



Laboratoire de physique corpusculaire

Jean-Marc Fontbonne

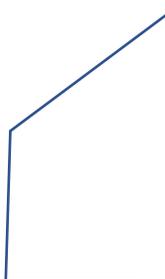
fontbonne@lpccaen.in2p3.fr



Plateforme de **Modélisation**
en **RadioThérapie**

PMRT &

Intelligence Artificielle



Le titre de la mort qui tue, MAXI COMBO dans les AàP.
La suite risque d'être moins glorieuse...
En plus, il manque Data Mining pour faire chic...



Normandie Université

Ca veut dire Plateforme de Modélisation pour la RadioThérapie.

Objectif de la PMRT :

Développer des **modèles prédictifs** de

probabilité de contrôle tumoral (Tumor Control Probability = TCP) et de

probabilité d'induction d'effet secondaire (Normal tissue Complication Probability = NTCP)

pour la **radiothérapie** en général (photons, protons, et plus tard ions carbone).

Pour atteindre cet objectif, deux solutions :

- Bottom-Up : partir de la physique, chimie, cellule, vers l'animal et monter à l'homme
→ c'est pas gagné
- Top-Down : **observer le plus précisément possible les traitements administrés** en espérant pouvoir les modéliser
→ déjà plus simple. On peut même rêver que les deux se rejoignent... (cf hadronthérapie ¹²C)



Collecter les données médicales:

Imageries.	Adhésion des médecins	+/-
Contourages.	Accord des patients	+
Dosimétrie.	Accord des centres	+/-
Relevés de consultation.	Autorisations diverses	+
Evaluations personnelles.	Pas de boulot supplémentaire	+
Données biologiques individuelles ...		

Structuration et innovation en hadronthérapie



Physique

Imagerie CT

- 1.a) Matériaux implantés
- 1.b) Imagerie protonique
- Petits volumes
- 1.c) Assurance qualité en imagerie multimodale de planification
- 1.d) Dosimétrie des mini-faisceaux
- mobilité
- 1.e) Prise en compte des organes en mouvement

Amélioration de la proposition de soins par l'usage des protons et hadrons en conditions limitantes

Préservation des tissus sains

Traitements individualisés en hadronthérapie. Première étape: protons

Recueil de données structurées

Biologie / Clinique

- 2.a) Déploiement du Case Record Form informatisé
- 2.b) Réseau de soin et recueil systématique de données biologiques
- 2.c) Simulation systématique des traitements non appliqués
- 2.d) Innovation en recherche clinique et réseaux de soins

Évaluation optimisation

Amélioration de la proposition de soins par l'individualisation des traitements

Exploitation des données recueillies

Modélisation biophysique

- 3.a) Démonstrateur opérationnel de l'archi-log
- 3.b) Radiomique et cartographie de risques
- 3.c) Modélisation biophysique augmentée
- 3.d) Evaluation de l'impact de la PMRT

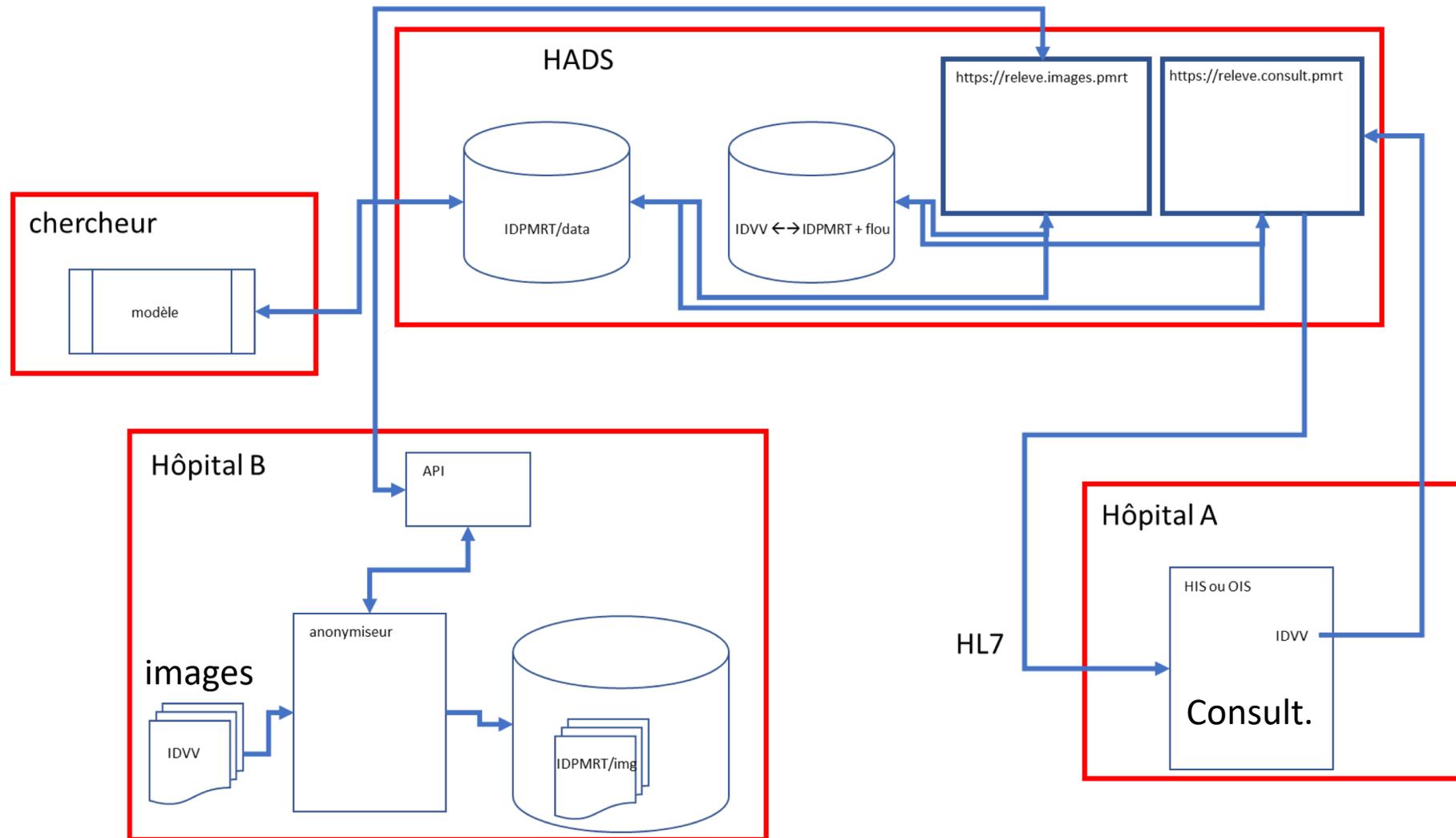
Évaluation optimisation

Optimisation de la réponse tumorale

Traitements individualisés en hadronthérapie. Vers Archade ^4He , ^6Li , ^{10}B , ^{12}C ...

