



**AXE 3 : "Ciblage multimodalités en
cancérologie, programme
CIMULCAN"**

Comité de pilotage : E. Lartigau, V. Gregoire

Le but du ciblage anatomique est d'améliorer la qualité du traitement, de la détection et de la délimitation de la cible macroscopique, tout en limitant les effets « collatéraux » délétères. Les progrès se feront grâce à la réflexion transdisciplinaire entre les métiers de l'image, de la balistique, de la physique et du métabolisme tumoral. Le ciblage technologique avec l'apport technologique du robot CyberKnife ouvre la possibilité de développements en radiothérapie mais également la voie à une recherche technologique dans des domaines comme la chirurgie ou la vectorisation intratumorale de médicaments.

Cet axe sera organisé en 3 thèmes :

I. THEME 1 : Radiothérapie ; Définitions et objectifs

Equipes concernées : Services de radiologie, de radiothérapie du Cancéropôle et de médecine nucléaire du Cancéropôle, Hôpital Saint Luc-Bruxelles, Daniel den Hoed cancer center-Rotterdam, Université de Liège, Air France Consulting, Roissy, INSAT, Toulouse, Cyceron-Caen, EA 1049-Lille, LMP EA 2443, - Maubeuge, ENSCL F Lille 1, Université de Vicenza.

La majeure partie des projets de ce thème faisaient partie de l'axe « **Ciblage multimodalité en radiothérapie conformationnelle** » du projet 2003. Le but est de prolonger et élargir cette thématique aux tumeurs cérébrales, oesophagiennes et prostatiques

1.1 : Définition des volumes :

Coordonnateur : V. Grégoire, Cliniques Saint Luc et Université Catholique de Louvain, Bruxelles

1.1.1 Etudes fondamentales :

Détermination et validation d'une méthode de mesure du volume tumoral fonctionnel et son impact dans la définition des volumes en radiothérapie (technique de segmentation : méthode de partage des eaux).

1.1.2 Développement de stratégies pré-cliniques

Evaluation de la prolifération par FL Thymidine. Nouveaux isotopes (EGFR).

1.1.3 Etudes cliniques :

Place de l'imagerie TEP dans la planification de traitement en radiothérapie conformationnelle des tumeurs bronchiques et des maladies de hodgkin..

Evaluation de l'oxygénation tissulaire par ^{18}F -IF3 et mise en correspondance TEP/IRM.

4 protocoles cliniques : Poumon et ORL

1.2 Définition de la dose : les nouvelles dosimétries

Coordonnateur : Peter Levendag, Daniel den Hoed cancer center, Rotterdam, The Netherlands

1.2.1 Dosimétrie in vivo par Mosfets

Mise en oeuvre de dosimètres in vivo de type mosfets pour les patients sous CyberKnife : pastilles sous muqueuse, endorectale ou implantées in situ (foie).

1.2.2 Dosimétrie par gels

- (i) Intégrer les modèles de réponse des tissus normaux et tumoraux théoriques ou évalués individuellement
- (ii) Optimiser la balistique d'irradiation en tenant compte globalement des incertitudes de positionnement, des mouvements du patient et des connaissances radiobiologiques.
- (iii) Réaliser de nouveaux gels inclus dans des matrices macroporeuses d'alumine assurant stabilité et sensibilité
- (iv) Tester les performances de ces gels en cas d'irradiation à géométrie complexe

1.3 Définition des indications cliniques : Robotisation & radiothérapie

Coordonnateur : Eric Lartigau, Centre Oscar Lambret et Université Lille II

1.3.1 : recherche clinique : tumeurs hépatiques, prostatiques, ORL et récidives en territoires irradiés.

Mise à disposition des techniques de radiothérapie extra crâniennes en conditions stéréotaxique aux services de radiothérapie universitaires du cancéropôle. Un PHRC : tumeurs hépatiques. 3 protocoles cliniques : ré irradiation, compléments d'irradiation, tumeurs prostatiques localement évoluées (non chirurgicales).

1.3.2 : Curiethérapie prostatique robotisée :

Collaboration avec l'équipe de Rouen.

1.3.3 : Qualité et sécurité en robotique médicale :

Formation des personnels : mise en œuvre du retour d'expérience et de l'évaluation du risque selon la méthodologie CREX /Orion.

II. THEME 2 : Chirurgie

2.1 : Tumeurs prostatiques : Thérapie robotisée du cancer de la prostate : Identification, morphométrie, diagnostic, pronostic et traitements guidés par l'imagerie.

Equipes concernées : Services d'imagerie CHU de Lille Pr Lemaitre, Dr Puech, Département d'Urologie du CHRU de Lille Pr A. Villiers, INSERM U703 Thérapie interventionnelle assistée par l'image et la simulation J. Rousseau, Dr Puech, N. Betrouni, Service d'anatomo-pathologie CHU de Lille Pr Leroy, Service de médecine nucléaire CHU de Lille Dr Huglo.

