



NODULES PULMONAIRES ET RADIOMIQUE : PEUT-ON PRÉDIRE LE CANCER?

MANUEL GAUDREAU POUDRETTE, R4

DRE MARIE-MICHÈLE THÉRIAULT

INTRODUCTION

- Dans le contexte de l'émergence de la médecine de précision, voire de la médecine personnalisée (notamment sur le plan génomique), le radiomique émerge en tant qu'outil translationnel de recherche permettant l'extraction et la combinaison d'informations multiparamétriques provenant des données cliniques, radiologiques et génétiques du patient.

INTRODUCTION (SUITE)

Étude récente publiée en Mars 2019 par une équipe d'Amsterdam :

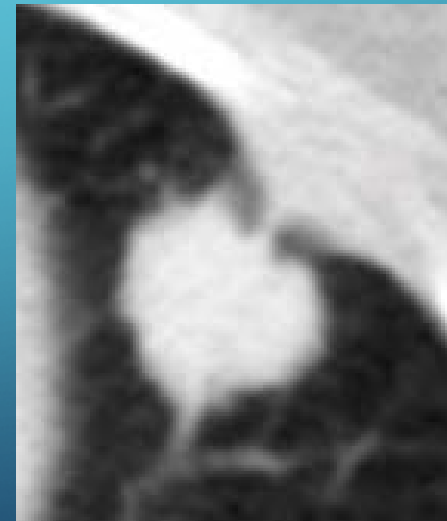
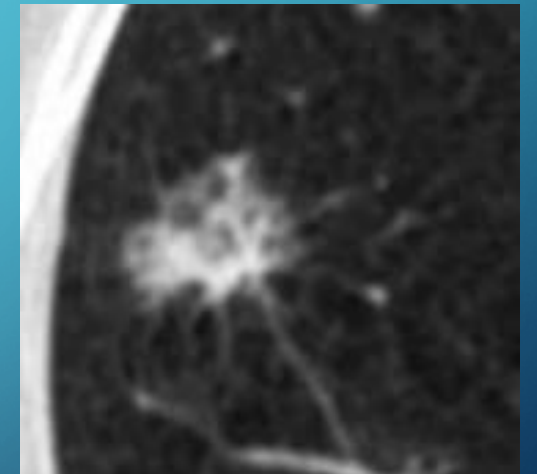
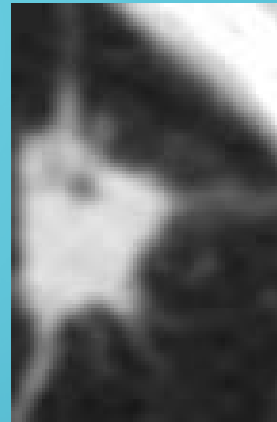
- Rebesch et Al (2019). Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Annals of Oncology*
- Résumé : caractérisation pré-traitement de 1055 lésions de cancer pulmonaire non à petites cellules et de mélanome avancé chez 203 patients avec un outil d'IA afin de développer un biomarqueur permettant de prédire la réponse à l'immunothérapie
- Résultats :
 - Prédicabilité statistiquement significative pour le NSCLC : (0.83 AUC, $P < 0.001$)
 - Limite statistiquement significatif pour le mélanome : (0.64 AUC, $P = 0.05$).

INTRODUCTION (SUITE)

- Donc, s'il est possible de prédire la réponse au traitement, et donc dans une certaine mesure le pronostic d'un cancer, peut-on littéralement prédire le risque de développer un cancer?
- **Plus spécifiquement, dans le cadre de mon projet de recherche : peut-on prédire le potentiel de malignité d'un nodule pulmonaire à l'aide d'une analyse par IA des données extraites par différents marqueurs de radiomique?**

PLAN

- Résumé du projet
- Fonctionnement du radiomique
 - 4 niveaux de complexité des caractéristiques
 - Choix des caractéristiques
 - Traitement de la base de données
 - Construction d'un modèle
 - Développement de biomarqueurs