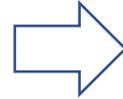
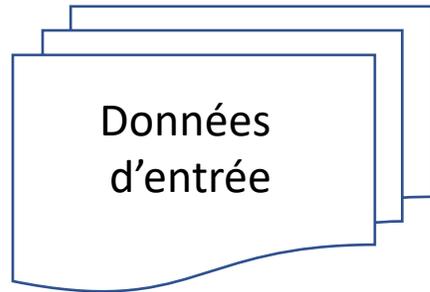
Circuit des données...

La vie des données n'est pas un long fleuve tranquille...



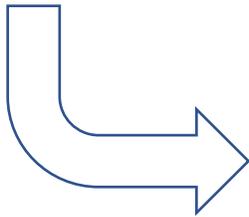
Bon, et l'Intelligence artificielle, dans tout ça?

... Ici, c'est principalement l'apprentissage qui nous intéresse.



Voici ce que je pense

...



Algo de
machine learning

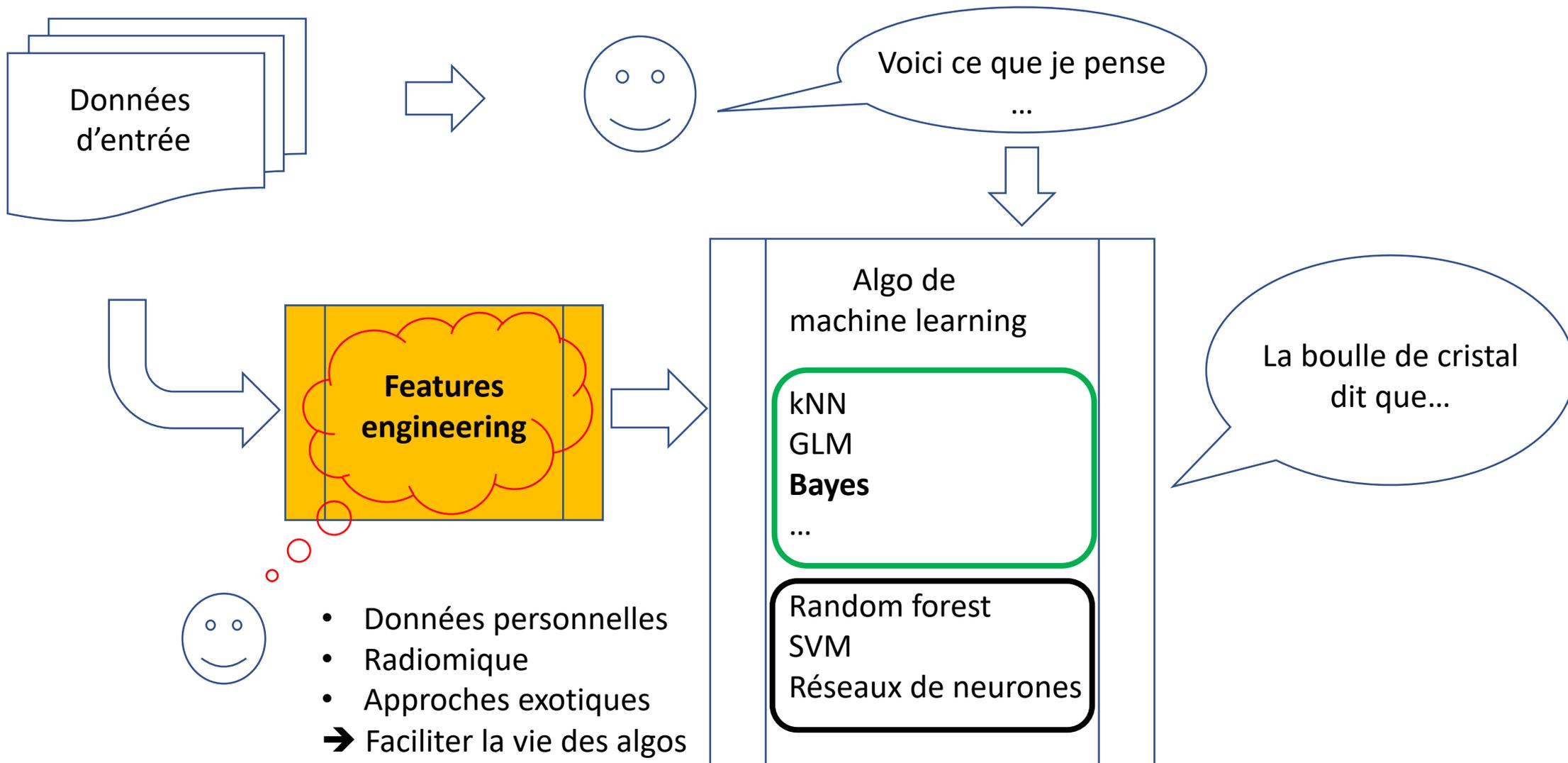
kNN
ACP
GLM
Bayes

Random forest
SVM
Réseaux de neurones

La boule de cristal
dit que...

Bon, et l'Intelligence artificielle, dans tout ça?

Pas « beaucoup » de données → il va falloir l'aider, l'intelligence!





R est utilisé par des millions de personnes

R sait tout faire

- **Statistique:** **R** a été fait pour ça à la base. Tous les tests possibles et imaginables sont intégrés
- **Monte-Carlo:** toutes les distributions de probabilités y sont aussi
- **Représentations graphiques** de haute qualité
- **Data mining:** il sait se connecter à n'importe quelle BdD
- **Data fitting**
- **Intelligence Artificielle:** tous les algos, y compris les plus récents sont déclinés sous R
- **R** ne fait pas le café

R est parfaitement stable.

- Son développement est assuré par la R Core team
- Compatibilité ascendante garantie.
- Les packages additionnels sont benchmarkés avant intégration sur le site.
- Il fonctionne de la même façon sous Linux, Windows, Mac.

