

PCaFLA

**Ciblage focal du cancer de la prostate
par laser interstitiel**

ONCO-THAI

Thérapies Lasers Assistées
par l'Image pour l'Oncologie



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Université Lille 2
Droit et Santé

Unité Inserm ONCO-THAI

« Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie »

L'Unité Inserm ONCO-THAI « Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie » développe des thérapies minimalement invasives utilisant la lumière laser. Ces thérapies ont recours à l'imagerie multimodalité, en phases pré-opératoire (simulation, planification), per-opératoire (imagerie interventionnelle) ou post-opératoire (suivi, évaluation thérapeutique)

Les principaux programmes de recherche de l'unité concernent :

- ▣ d'une part les cancers localisés de certains organes : prostate, cerveau (glioblastome), col de l'utérus qui consistent à mettre en œuvre des **thérapies focales par laser interstitiel**
- ▣ d'autre part les cancers diffus des cavités péritonéale (carcinose) et pleurale (mésothéliome) qui conduisent à utiliser des **thérapies laser intra-cavitaires**.

Le projet de l'unité s'appuie sur des plateformes techniques (logicielles et matérielles) issues des travaux de recherche menés sur i) la modélisation mathématique de l'interaction lumière - tissu biologique, ii) l'imagerie médicale iii) les travaux de simulation, de planification et de suivi de traitement. Ces plateformes sont essentielles pour la réalisation des études pré-cliniques ou cliniques et à la base des transferts technologiques vers l'industrie.

ONCO

Cancer de la prostate : Contexte et enjeux

Le cancer de la prostate (PCa) est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans dans les pays industrialisés. L'incidence croissante de ce cancer (+ 8,5% entre 2000 et 2010 en France) est rapportée au vieillissement de la population et à la diffusion du dépistage individuel (dosage de PSA et toucher rectal).

Pour l'association française d'urologie, les recommandations thérapeutiques actuelles du cancer de prostate localisé, consistent en une approche radicale visant à traiter toute la glande (prostatectomie radicale, radiothérapie, curiethérapie ou ultrasons focalisés de haute intensité).

Le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques permettant un traitement focal des lésions cancéreuses au sein de la prostate est aujourd'hui discuté. La thérapie focale ou ablation sub-totale est définie comme une technique permettant de réaliser l'ablation d'une région cancéreuse connue de la prostate en épar-

gnant les tissus sains et les structures adjacentes comme l'urètre et la paroi rectale. Cette préservation a pour but de diminuer les effets indésirables (dysfonction érectile et incontinence) liés à la proximité des bandelettes neuro-vasculaires et du sphincter strié. Il s'agit donc « d'une ablation sélective de la zone malade afin de minimiser la morbidité sans compromettre l'espérance de vie ».

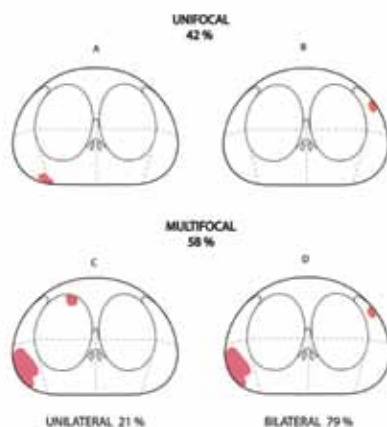


Illustration de foyers de
cancer dans la prostate

Différentes formes d'énergie sont en développement pour réaliser ces thérapies focales. Le laser interstitiel pourrait être une solution adaptée à un organe confiné comme la prostate. Les thérapies laser peuvent se faire de deux façons :

La thérapie photodynamique (PDT) consiste en l'exposition à une lumière laser de cellules tumorales photosensibilisées par l'administration générale ou locale d'un agent pharmacologique (PS). Différents PS existent et sont en phases de test pour l'application dans le traitement du cancer de la prostate.

La thérapie thermique (LITT) consiste en l'induction d'une nécrose tissulaire par thermothérapie à l'aide de fibres laser diffusantes placées dans la prostate. Basée sur l'émission d'un laser de faible puissance délivrant son énergie lumineuse à l'aide de système optique adapté (diffuseur), la LITT provoque une zone de nécrose de coagulation dont le volume peut être contrôlé en limitant les dommages des structures adjacentes à la tumeur.