PROJET RADIOMICS ET NODULES PULMONAIRES : ÉTAT DES LIEUX

- **Objectif** : développer des biomarqueurs radiologiques, à l'aide de marqueurs radiomiques, permettant de calculer le potentiel de malignité de nodules pulmonaires sur CT
- **Base de données** : environ 23 000 scans thoraciques et 12 500 patients
- **Critère d'inclusion** : présence d'un ou de plusieurs nodules pulmonaires
- **Critères d'exclusion** : nodules métastatique d'un primaire extra-pulmonaire, infectieux ou indéterminé (absence d'investigation ou de suivi)

PROJET RADIOMIQUE ET NODULES PULMONAIRES : ÉTAT DES LIEUX

- Multiples embûches administratives, médico-légales, informatiques et logistiques cette année... essentiellement résolues depuis 1 mois
- 3 volets de développement simultanés
 - Préparation de la base de données et annotation des images (aidé par 8 étudiants en médecine)
 - Développement continu de la plateforme informatiques d'analyse, de segmentation et d'extraction
 - Choix des caractéristiques de radiomique et des techniques d'IA à utiliser
- **Publication prévue pour mars 2019**

FONCTIONNEMENT DU RADIOMIQUE

4 niveaux de complexité des marqueurs quantitatifs:

1- Caractéristiques morphologiques

- Forme et propriété géométriques de la région d'intérêt
- Ex : volume, diamètre maximal selon différents plans, surface maximale, sphéricité, rapport surface-volume (par exemple : varie selon nodule rond vs spiculé)

2- Caractéristiques statistiques de 1er ordre

- Distribution des valeurs des voxels sans lien avec leur relation spatiale
- Ex : entropie, uniformité, asymétrie, moyenne/médiane/maximum/minimum

FONCTIONNEMENT DU RADIOMICS (SUITE)

3- Caractéristiques statistiques de 2e ordre

- Analyse statistique de l'interrelation entre les voxels voisins
- Exprime les différentes textures de l'image ; hétérogénéité tissulaire intralésionnelle

4- Caractéristiques statistiques de haut degré

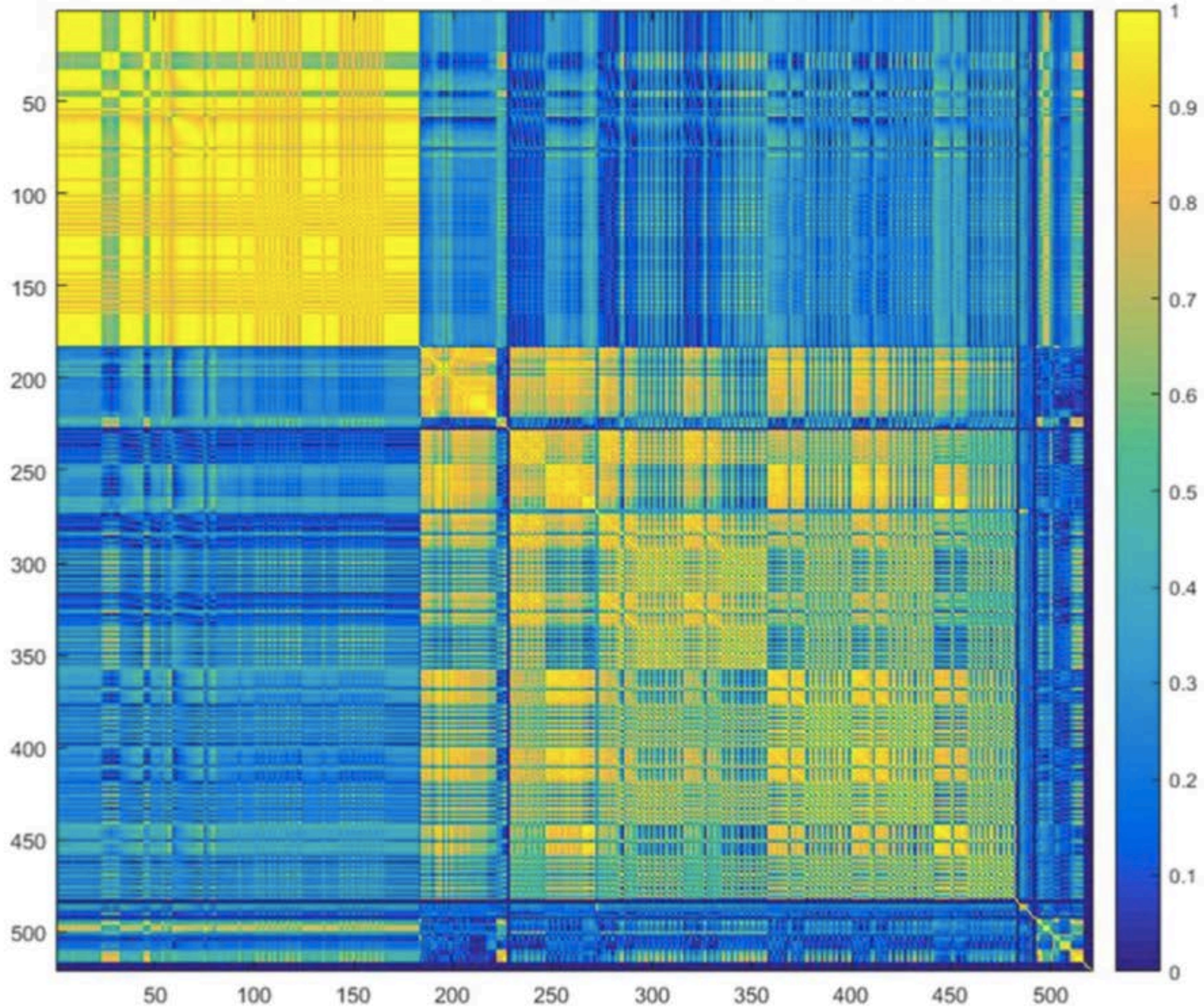
- Suite à l'application de différents filtres et transformations mathématiques
- Permet l'extraction de patrons de répétition morphologique au sein d'une image ou la suppression du bruit (ex : multiples micronodules, identifications de zones de distorsion architecturale, etc.)
- Ex : analyses fractales ou transformations de Laplace, permettent l'extractions de patrons texturaux plus complexes