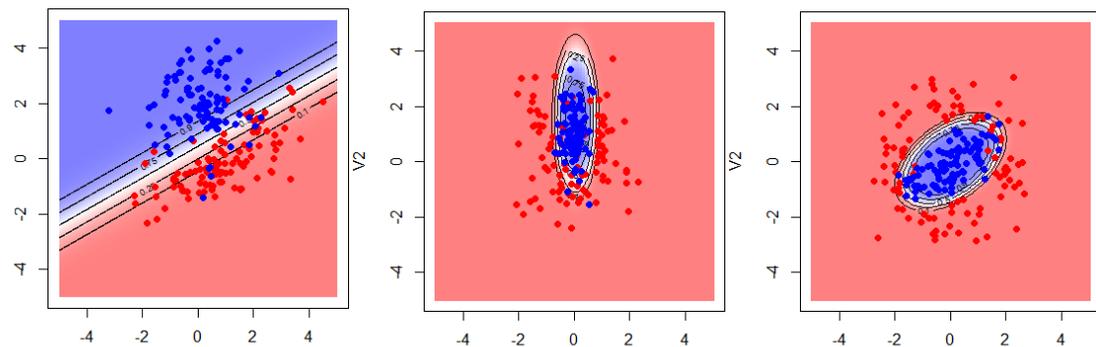
Last but not least, **R** est gratuit!

...l'essaye**R**, c'est l'adopte**R**!!!

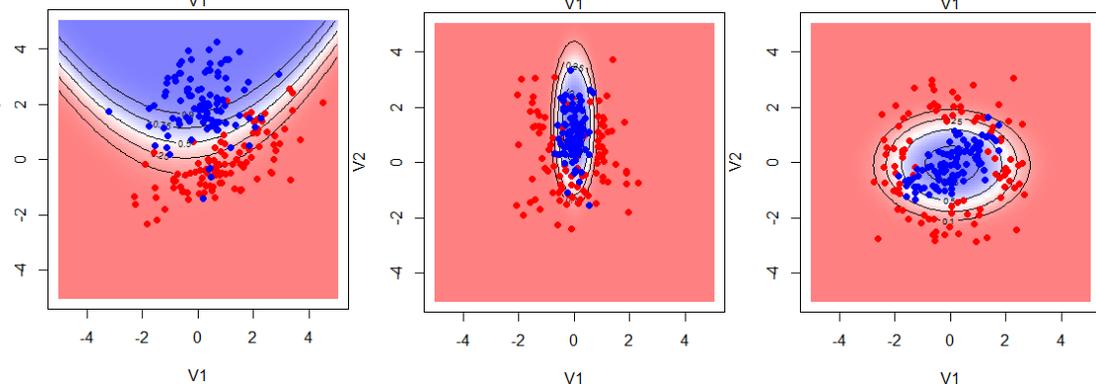
Exemples de machine learning

Différents algorithmes de classification, sur le même problème...

GLM



Naïve Bayes

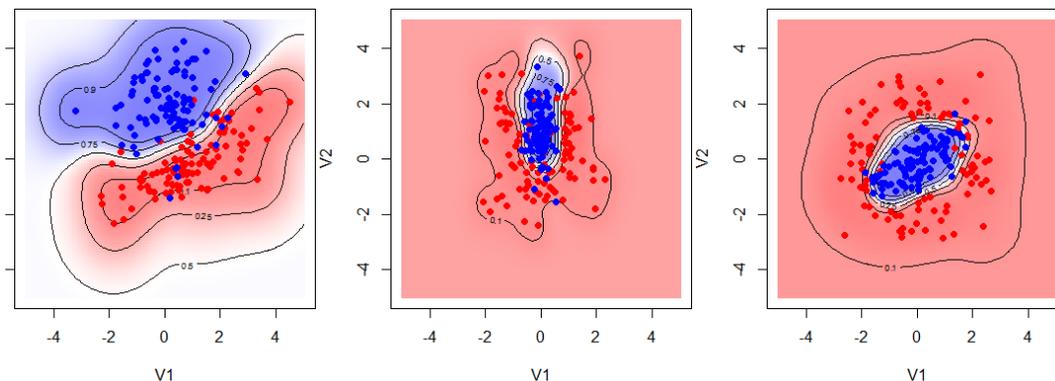


Qui fait le mieux le job?

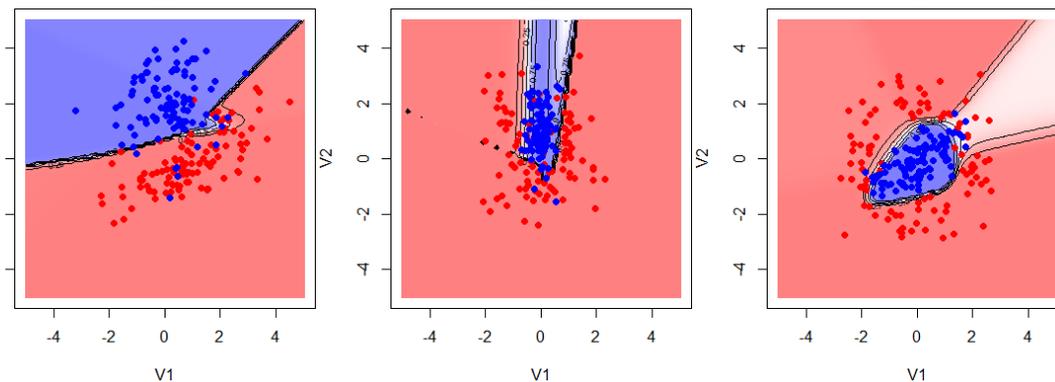
→ Beaucoup d'exemples pour l'apprentissage

→ Des données pour la validation

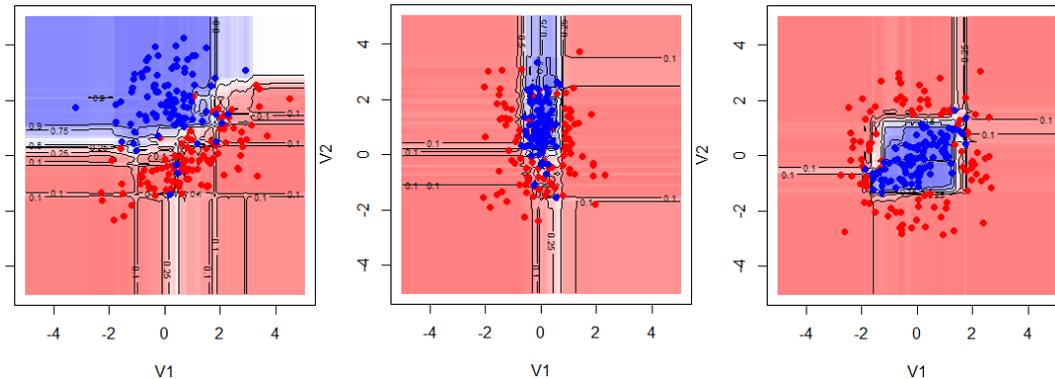
SVM/radial basis



NN (3+2)



Radom Forest



Quelques conclusions sur les données.