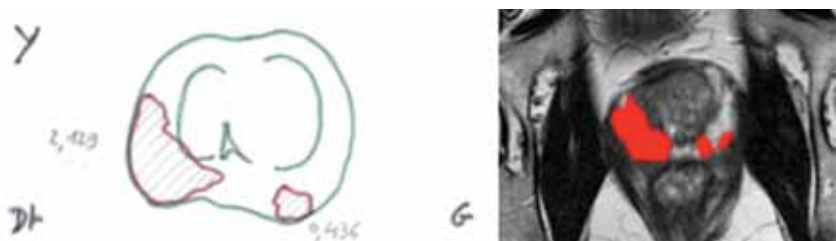
Cependant, l'essor de telles techniques ne peut se réaliser sans le développement d'outils pour le diagnostic et la cartographie précise des zones cancéreuses dans la glande. Le PCa étant un cancer multifocal. L'IRM multiparamétrique (T1W, T2W, perfusion et diffusion) présente un moyen aujourd'hui reconnu pour la détection de lésions naissantes dans la prostate.

Les objectifs de ces recherches sont de développer des outils d'aide au diagnostic par ordinateur (Computer Aided Diagnosis) du cancer de la prostate en utilisant l'IRM multiparamétrique et la mise en place de plateformes de thérapie par laser interstitiel efficace et reproductible. Les travaux concernent également la définition des critères d'éligibilité et d'inclusion qui permettront de proposer ce type de traitements aux cas les plus adaptés.

Des réalisations et un projet

CAD du PCa

De par ses activités précédentes, l'Unité 703 bénéficie d'une forte expérience dans le domaine du traitement d'images pour la planification et le guidage de la radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate.



Exemple de détection réalisée avec les outils développés dans l'unité 703. *Lopes et al. Med Phy 2011*

Cet acquis a été exploité pour le développement d'outils informatiques pour le traitement automatique des IRM multiparamétriques de la prostate. Ainsi, les premiers résultats ont concerné la détection des tumeurs sur l'IRM de perfusion et T2W.

Ces travaux se poursuivent dans le cadre d'un projet financé par l'INCA déposé en réponse à l'AAP PAIR Prostate (2010-2014).

Laser interstitiel thermique (LITT)

Pour la modélisation et l'optimisation de cette technique, un modèle préclinique (Cellules Dunning R3372 injectés à des Rats Copenhague) a été mis en place en collaboration avec les services du Département Hospitalo-Universitaire de Recherche Expérimentale de Lille (DHURE). Les premiers travaux ont permis d'identifier les paramètres permettant d'avoir une reproductibilité dans le volume de nécrose obtenue.



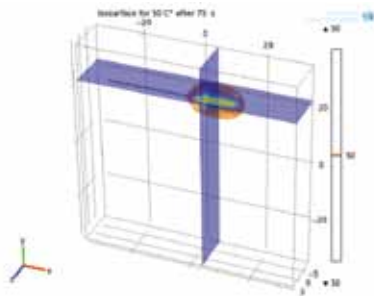
Nécrose de coagulation obtenue par un tir laser dans le modèle préclinique. Image obtenue par la microIRM du DHURE de Lille. *Colin et al. BJU 2011*

La simulation en complément à l'expérimental

L'expérimentation pré-clinique est un bon moyen de test pour les nouvelles procédures. Cependant, elle reste chère et coûteuse en terme de logistique. Ces raisons nous ont mené à imaginer d'autres moyens. Les recherches ont concerné deux solutions :

La simulation in silico

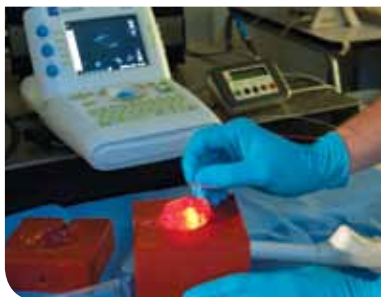
Les effets de l'interaction laser-tissu et la propagation de la chaleur peuvent être modélisés et simulés en utilisant des procédés mathématiques puissants. Ainsi, en utilisant des logiciels comme Comsol® et Matlab® et en prenant en compte les propriétés du tissu prostatique, ces effets ont été simulés et corrélés aux résultats obtenus sur le modèle préclinique.



Simulation des effets d'une fibre laser diffusante dans le tissu prostatique.
Marqa et al. BEO 2011

La simulation sur fantôme

La seconde solution mise en place a concerné le développement d'un fantôme anatomiquement valide mimant un pelvis, une prostate, un urètre et un rectum. Il est compatible avec l'imagerie IRM ainsi que l'imagerie échographique. La prostate est fabriquée avec une composition spécifique lui permettant d'exhiber les mêmes propriétés optiques que le tissu prostatique. Toutes ces caractéristiques font de ce fantôme un excellent dispositif de simulation d'une procédure de LITT pour la prostate.



Simulation d'un tir laser guidé par imagerie échographique dans le fantôme. *Brevet (Inserm-Transfert)*

La clinique

Pour la mise en place clinique de cette technique, un partenariat est en préparation avec un industriel du domaine du laser. Le partenariat va permettre le transfert technologique et le montage de protocole d'évaluation clinique.