COMMENT CHOISIR LES BONS MARQUEURS ?

- Modèles paramétrables par les utilisateurs : grande variété de combinaisons possibles ; un choix forcément arbitraire ?
- 3 méthodes préconisées dans la littérature :
 - **Pré-analyse statistique** sur des échantillons de la base de données afin d'identifier les variables les plus reproductibles
 - **Sélection à priori** de certaines caractéristiques dont l'expression mathématique semble corrélée avec les propriétés biologiques tissulaires (souvent des caractéristiques facile à reconnaître visuellement : biais de sélection)
 - **Sélection par IA**: multiples itérations sur la base de données afin d'identifier les marqueurs les plus reproductibles

CONSTRUCTION D'UN MODÈLE PRÉDICTIF

- À ce stade : extraction d'une multitude de caractéristiques, certes reproductibles, mais redondantes
- Nécessité de réduire la dimensionnalité du modèle (regrouper les paramètres hautement corrélés entre eux)
 - Technique d'analyse graphique de sous-groupes (*radiomic feature clustering*)
 - Plusieurs autres techniques plus évoluées basée sur l'IA maintenant en développement



Numbers in X axis and Y axis indicate features. Color scale on the left side indicate degree of correlation (higher from 0 to 1, and from blue to yellow).

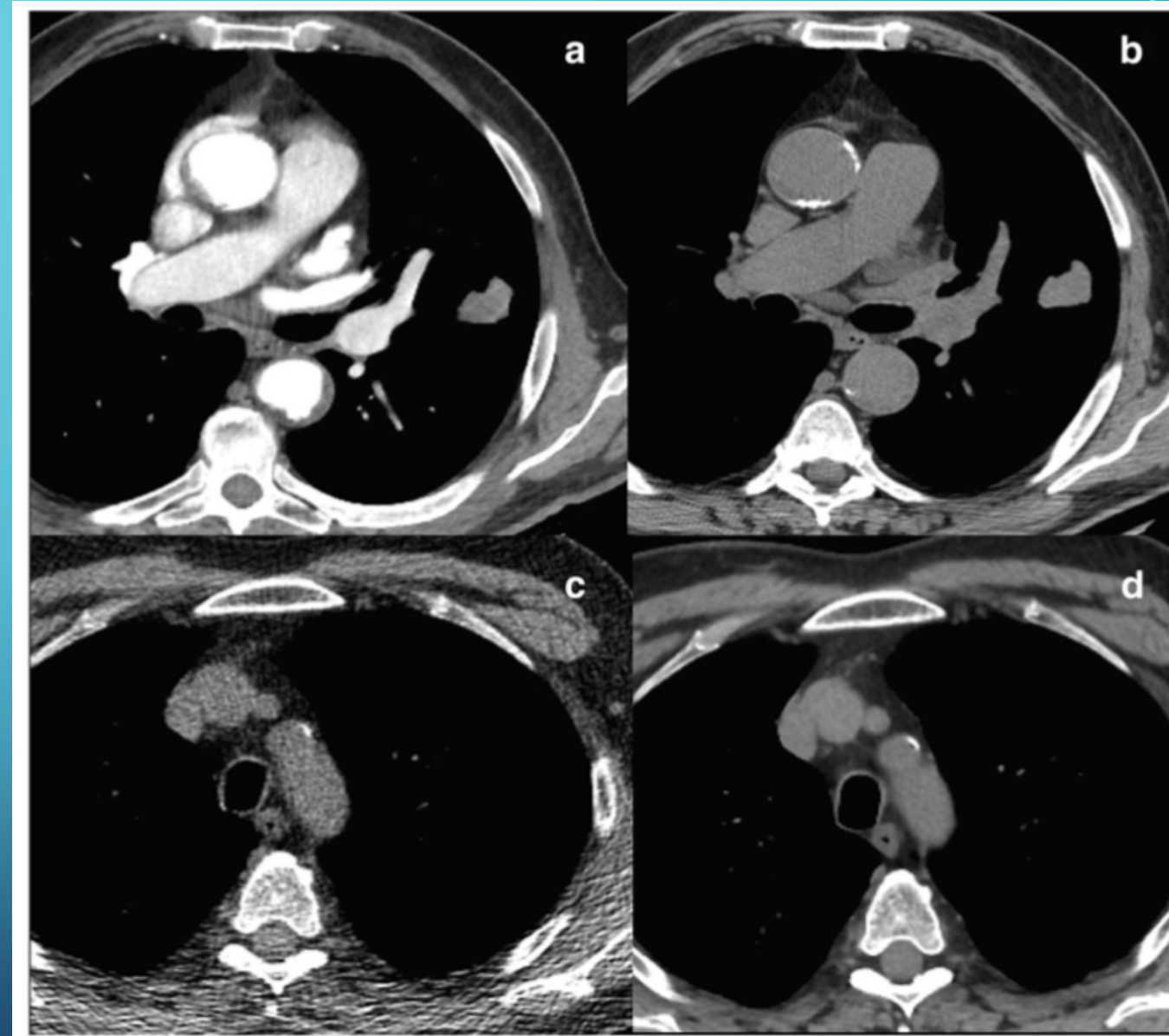


TRAITEMENT DE LA BASE DE DONNÉES

- Tâche fastidieuse... (raison pour laquelle j'ai recruté 8 étudiants!)
- 2 principaux volets
