

Offre de thèse de sciences

Développement de modèles multi-omiques pour la médecine personnalisée des lymphomes folliculaires

U1288 Inserm, Institut Curie
www.lito-web.fr

Contexte

Les examens d'imagerie in vivo par tomographie d'émission de positons (TEP) ont déjà démontré leur utilité pour prédire la progression sans récurrence (PFS) et la survie totale (OS) de patients atteints de lymphomes, et ce pour différents types de lymphomes. En particulier, le volume métabolique tumoral total mesurable à partir d'examens TEP au 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) corps entier a été démontré comme étant un biomarqueur pronostique (1), de même que la dissémination de la maladie (2,3), ou encore la localisation des foyers tumoraux (4). Si les informations d'imagerie TEP contribuent indéniablement à affiner le pronostic des patients, des études réalisées dans d'autres contextes suggèrent que la combinaison d'informations issues des images médicales, des coupes anatomopathologiques, du dossier clinique, et des prélèvements biologiques améliore la précision des prédictions obtenues avec un seul type de données (5).

L'hypothèse du travail de thèse est que la combinaison d'informations issues des images médicales, des coupes anatomopathologiques, du dossier clinique, et des prélèvements biologiques va permettre d'améliorer le pronostic des patients atteints de lymphome folliculaire présentant soit une forte charge tumorale, soit une faible charge tumorale.

Objectifs

L'objectif de la thèse est de proposer des modèles multi-omiques, intégrant des caractéristiques radiomiques, cliniques, pathomiques, et génomiques, pour prédire l'évolution à deux ans de patients atteints de lymphomes folliculaires à forte ou faible masse tumorale. Le projet s'intègre dans le cadre de la collaboration nationale BIDIFLY, soutenue par la fondation américaine IFLI (https://cdn.prod.website-files.com/65bff97f5937b9ad7c79af66/66620d53e1f56059eeac3ac9_LYSA-LYSARC%20%26%20IFLI%20BIDIFLY-Press%20Release.pdf) et par l'Inserm (projet Data-Fol https://iresp.net/wp-content/uploads/2023/05/AAP-MESSIDORE-2023_Liste-des-laureats.pdf).

Méthodes

Grâce à une collaboration avec le LYSARC (<https://www.lysa-lymphoma.org>), nous disposons déjà d'une base de données de plus de 1000 patients atteints d'un lymphome folliculaire à forte ou faible masse tumorale et pour lesquels des données multi-omiques et des données de suivi sont disponibles. Chaque type de données est analysé par une équipe membre de la collaboration BIDIFLY et experte dans le type de données concernées. Ces analyses sont réalisées sur le Lymphoma Data Hub et les caractéristiques identifiées comme pertinentes pour chaque type de données seront mises à disposition de notre équipe et du doctorant chargé du travail d'intégration multi-omiques.

Le laboratoire étant spécialisé dans l'analyse des images TEP/TDM de patients atteints de lymphomes, il dispose déjà des méthodes d'extraction de caractéristiques radiomiques pertinentes pour ces patients (https://github.com/Lrebaud/exhaustive_radiomics, <https://github.com/Lrebaud/robi>) et de modèles capables d'intégrer différentes caractéristiques radiomiques (<https://github.com/Lrebaud/ICARE>, vainqueur du challenge HECKTOR présenté à la conférence internationale MICCAI en 2022 (6)).

Enfin, nous disposons de pipelines d'intégration de données multi-omiques, développé dans le contexte de la création de modèle pronostique chez des patients atteints de cancer du poumon et traités par immunothérapie (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.06.27.24309583v1> et <https://github.com/ncaptier/multipit>).

Il s'agira donc :

- D'optimiser l'extraction de caractéristiques radiomiques à partir des images TEP/TDM sur la base de l'expérience du laboratoire (1,2,3).

- De développer, tester et caractériser les performances de plusieurs schémas d'intégration multimodale, incluant l'intégration précoce, intermédiaire ou tardive.
- De produire in fine le meilleur modèle parcimonieux et donc déployable en recherche clinique dans des études prospectives pour prédire l'évolution de la maladie à 24 mois, dont on sait qu'elle est fortement corrélée à l'évolution à long terme.

Encadrement

L'encadrement quotidien sera assuré par Irène Buvat (DR CNRS), directrice de thèse et Clémentine Sarkozy (MD, PhD, hématologue), co-encadrante. Le travail bénéficiera plus particulièrement d'une collaboration étroite avec Thomas Walter (U900 Inserm, Ecole des Mines, Institut Curie, PSL), expert en analyse d'images anatomopathologiques par deep learning et avec Bruno Tesson (LYSARC), expert dans l'analyse des données génomiques. Le doctorant sera fortement impliqué dans le consortium BIDIFLY, ce qui l'amènera à interagir avec les spécialistes des différents types de données.

