

Proposition de thèse de sciences 2023-2026
3-years PhD position open on September 1st, 2023
INSERM U1312 BRIC – Team SARCOTARGET



French version (English version below)

♦ **Titre :**

Corréler et combiner hétérogénéité radiologique intra- et inter-métastases et hétérogénéité moléculaire sur ADN circulant pour améliorer la prédiction du pronostic et de la réponse sous traitement systémique chez les patients atteints de cancers solides métastatiques

♦ **Résumé :**

La quantification extensive du phénotype radiologique des cancers solides sur scanner et IRM par approches radiomics a récemment permis de mieux comprendre les liens entre imagerie médicale et biomarqueurs histologiques et moléculaires de ces cancers, réponse au traitement, et survie des patients.

Cependant, les approches radiomics actuelles ne prennent pas en compte le polymorphisme de la maladie métastatique des patients, notamment l'hétérogénéité (ou à l'inverse homogénéité) d'une métastase à l'autre pour un même patient, qui suppose pourtant l'existence de plusieurs clones intra- et inter-métastases.

En parallèle, l'utilisation des biopsies liquides pour quantifier l'abondance de cellules tumorales circulantes, les séquencer et identifier de nouveaux clones se généralise dans les centres experts dans l'optique de développer de nouveaux biomarqueurs.

Ces deux approches (i) 'radiomics' (possiblement augmentée par deep learning) et (ii) séquençage de l'ADN circulant partagent les caractéristiques d'être non invasives (en dehors d'une prise de sang ou d'une injection de produits de contraste iodés [scanner] ou gadolinés [IRM]) et globales tout en permettant une vision de la maladie à des échelles opposées à un instant « t »: macroscopique et spatiale d'une part, et moléculaire sans information spatiale d'autre part.

L'hypothèse générale que souhaite explorer cette thèse est que ces deux approches sont complémentaires et peuvent s'enrichir mutuellement au travers de biomarqueurs composites. Pour y parvenir, nous souhaitons appuyer sur l'essai randomisé prospectif COPE (Analyse séquentielle de l'ADN tumoral circulant pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer [carcinome colorectaux et carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques]) qui propose d'évaluer l'impact décisionnel de ces biopsies liquide tout en incluant des évaluations scanographiques à intervalles réguliers (N=332 patients, dont 66.7% suivi à la fois par imagerie médicale et biopsie liquide dont les inclusions sont terminées).

Dans une équipe multidisciplinaire regroupant des médecins et chercheurs compétents en bioinformatique, biologie, mathématiques appliquées, imagerie oncologique et approches radiomics, les objectifs seront : (1) de quantifier de l'hétérogénéité radiologique intra et inter-métastases initiales et au cours des traitements, (2) de quantifier de l'hétérogénéité moléculaire sur biopsie liquide initiales et au cours des traitements, (3) d'étudier les liens entre ces deux grands types d'hétérogénéité, et (4) d'étudier leurs valeur prédictive isolée et en combinaison pour prédire la survie des patients et la réponse au traitement.

♦ **Compétences recherchées :**

- Profil mixte avec fort intérêt pour l'imagerie oncologique (scanner et IRM, traitement de l'image, approches radiomics), la bioinformatique (approches transcriptomics), et les mathématiques appliquées (machine learning, approches supervisées et non supervisées, multi-instance learning, deep learning) appliquée au domaine de la santé.
- Bon niveau en R et/ou Python

♦ **Financement :** 3 ans via le réseau de recherche impulsion IMPACT

♦ **Laboratoire :** INSERM U1312 – BRIC (Bordeaux Institute in Oncology), team SARCOTARGET (leader : Prof. Antoine Italiano)

Site : Institut Bergonié, Bordeaux, France

♦ **Début :** Septembre 2023

♦ **Directrice :** Dr Amandine Crombé (PU-PH en imagerie oncologique)

♦ **Mot-clefs :**

Imagerie médicale ; Radiomics ; Biopsie liquide ; Transcriptomics ; Prédiction ; Pronostic ; Oncologie ; Médecine de précision

♦ **Environnement :**

Bordeaux correspond à une large agglomération urbaine située de part et d'autre de la Garonne et possède une des communautés scientifiques françaises les plus larges et dynamiques. Elle est localisée dans le Sud-Ouest, près de l'Océan Atlantique, du bassin d'Arcachon, du pays Basque et des Pyrénées, et est classée au patrimoine mondial de l'UNESCO, permettant de nombreuses activités culturelles et sportives.