Nous avons démontré et validé la précision de l'IRM dynamique pour l'identification du cancer de la prostate. Les objectifs de l'imagerie sont de permettre le ciblage des biopsies, mais aussi la planification et le suivi en temps réel, de guider les traitements par agents physiques ou chirurgie avec l'aide de la navigation 3D en temps réel et de la robotisation et de monitorer la lésion tumorale après thérapie partielle.

2.1.1 Segmentation et caractérisation tissulaire multimodale de la prostate IRM.

Couplage de l'imagerie multimodale morphologique (IRM séquences T2), fonctionnelle et métabolique (TEP) au moyen d'outils d'aide au diagnostic (IRM dynamique séquences T1 injectées, TEP) et validation par confrontation histopathologique avec morphométrie.

2.1.2 Recalage et fusion tridimensionnelle en temps réel d'images échographiques, d'imagerie en coupe (TDM ou IRM) et d'informations diagnostiques (segmentation des lésions) pour guider les biopsies dirigées de la prostate (partenariat avec la société ESAOTE).

2.1.3 Thérapie robotisée guidée par l'imagerie.

Utilisation des techniques citées ci-dessus de couplage de l'imagerie morphologique et fonctionnelle pour la chirurgie robotisée avec l'image 3D du champ opératoire (robot Da Vinci S avec couplage d'imagerie). 2- Thérapie ablative partielle sous navigation échographique en temps réel par agents physiques (HIFU, Laser, Photothérapie dynamique, Cryothérapie, Chirurgie robotisée (da Vinci).

2.2 : Neurooncologie

Le traceur TEP " idéal ", devrait permettre 1) l'établissement d'un grading tumoral indépendant du grading histologique ; 2) une prédiction de la réponse au traitement (chirurgical, radio ou chimiothérapique) 3) une distinction entre processus tumoral récidivant ou phénomène intercurrent ou iatrogène (inflammation, radionécrose).

Dans le cas des gliomes astrocytaires et de hauts grades, le [18F]FDG manque de spécificité et de sensibilité. Au contraire, les acides aminés, et tout particulièrement la 11C-L-méthyl-méthionine ([11C]MET), semblent mieux adaptés aux travaux neuro-oncologiques. Cependant, la faible demi-vie de la [11C]MET, et la

nécessité de l'utiliser dans un environnement technologique contraignant, ont limité son utilisation. Ce point justifie la recherche d'autres traceurs, marqués au 18F, dont la captation serait comparable à celle de la [11C]MET, qualitativement et quantitativement. Le marquage des acides nucléiques a conduit à la préparation du [F18]FLT. il apparaît nécessaire de définir la place potentielle du [F18]FLT dans l'exploration des gliomes cérébraux.

Equipes concernées : Cycéron-Caen, Service de neurochirurgie CHU de Caen et de Lille

Objectifs : Le site de Caen dispose des moyens techniques, de l'expérience et des compétences humaines pour conduire, une telle expertise. Depuis 1989, et le début des activités du GIP Cycéron, il est en effet l'un des seuls sites français ayant utilisé conjointement et à grande échelle le [18F]FDG et la [11C]MET pour des travaux de recherche clinique sur les gliomes. Les patients explorés dans cette nouvelle étude appartiendront à l'une des 3 catégories suivantes : gliome (classification OMS) de grade II ou III ou glioblastome, primaire (non encore traité) ; suspicion de récurrence ou de radionécrose chez un patient ayant reçu de la radiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un gliome ; et métastase cérébrale unique. Chaque patient sera exploré en TEP conjointement par [18F]FLT et [11C]MET. Les données d'imagerie TEP seront corrélées avec celles de l'imagerie anatomique, de l'imagerie métabolique spectroscopique et de données simple volume par résonance magnétique, de l'anatomo-pathologie morphologique, de l'immuno-histo-chimie, et du suivi clinique. Une séquence 3DT1 IR sera utilisée comme référence spatiale et permettra de recalibrer les différentes séquences IRM et TEP entre elles, selon des procédures standardisées. Des cartographies des zones agressives (*a priori* prolifératives), hypoxiques et nécrotiques pourraient ainsi être réalisées.

Analyse des données : l'évaluation du volume lésionnel sera effectuée sur une station de travail SUN en utilisant une méthode semi-automatique selon plusieurs étapes (Dou W et al., 2007).

Spectroscopie : les différents spectres obtenus par résonance magnétique seront analysés sur une station de travail VENUS grâce au logiciel SA/GE 7 (SA/GE : copyright © 1993-2005 by general Electric Company). A partir des données brutes, les spectres seront reconstruits et ajustés par la correction de la phase et de la ligne de base. Ensuite les pics de N acétyl aspartate et de Choline pourront être analysés en terme d'aire sous la courbe, d'amplitude et de ratio d'amplitudes et d'aires de Choline/NAA, Choline/Cr, NAA/Cr et lactate/Cr (De Certaines et al., 2006 et Constans 2006) et visualisées sous forme de cartographies métaboliques quantifiées.