- 1) Il faut collecter **beaucoup** de données
→ utiliser la **consultation** !
- 2) Beaucoup oui, mais aussi des données de **haute qualité**
→ **référentiel de toxicités unique**



- 3) On a du mal à **prédire** quelles seront les **données importantes** → réelle difficulté
En attendant, on a tout un tas de données qui sont collectées (=rangées dans les armoires au sous-sol), mais pas nécessairement intégrées dans les BdD.
→ **connexion aux HIS/OIS/...**



- 4) Tout ça dans le respect de la personne (RGPD)
système d'anonymisation par pipeline de sécurité
Les centres gardent la main sur toutes les étapes du processus et peuvent garantir la conformité de l'extraction aux exigences de la CNIL



Coming next : un petit exemple bien concret.

Typologie de la BdD GBM

PhD de Oscar Daniel Zambrano Ramirez & MD Emmanuel Meyer

Images initiales

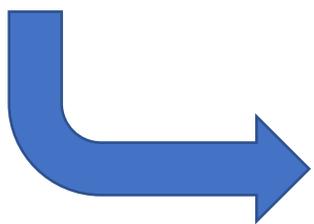
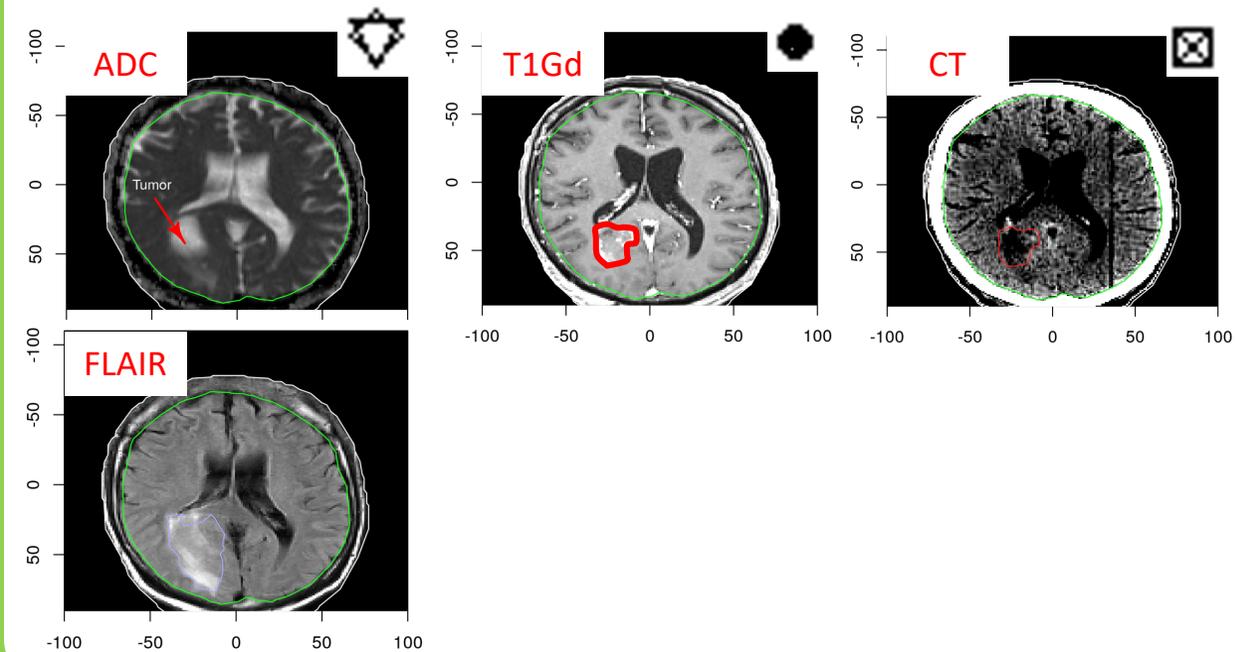
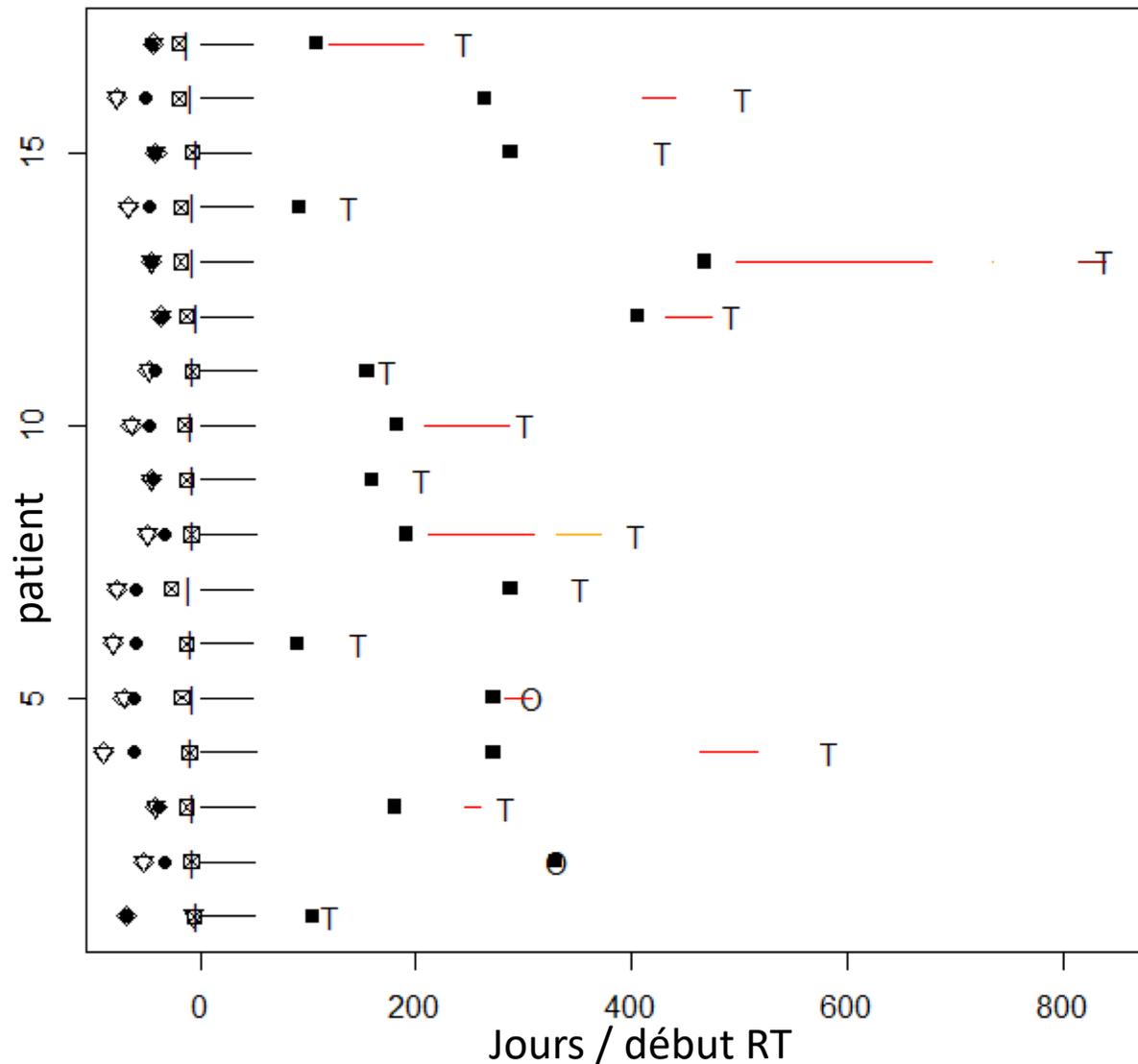
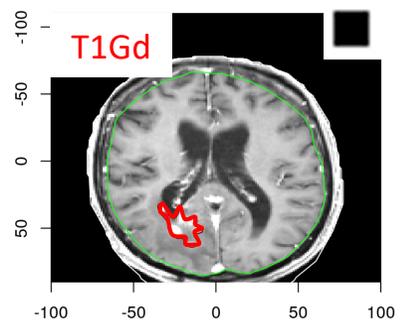