 - **Uniformisation** de la base de donnée
 - Prospectivement (idéalement) ou calibrage mathématique/statistique rétrospectif
 - Inclut le calibrage d'acquisition et de reconstruction des images
 - **Annotation/segmentation** des images
 - Segmentation manuelle ou semi-automatique des régions d'intérêt

AJUSTEMENT DES PARAMÈTRES D'ACQUISITION

- De petites variations dans les paramètres d'acquisition peuvent faire varier considérablement certains marqueurs radiomiques, notamment ceux de 1^{er} ordre (hétérogénéité) et de 2^e ordre (texture), pouvant conduire à des résultats erronés (réflétant les paramètres d'acquisition et non les caractéristiques tissulaires)
- Donc, si impossible à contrôler prospectivement, nécessité de sélectionner des marqueurs stables, i.e. de haut degré ou les caractéristiques morphologiques et d'utiliser divers filtres mathématiques (au risque de perdre un peu d'information mais en augmentant la spécificité)



ANNOTATION / SEGMENTATION

- La segmentation manuelle par des experts demeure considérée comme l'étalon de mesure des algorithmes, malgré les variabilités interobservateurs
- Différentes méthodes d'annotation semi-automatiques, mais impliquant toute la participation plus ou moins constante de l'opérateur
 - Méthode de la région croissante (sélection initiale d'un point sur la lésion, et élargissement vectoriel basé sur la densité) ; nécessite une lésion homogène
 - Méthode du contours actif ; nécessite contour homogène
 - Etc.