L'étudiant(e) participera aux réunions d'équipe hebdomadaires pour suivre l'avancée des travaux réalisés dans l'équipe concernant des thématiques voisines et devra régulièrement présenter ses résultats à cette occasion. Il/elle participera également au journal club du laboratoire.

Conditions scientifiques matérielles (conditions de sécurité spécifiques) et financières du projet de recherches

Le/la doctorant(e) travaillera à la fois sur les serveurs de calcul du laboratoire LITO et de l'Institut Curie, mais aussi directement sur le Lymphoma Data Hub dans l'environnement Azure Machine Learning (Microsoft).

Le financement sera assuré par les contrats BIDIFLY et Data-Fol, et l'employeur sera le Centre de Recherche de l'Institut Curie.

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

Le (la) doctorant(e) présentera ses travaux par des communications dans des congrès nationaux et internationaux dans le domaine de l'imagerie médicale (RSNA), de la cancérologie et l'hématologie (SNMMI meeting, EANM Conference, ASH), et de la science des données (eg, MICCAI, ICML). Il ou elle publiera ses résultats dans des revues internationales.

Ouverture internationale

L'Unité collabore sur le sujet de la recherche sur le lymphome avec de nombreux acteurs internationaux (7), et le doctorant / la doctorante aura la possibilité de s'impliquer également dans ces collaborations.

Contact

Irène Buvat : irene.buvat@curie.fr

Références bibliographiques

(1) Cottreau AS, Rebaud L, Trotman J, Feugier P, Nastoupil LJ, Bachy E, Flinn IW, Haioun C, Ysebaert L, Bartlett NL, Tilly H, Casasnovas O, Ricci R, Portugues C, Buvat I, Meignan M, Morschhauser F. Metabolic tumor volume predicts outcome in patients with advanced stage follicular lymphoma from the RELEVANCE trial. *Ann Oncol.* 35:130-137, 2024.

(2) Cottreau AS, Nioche C, Dirand AS, Clerc J, Morschhauser F, Casasnovas O, Meignan M, Buvat I. 18F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. *J Nucl Med.* 61:40-45, 2020.

(3) Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Capobianco N, Clerc J, Chartier L, Vercellino L, Casasnovas O, Thieblemont C, Buvat I. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT. *Ann Oncol.* 32:404-411, 2021.

(4) Girum KB, Cottreau AS, Vercellino L, Rebaud L, Clerc J, Casasnovas O, Morschhauser F, Thieblemont C, Buvat I. Tumor Location Relative to the Spleen Is a Prognostic Factor in Lymphoma Patients: A Demonstration from the REMARC Trial. *J Nucl Med.* 65:313-319, 2024.

(5) Captier N, Lrousseau M, Orhac F, Hovhannisyan-Baghdasarian N, Luporsi M, Woff E, Lagha S, Feghali PS, Lonjou C, Beaulaton C, Salmon H, Walter T, Buvat I, Girard N, Barillot E. Integration of clinical, pathological,

radiological, and transcriptomic data improves the prediction of first-line immunotherapy outcome in metastatic non-small cell lung cancer. medRxiv <https://www.medrxiv.org/content/early/2024/06/28/2024.06.27.24309583>, 2024.

(6) Rebaud L, Escobar T, Khalid F, Girum K, Buvat I. Head and neck tumor and lymph node segmentation and outcome prediction from 18F-FDG PET/CT images: simplicity is all you need. In Lecture Notes in Computer Science (LNCS) 13626 challenge: 121-134, 2023.

(7) Boellaard R, Buvat I, Nioche C, Ceriani L, Cottreau AS, Guerra L, Hicks RJ, Kanoun S, Kobe C, Loft A, Schöder H, Versari A, Voltin CA, Zwezerijnen GJC, Zijlstra JM, Mikhaeel NG, Gallamini A, El-Galaly TC, Hanoun C, Chauvie S, Ricci R, Zucca E, Meignan M, Barrington SF. International Benchmark for Total Metabolic Tumor Volume Measurement in Baseline 18F-FDG PET/CT of Lymphoma Patients: A Milestone Toward Clinical Implementation. *J Nucl Med.* jnumed.124.267789, 2024. doi: 10.2967/jnumed.124.267789 (sous presse).