Image « récursive »



Question : Peut-on prédire le lieu de récurrence à partir des imageries initiales ???

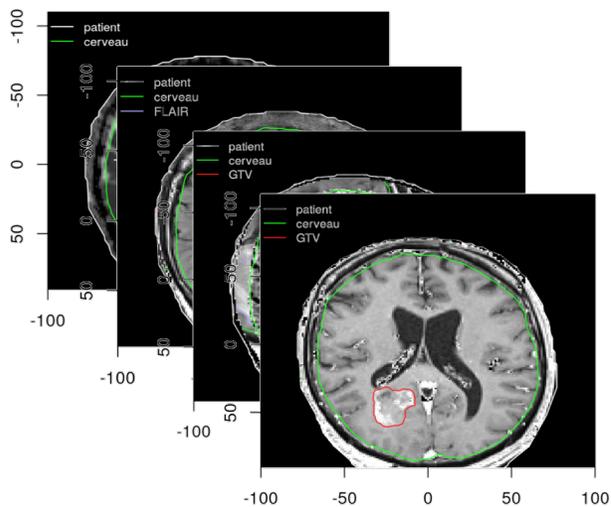
PhD de Oscar Daniel Zambrano Ramirez

Structures

→ Contour tumeur
(avant trait.)

→ Récidive
(après trait.)