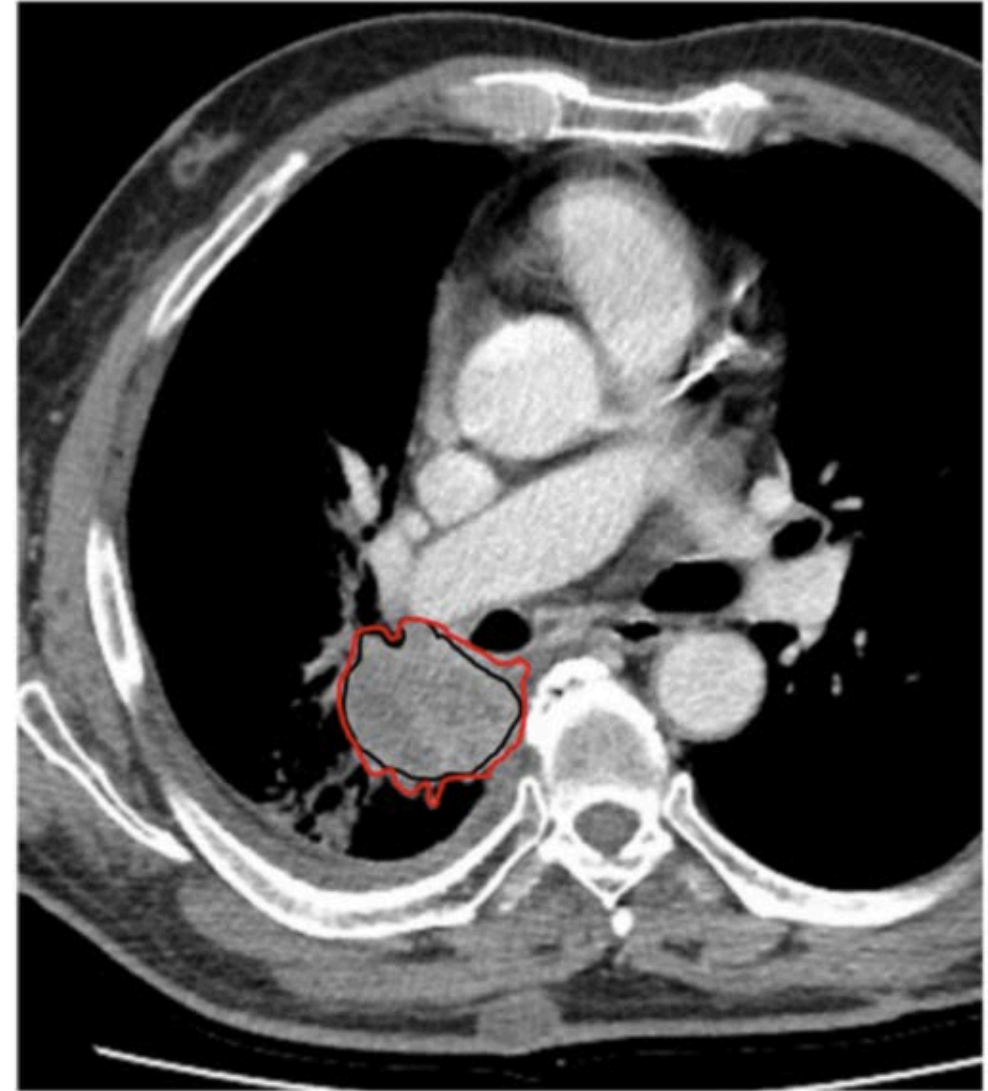
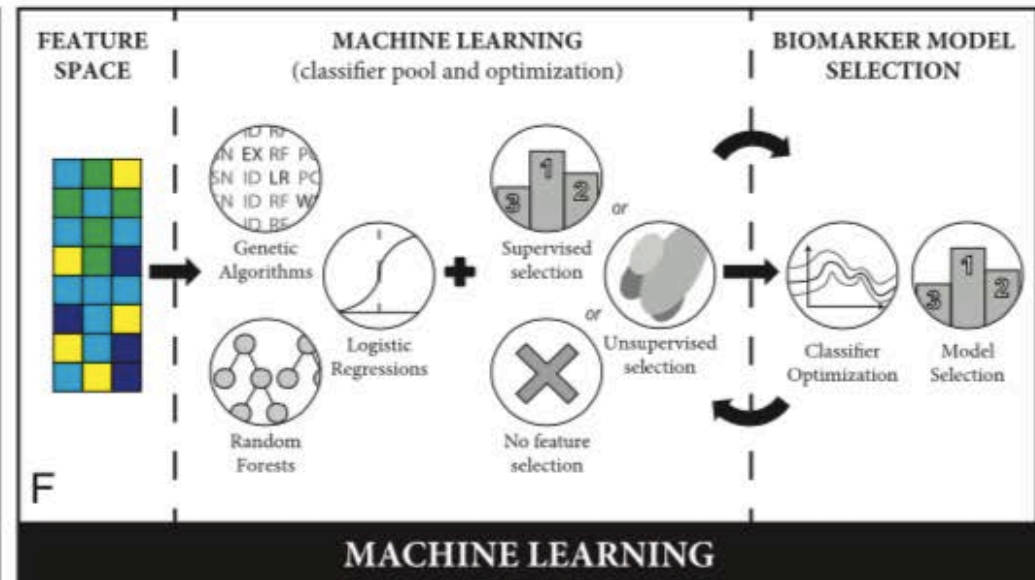