III. THEME 3 : traitements médicaux ciblés : nouvelles cibles, vectorisation et injections intratumorales.

3.1 : Nouvelles Cibles : Voie mitochondriale de la mort post irradiation :

Recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures par l'association cetuximab et radiations ionisantes

Le projet vise à rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures par l'association cetuximab et radiations ionisantes. Ce projet innovant s'inscrit dans le projet structurant de radiothérapie multimodale soutenu par l'Inca et le Canceropôle Nord Ouest.

Dans le projet il s'agit :

- (i) de caractériser les interactions moléculaires et fonctionnelles entre les voies de signalisation oncogénique passant par le récepteur de l'épidermal growth factor et l'atteinte de l'ADN après traitement par radiations ionisantes et
- (ii) d'apporter des bases rationnelles à la sélection des patients pour ces traitements et la détermination de facteurs prédictifs de réponse thérapeutique dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dans un premier temps, la caractérisation des facteurs génétiques et épigénétiques de la sensibilité/résistance aux thérapies ciblant l'EGFR associée aux radiations ionisantes sera réalisée sur des modèles cellulaires et des modèles de xénogreffes.

Dans un second temps, la sélection des patients et la détermination des facteurs prédictifs de réponse seront réalisés lors d'essais cliniques réalisés dans le département de radiothérapie du centre Oscar Lambret.

Equipes concernées : laboratoire de pharmacologie du Centre Oscar Lambret / INSERM U837/IRCL/IMPRT IFR 114.

3.2 : vectorisation et injections robotisées:

3.2.1 : Robotisation de l'abord prostatique (biopsies, thérapies ciblées).

Equipes concernées : Pr P. Nickers, Centre Oscar Lambret, Lille et Université de Liège, Belgique.

De manière à potentialiser les traitements locaux, de nombreux radiosensibilisants ont été proposés dont les nouvelles thérapies biologiques par inhibiteurs de l'angiogenèse et des récepteurs d'EGFR.... Les premiers résultats ne démontrent cependant pas de résultats exceptionnels. Une des raisons pourrait résider dans le fait que les vaisseaux tumoraux sont de calibre plus étroit et sinueux. Ce phénomène, combiné à l'augmentation de pression partielle du liquide intercellulaire, limite les possibilités pour certaines molécules de parvenir à la tumeur.

Objectifs : développer un système robotique pour injecter de manière homogène tout type de thérapie à l'intérieur de la prostate. Trois volets sont proposés dans cette recherche :

- (i) localiser au mieux dans la prostate la composante macroscopique de la tumeur qui devra être particulièrement ciblée. Vont être utilisées les techniques d'IRM en diffusion, avec étude de vascularisation et par spectroscopie, voir le TEP Scan avec des marqueurs tels la choline...
- (ii) développer une méthode robotique qui permettra d'injecter à l'intérieur de ces volumes cibles de manière homogène, tout en tenant compte du mouvement relatif de l'organe pendant l'injection. Une étude sur les pressions d'injection nécessaires demandera des contrôles histologiques préalables
- (iii) étudier la répercussion sur le système immunitaire d'injections locales de thérapie biologique ou génique
- (iv) ouvrir enfin ces possibilités à d'autres sites tumoraux (col utérin, récurrences pelviennes, autres localisations telles les tumeurs cérébrales, de la tête et du cou...)

3.2.2 : Injections intra tumorales ou par voie intra artérielles de thérapies ciblées dans les tumeurs de la tête et du cou

Chimiothérapie intra-artérielle (CIA) et radiothérapie dans les tumeurs avancées de la cavité buccale. Il y a plus de trente ans que Snow [1] à Amsterdam avait montré les avantages de la CIA en comparaison à la chimiothérapie intraveineuse en modèle animal. En 1991, le groupe Tête et Cou de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publiait une étude randomisée de CIA associant l'Oncovin® et le Methotrexate [2] avant chirurgie de la cavité buccale ou de l'oropharynx latéral. La survie et le contrôle local étaient significativement améliorés pour les tumeurs du plancher buccal mais cette amélioration n'était pas retrouvée pour les autres sous-localisations. La technique de CIA faisait alors appel à des cathéters mis en place dans la région pré-tragienne dans l'artère temporale superficielle. Leur maintien en place n'était pas sans poser des problèmes techniques qui ne permettaient pas d'envisager de laisser le cathéter plus d'une dizaine de jours.

L'idée est donc de ré-évaluer cette CIA pour des tumeurs avancées non résécables ou pour lesquelles les chances d'exérèse avec de marges saines sont faibles. La CIA serait administrée par l'intermédiaire d'un système totalement implantable, le cathéter étant positionné dans l'artère linguale par voie temporale sous contrôle radiologique. La chimiothérapie utiliserait une association de docetaxel et soit de carboplatine, soit de cisplatine durant une irradiation à fractionnement conventionnel. Une discussion avec l'industrie pharmaceutique (Sanofi-Aventis France) a été initiée.