images



② Mais pas la forme de la récurrence, a priori

① On connaît le GTV

③ On observe la récurrence

Et là →

Mais pas là →

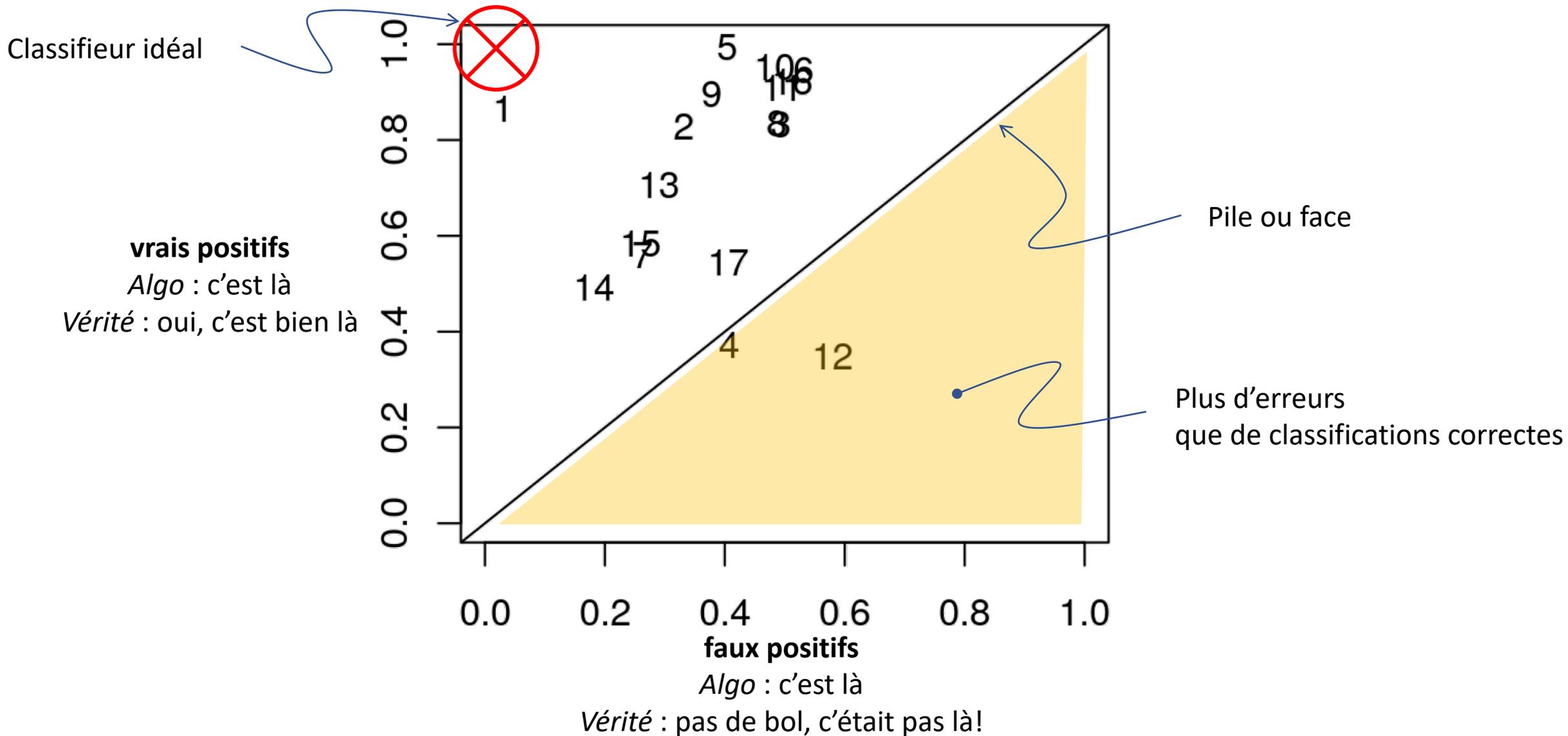
← Ici

← Ici

Apprentissage : GLM & Random Forest

Question : Peut-on prédire le lieu de récidive à partir des imageries initiales ???

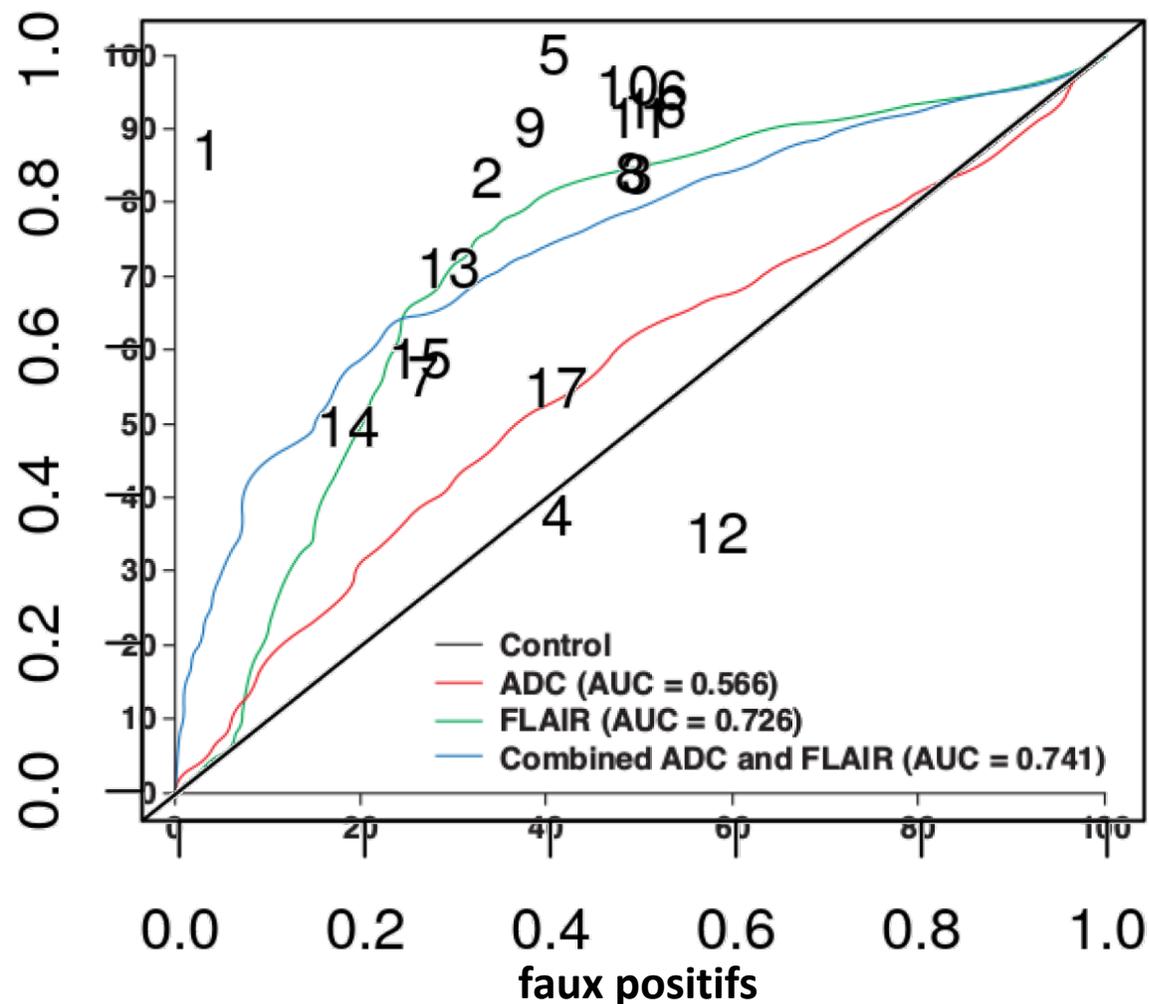
Résultat des courses :



Question : Peut-on prédire le lieu de récurrence à partir des imageries initiales ???

Par rapport à la littérature...

vrais positifs
Algo : c'est là
Vérité : oui, c'est bien là



faux positifs
Algo : c'est là
Vérité : pas de bol, c'était pas là!

Au final, c'est pas complètement
ridicule...

P. Chang et al.
*Predicting glioblastoma recurrence by early changes
in the ADC value and signal intensity in FLAIR images*
American Journal of Roentgenology. 2017;208: 57-65
DOI:10.2214/AJR.16.16234