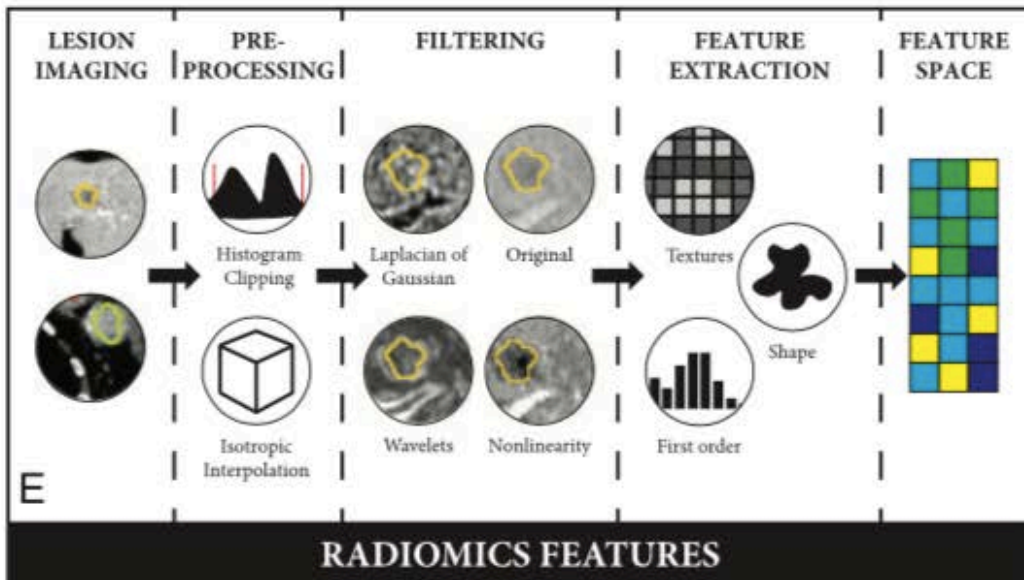
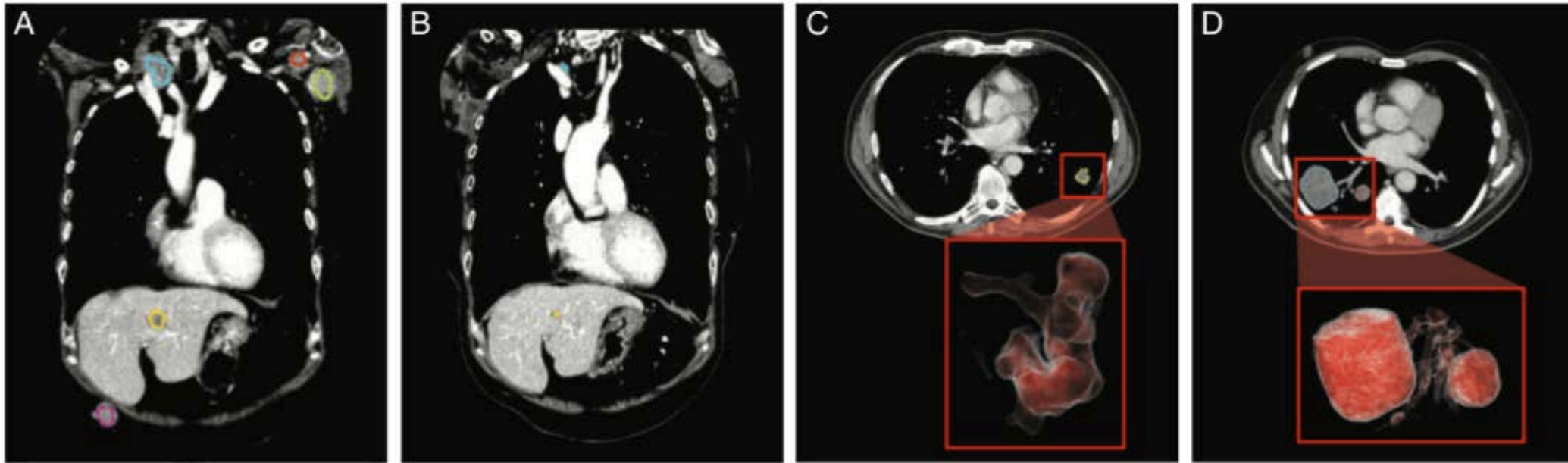


