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:8.834e-04 U_stat=7.994e+03



Premiers résultats

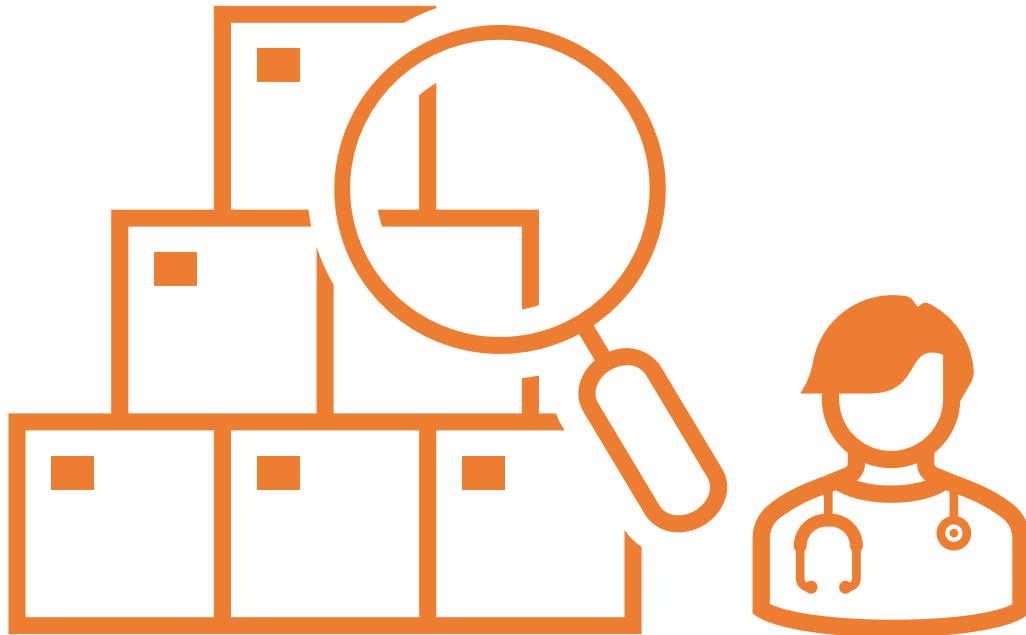
4. Quel est le **type de lien** (ex : linéaire) ?
5. Le **type de lien change-t-il** entre les sujets sains et les sujets malades ?

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 :



Perspectives

Premières conclusions :

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

Perspectives

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.

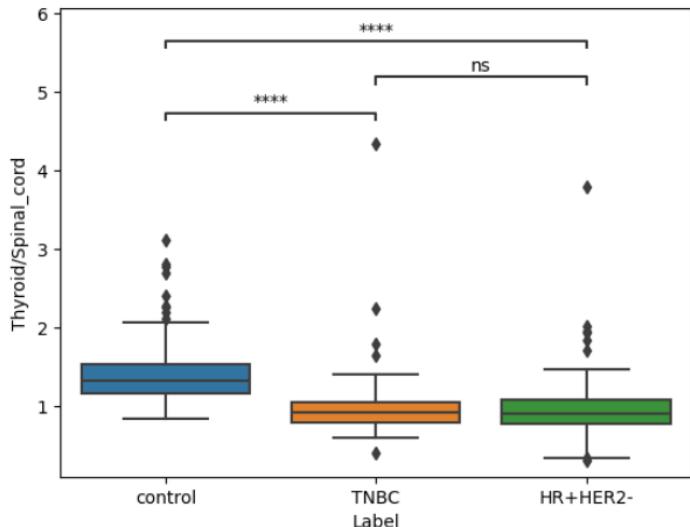
Questions ?



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_val:1.441e-29 U_stat=1.805e+04
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:8.943e-01 U_stat=1.315e+04
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:1.243e-27 U_stat=1.807e+04



control vs. TNBC: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:8.378e-30 U_stat=1.859e+04
TNBC vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:2.946e-01 U_stat=1.255e+04
control vs. HR+HER2-: Mann-Whitney-Wilcoxon test two-sided, P_val:1.301e-26 U_stat=1.792e+04