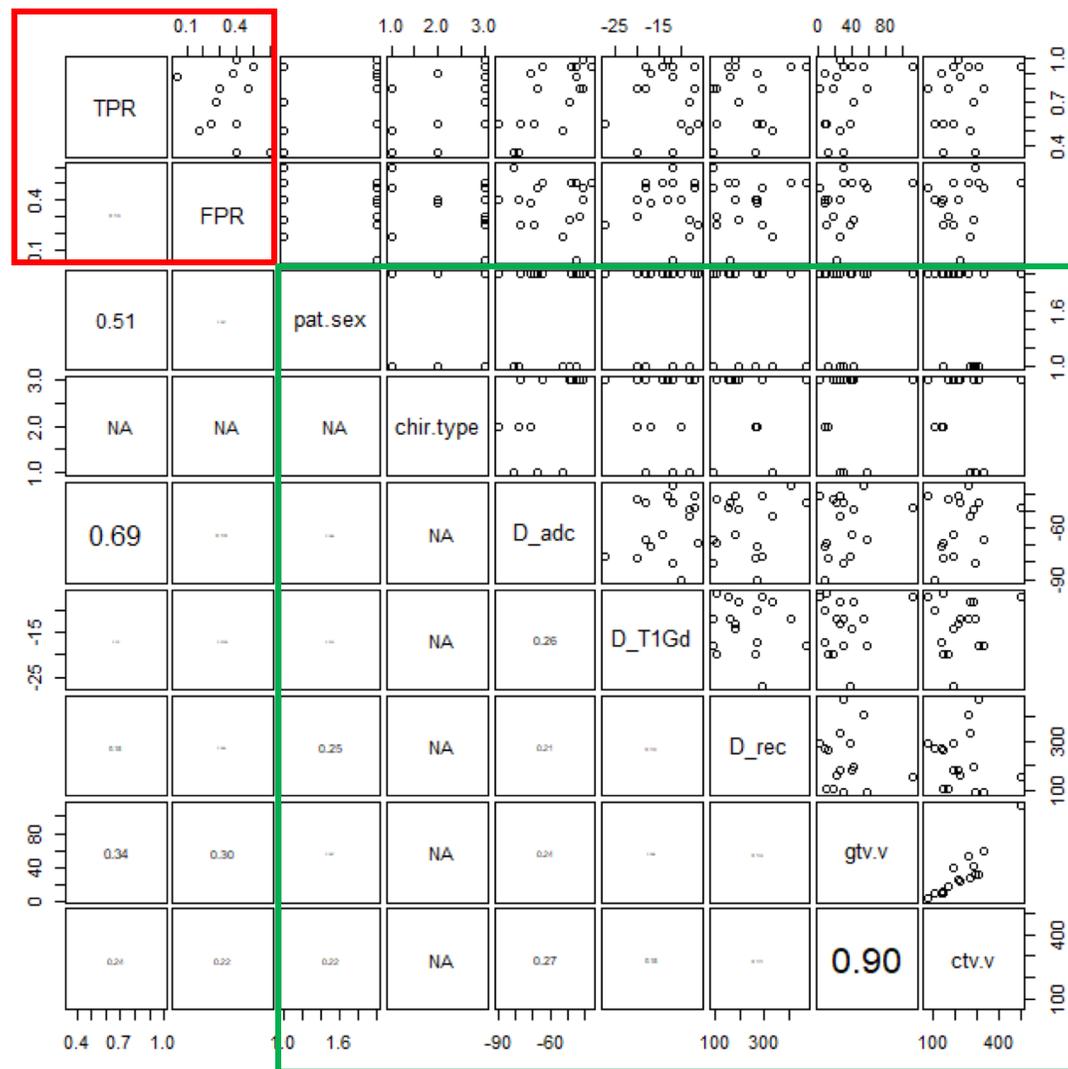
Jan 2017

L'effort est louable, pourtant...
Pourquoi tant de haine???

Une pincée de data mining...

Hé oui, on l'a pas oublié celui-là, il fait partie de la boîte à outils...

Performances de classification
mesurées sur les images



Données cliniques
NON intégrées dans le
machine learning

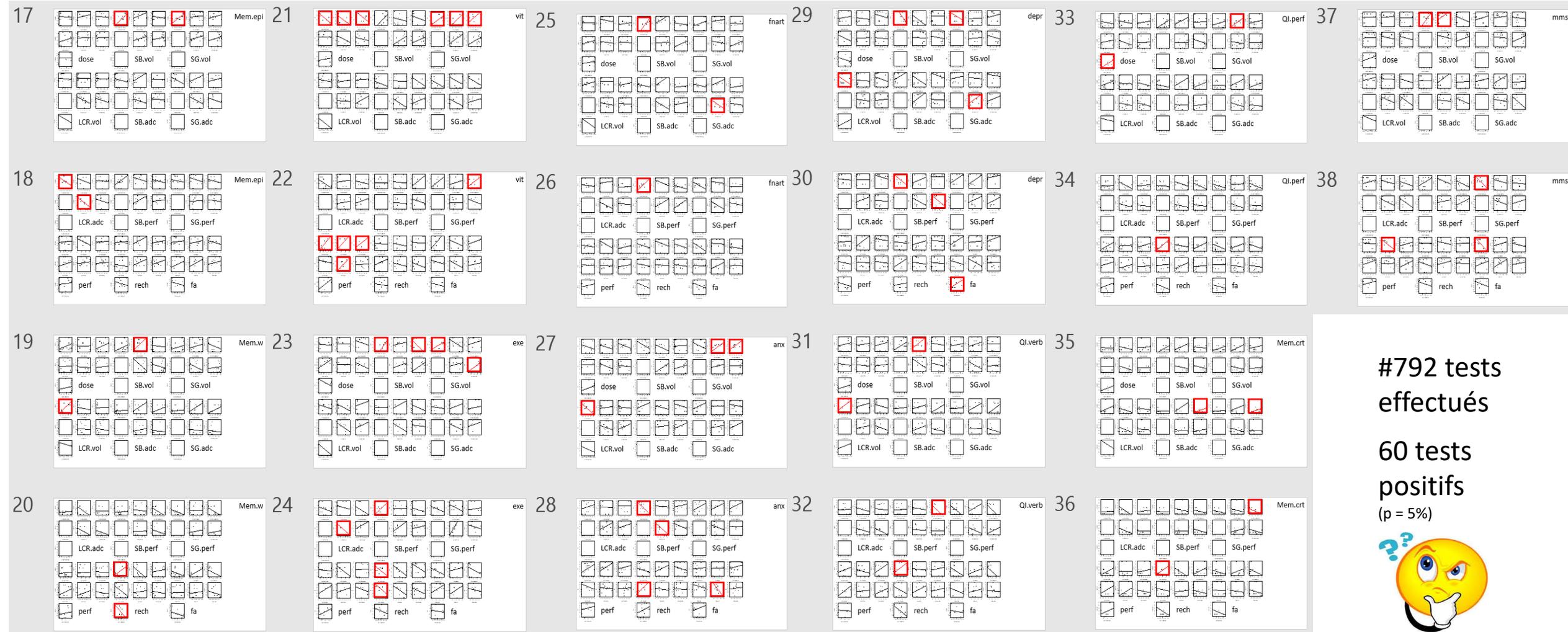
On en a des tonnes comme ça.
Ici, seules quelques variables
d'intérêt potentiel sont testées...



p-value hacking 😊

En passant, p-value hacking ???