Fig. 4 An example of manual segmentation of lung cancer on computed tomography images. Although manual segmentation is often considered ground truth, this image shows red and black regions of interest delineated by two different readers for the same tumour

DÉVELOPPEMENT DE BIOMARQUEURS



CONCLUSION

Étapes du développement de biomarqueurs oncologiques basés sur les caractéristiques radiomiques :

1. **Uniformisation** de la base de données brutes (technique d'acquisition de l'image)
2. **Segmentation** des régions d'intérêts (contours de la tumeur)
3. Application au besoin de **filtres** mathématiques sur les régions d'intérêts
4. Choix des méthodes de sélection des caractéristiques de radiomics
5. **Extraction automatique** des caractéristiques de radiomics sur toute la base de donnée
6. Méthodes statistiques de regroupement des paramètres pour **éviter la redondance**
7. La matrice contenant les valeurs des différentes caractéristiques radiomics pour chaque lésion devient la base de donnée primaire pour l'IA
8. Analyse de cette matrice par différentes techniques d'**IA** (non abordées dans la présentation) afin de développer un modèle combinatoire prédictif

CONCLUSION (SUITE)

- Donc, pourra-t-on prédire le cancer? : probablement!
- Mais surtout, le radiomique a le potentiel de redéfinir la médecine de précision, étant donné notamment son grand potentiel d'adaptabilité à différentes questions cliniques et la possibilité d'inclure dans les paramètres analysés l'ensemble des données cliniques et paracliniques longitudinales du patient.
- **...Bientôt au CHUS près de chez-vous...**

RÉFÉRENCES

1. Aerts, H. J., Velazquez, E. R., Leijenaar, R. T., Parmar, C., Grossmann, P., Carvalho, S., . . . Rietveld, D. (2014). Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications*
2. Ather, S., Kadir, T., & Gleeson, F. (2019). Artificial intelligence and radiomics in pulmonary nodule management: current status and future applications. *Clinical radiology*.
3. Shewaye, T. N., & Mekonnen, A. A. (2016). Benign-malignant lung nodule classification with geometric and appearance histogram features. *arXiv preprint arXiv:1605.08350*.
4. Rebesch, S., Drago, S., Birkbak, N., Kurilova, I., Călin, A., Delli Pizzi, A., . . . Parmar, C. (2019). Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Annals of Oncology*
5. Wilson, R., & Devaraj, A. (2017). Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer. *Translational lung cancer research*
6. Wu, W., Parmar, C., Grossmann, P., Quackenbush, J., Lambin, P., Bussink, J., . . . Aerts, H. J. (2016). Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology. *Frontiers in oncology*
7. Stefania R , Francesca B, Sara R, Daniela O, Cristiana F, Alessio G M, Massimo B. (2018), Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European Radiology Experimental*