

Offre de post-doctorat :

Signatures de résistance et de réponse à l'immunothérapie dans le cancer du pancréas avancé

U1288 Inserm, Institut Curie

www.lito-web.fr

Contexte

Les essais cliniques PRODIGE TEDOPAM (NCT03806309) et MAZEPPA (NCT04348045) sont deux essais académiques, nationaux, multicentriques, ouverts, randomisés, contrôlés de phase II qui ont évalué deux stratégies d'immunothérapie chez des patients atteints de cancer du pancréas avancé. Dans le cadre de ces essais cliniques, un ensemble de données sur les tumeurs, le sang et l'imagerie a été recueilli afin d'analyser les biomarqueurs biologiques et radiomiques associés à la réponse ou à la résistance au traitement. Les deux essais cliniques sont terminés, les données cliniques sont disponibles, ainsi que les données tumorales, sanguines et d'imagerie.

Objectifs

L'objectif du projet est d'analyser les données de tomodensitométrie des patients recrutés dans les études TEDOPAM et MAZEPPA afin de rechercher des biomarqueurs prédictifs et des signatures de résistance/réponse à deux stratégies de maintenance basées sur les immunothérapies : (i) une approche basée sur le vaccin (TEDOPAM) et (ii) une approche basée sur l'immunochimiothérapie (MAZEPPA).

Méthodes

Chacune des deux études a conduit à l'acquisition d'une cohorte de 100 patients. Parmi les 200 patients, environ 20% ont des « longs survivants » tandis que 20% ont connu une progression de la maladie rapide. Les patients ont tous bénéficié de scanners longitudinaux : avant le traitement, puis toutes les 8 semaines. Il s'agira donc de créer des modèles permettant de prédire l'appartenance des patients à une de ces catégories de patients (longs survivants ou progressions rapides), à partir des caractéristiques radiomiques extraites de tomodensitométries.

L'originalité de l'étude est que non seulement les caractéristiques radiomiques tumorales seront considérées, mais également des caractéristiques reflétant la composition corporelle. En effet, différents éléments liés à l'hôte peuvent influencer la réponse aux immunothérapies et entraîner l'émergence d'une hyperprogression, tels que l'âge, le genre, le nombre de métastases, la cachexie ou la sarcopénie. Bien que la plupart des patients atteints de cancer du pancréas à un stade avancé soient sarcopéniques, le lien entre la sarcopénie et la réponse aux immunothérapies a été peu exploré.

Concernant la radiomique tumorale, tous les foyers tumoraux observés sur le scanner seront segmentés de manière semi-automatique par un radiologue expert. Sur la base de cette segmentation, et après harmonisation des images (1), il s'agira de calculer les caractéristiques tumorales locales et globales robustes aux différences de qualité d'image, tels que les volumes tumoraux individuels et totaux, le volume tumoral métastatique, la forme de la tumeur, l'hétérogénéité intra et inter tumorale, l'indice de dissémination de la tumeur. Le laboratoire de tous les outils pour réaliser ces calculs (eg, 2, 3). Des analyses univariées et multivariées seront réalisées pour caractériser la valeur prédictive des caractéristiques radiomiques tumorales.

Concernant la composition corporelle, un algorithme d'apprentissage profond (logiciel Slice O Matic® de Tomovision) sera utilisé pour segmenter les muscles, la graisse sous-cutanée et viscérale, et déduire les caractéristiques de la composition corporelle. Les mesures seront effectuées en 2 ou 3 dimensions, notamment en utilisant TotalSegmentator déjà déployé au laboratoire (2). En utilisant le volume, la densité et la forme (le cas échéant) de la rate, du foie, du psoas, du pancréas, de la graisse sous-cutanée, de la graisse viscérale et des muscles, il s'agira d'effectuer des analyses univariées et

multivariées pour identifier des caractéristiques susceptibles d'avoir un impact sur la survie et la réponse à l'immunothérapie.

Enfin, un modèle impliquant à la fois les caractéristiques de la tumeur et de l'hôte pourra être construit, afin de déterminer les contributions respectives de chaque composant et, espérons-le, d'améliorer la précision de la prédiction.

Des développements originaux sont tout particulièrement attendus pour intégrer la dimension longitudinale aux modèles, sachant que chaque patient disposera de plusieurs scanners.

Environnement scientifique

Le Laboratoire d'Imagerie Translationnelle en Oncologie (LITO) est spécialisé dans la production et l'analyse d'images médicales, en particulier en imagerie métabolique et fonctionnelle (TEP et IRM). Largement multidisciplinaire, il est constitué d'une quarantaine de physiciens, ingénieurs, radiologues, médecins nucléaires, biologistes, oncologues, doctorants et post-doctorants. Implanté au Centre de Recherche de l'Institut Curie et travaillant étroitement avec l'Etablissement Hospitalier de l'Institut Curie, il bénéficie d'un environnement particulièrement propice aux projets concernant l'analyse avancée des images médicales par les techniques les plus modernes de radiomique et d'intelligence artificielle.

Conditions financières

Le financement sera assuré par le contrat ImmunoPanc-Sign, l'employeur sera le Centre de Recherche de l'Institut Curie, pour un contrat CDD de 16 mois. Le montant du salaire dépendra de l'expérience du candidat. Ce contrat pourra être prolongé.

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

Le/la post-doctorant(e) aura la possibilité de présenter ses travaux via des communications dans des congrès nationaux et internationaux dans le domaine de l'imagerie médicale (RSNA), de la cancérologie (ASCO, ESMO), et de la science des données (eg, MICCAI, ICML). Il ou elle publiera ses résultats dans des revues internationales.

Compétences requises

- Radiologie, radiomique, analyse d'images
- Statistiques, méthodes d'apprentissage
- Programmation
-

Contact

Irène Buvat : irene.buvat@curie.fr

Références bibliographiques

1. Orhac F, Frouin F, Nioche C, Ayache N, Buvat I. Validation of A Method to Compensate Multicenter Effects Affecting CT Radiomics. Radiology. 2019 Apr;291(1):53-59.
2. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, Pellot-Barakat C, Soussan M, Frouin F, Buvat I. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. Cancer Res. 2018 Aug 15;78(16):4786-4789.
3. https://github.com/Lrebaud/exhaustive_radiomics
4. Wasserthal J, Breit HC, Meyer MT, Pradella M, Hinck D, Sauter AW, Heye T, Bol DT, Cyriac J, Yang S, Bach M, Segeroth M. TotalSegmentator: Robust Segmentation of 104 Anatomic Structures in CT Images. Radiology: Artificial Intelligence, 5 : e230024, 2023.