♦ **CONTACT**

Les candidats intéressés sont invités à envoyer leur CV et une lettre de motivation par email au Dr Amandine Crombé (crombeamandine2@gmail.com)



English version

◆ Title:

Correlating and combining intra- and inter-metastases radiophenotypic heterogeneity and molecular heterogeneity according to circulating tumor DNA to improve prognosis prediction and response under systemic treatment in patients with metastatic solid cancers.

◆ Summary:

The extensive quantification of the radiologic phenotype of solid cancers on CT-scan and MRI through radiomics approaches has recently highlighted the relationships between medical imaging and histologic and molecular biomarkers of those cancers, response to treatment and patients' survivals.

However, current radiomics approaches do not take into account the polymorphism of the metastatic disease of those patients, including the heterogeneity (or conversely, the homogeneity) from one metastasis to another one within a same patient, although it supposes underlying different tumor clones.

Meanwhile, liquid biopsies are increasingly used in expert centers to quantify the amount of circulating tumor cells, to sequence them and to identify new clones, with the aim to develop new biomarkers.

Those two approaches, (i) radiomics (possibly aided with deep learning) and (ii) circulating tumor DNA sequencing, share the following features: non-invasiveness and global analysis of the disease, in addition to a vision of the disease on opposite scales at a given moment: macroscopic and spatial on one side, and molecular without spatial information on the other side.

The hypothesis that this PhD would like to investigate is that those two approaches are complementary and can enrich each other through innovative hybrid biomarkers.

To do so, we will study the multi center randomized prospective trial named COPE, promoted by Bergonié institute (circulating tumor DNA sequencing to improve the management of patients with colorectal and non-small cell lung cancers), of which the aim is to explore the impact of those liquid biopsies on oncologic decision and patients' outcomes together with medical imaging (i.e., regular contrast-enhanced CT-scans) (N=332 patients, with 66.7% followed both with imaging and liquid biopsies).

In a multidisciplinary team gathering physicians and researchers with expertise in bioinformatics, molecular biology, applied mathematics, oncologic imaging and radiomics approaches, the objectives will be: (1) to quantify the intra- and inter-lesions radiological heterogeneity at baseline and during systemic treatments, (2) to quantify the molecular heterogeneity on liquid biopsy at baseline and during systemic treatments, (3) to study the links between those two types of heterogeneity, and (4) to study their predictive values alone and in combination in order to predict the response to systemic treatment and patients' survivals.

◆ Skills and interests:

- Mixed profile with strong interests for oncologic imaging (including image processing, CT-scan, MRI, radiomics analyses), bioinformatics (including transcriptomics analyses), and applied mathematics (machine learning, supervised and unsupervised analyses, multi-instance learning, deep learning) for healthcare
- Advanced level in R and/or Python

◆ Funding: The PhD is entirely funded for 3 full years.

◆ Laboratory: INSERM U1312 – BRIC (Bordeaux Institute in Oncology), team SARCOTARGET (leader : Prof. Antoine Italiano)

Location : Institut Bergonié, Bordeaux, France

♦ **Start:** Septembre 2023

♦ **PhD supervisor:** Dr Amandine Crombé (Professor in oncologic Imaging at Bordeaux university)

♦ **Keywords:**

Medical imaging; radiomics; liquid biopsy; transcriptomics analyses; prediction; prognosis; oncology; precision medicine.

♦ **Environment**

Bordeaux is a 1-million urban area and hosts one of the largest university and research community in France. Located in South west of France in close proximity of the Atlantic Ocean, the Basque country and the Pyrenees mountains, Bordeaux is part of the World Heritage List, offers a wide range of cultural and outdoors activities.

♦ **How to apply?**

Interested candidates should send their detailed CV and a cover letter by email to the attention of Dr Amandine Crombé (crombeamandine2@gmail.com)