...l'enfer est pavé de bonnes intentions.



#792 tests effectués

60 tests positifs
(p = 5%)



60 / 692 = 7,6% 😊. Le p-value hacking, ça marche à tous les coups !

Deux sous de stats...

...ou comment « on revient toujours aux fondamentaux ».

$$\text{TPR}(\%) = 108 - 25 \times \text{mois} + 20 \times \text{H}$$

$p=0.001$ $p=0.013$

Conclusion factuelle :

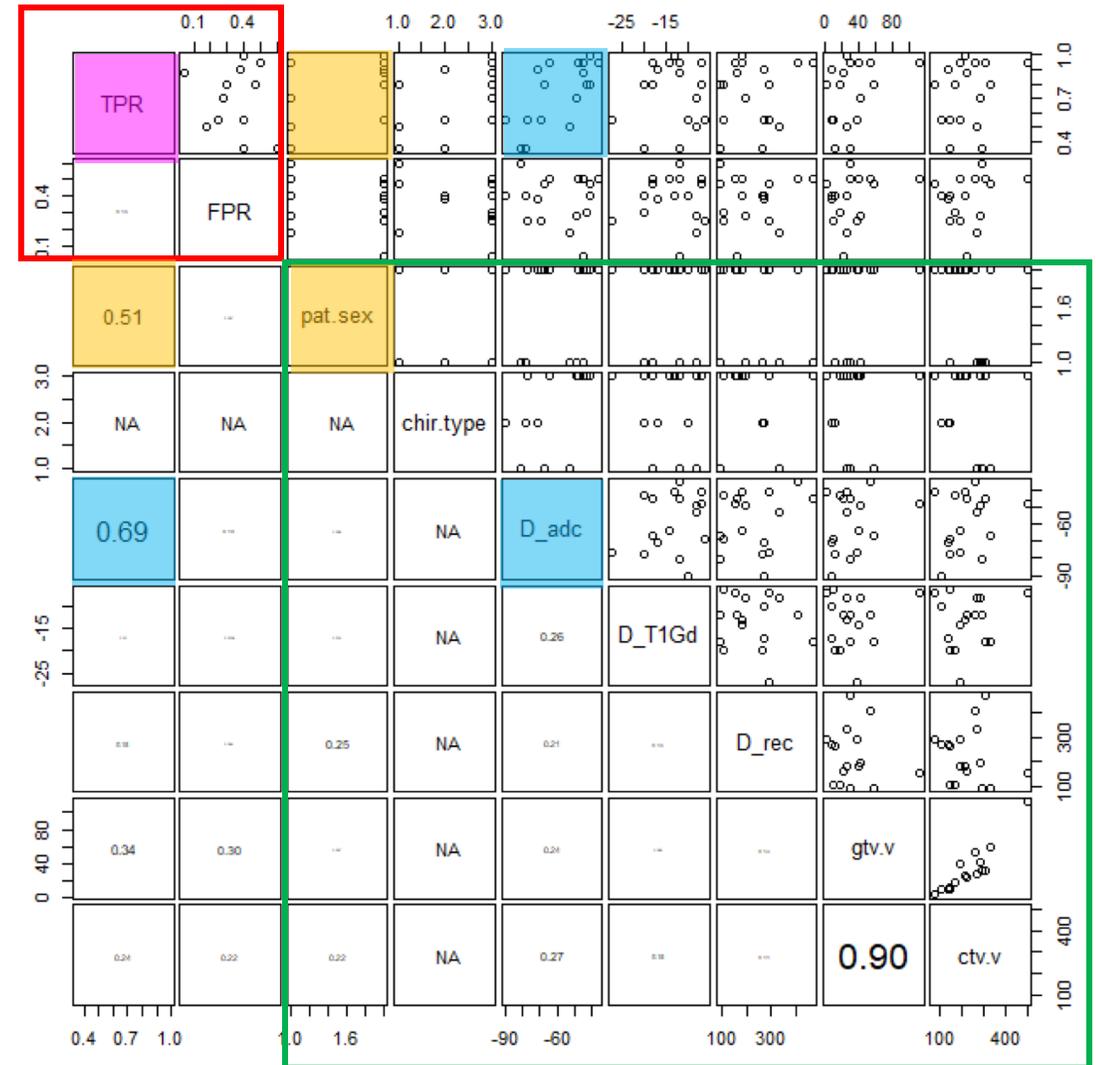
a posteriori, l'algorithme a donné de bonnes prédictions pour les ADC/FLAIR pris moins de 45 jours avant le ttt.

Les perfs. se dégradent quand la durée entre IRM et ttt augmente.

Toujours cette intrigante différence ♀♂...

Interprétations possibles :

- 1) Le GBM progresse très vite, donc les images à distance du traitement perdent rapidement de la pertinence.
- 2) De toutes façons, les p-values, c'est de la m...
« Hé JM, tu vois ce que tu as envie de voir! Espèce de p-hacker»
- 3) Toutes les idées sont possibles...



La question qui se pose en général :

**Quel est, en réalité, le volume de données que voit l'algorithme ???
(notion de pseudoréplication, danger de la p-value, ...)**

- | | |
|--|-----------------------|
| 1) (Tumeur = 5cm de diamètre # 8000 pixels en surface) x 17 patients | = 136000 observations |
| 2) (Tumeur + cerveau = 10 types de tissus) x 17 patients | = 170 observations |
| 3) (Tumeur + cerveau = rec. ou pas rec.) x 17 patients | = 34 observations |



On peut se demander si la prédiction du lieu de récurrence a un réel intérêt...

Que ferait le clinicien de cette connaissance?

pour le moment, rien du tout! Mais peut être qu'un petit boost protons... ???

La variabilité inter-individus a souvent bon dos.

Elle permet d'expliquer à moindre coût des échecs qui sont simplement imputables au manque d'information.

Conclusions



La clef du succès est incontestablement liée à la quantité de données qui seront disponibles ET à leur qualité.

Un pas de géant a été franchi par CPS, un autre est en préparation au CFB.

L'IA a toute sa place dans ce puzzle géant. Cependant, gare aux boîtes noires.

L'interprétabilité d'une décision est une condition sine qua non.

Il faut donner au médecin la possibilité de juger seul de la qualité d'une prédiction.

Le triptyque gagnant :

- 1) IA/Boîtes noires pour leur puissance
- 2) Statistiques claires (Bayésiennes) pour l'interprétabilité
- 3) Supervision humaine pour juger du résultat et de sa pertinence