Thérapie photodynamique interstitielle (iPDT)

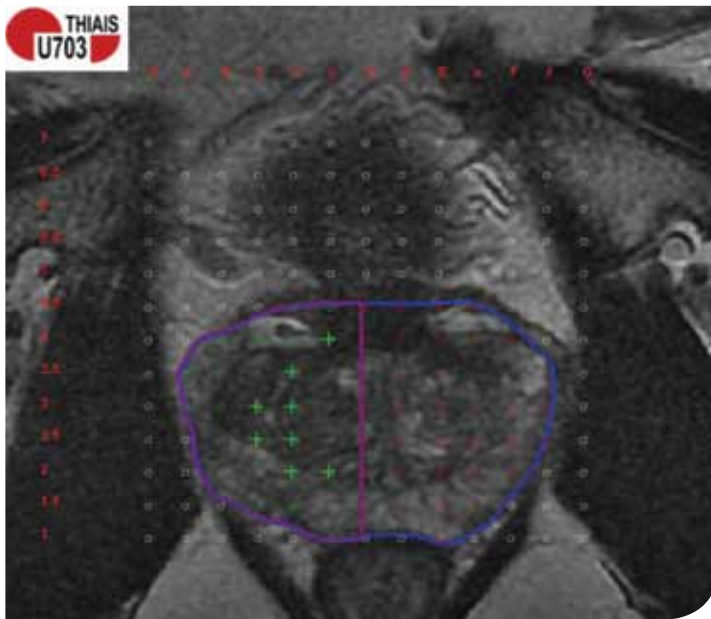
Depuis 2009, l'unité 703 collabore activement avec la Société Steba Bio-Tech dans le cadre des phases d'évaluation d'un nouveau PS développé par cette société. Ce PS WST11 est injecté au patient par voie intraveineuse et activé par un laser émettant à la longueur d'onde 753 nm. Des patients ont déjà été traités dans le service d'urologie du CHRU de Lille dans le cadre de la phase II du protocole.



Traitement par iPDT d'un patient avec cancer localisé de la prostate avec le PS WST 11 (Steba Biotect).

La planification clé de l'efficacité

La collaboration avec la société Steba BioTech concerne également le développement de nouvelles techniques de modélisation pour réaliser une planification dosimétrique qui garantit de déposer l'énergie nécessaire pour traiter la cible tout en épargnant les organes et tissus sains. Ainsi et grâce à la mise à disposition des données issues des phases précédentes, une nouvelle méthode de planification a été mise au point et un logiciel a été développé. Ce dernier fait partie intégrante du protocole d'évaluation de phase III multicentrique européen (2010-2014).



Logiciel de planification dosimétrique pour la i PDT du cancer de la prostate avec le WST11. *Betrouni et al. Phys Med Biol 2011.*

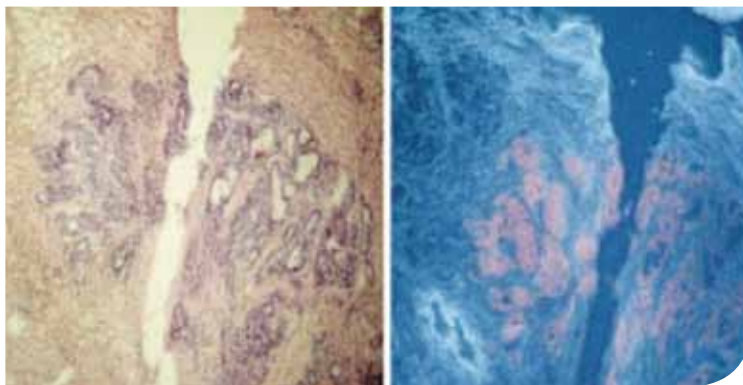


Le lien suivant donne accès à un reportage réalisé pour le compte de l'INSERM sur l'application de cette technique à un patient du CHRU de Lille :

<http://www.universcience.tv/media/4649/la-fibre-guerisseuse.html>

Une iPDT sélective

Aujourd'hui l'iPDT apparaît comme une technique alternative intéressante permettant de cibler de manière focale des lésions prostatiques. Cependant, elle nécessite encore des développements pour la rendre facilement applicable dans une routine clinique. En effet, la bonne utilisation de cette thérapie passe par l'optimisation des trois facteurs qui la régissent: concentration du produit, oxygène et lumière. Or, il existe une autre catégorie de PS permettant une sélectivité de l'action. On peut citer l'acide aminolévulinique (5-ALA) qui est un précurseur de la protoporphyrine IX (PPIX). Le 5-ALA est en réalité un précurseur qui se fixe préférentiellement sur les cellules tumorales. Ces derniers le métabolisent pour créer le PPIX qui un photosensibilisant.



Corrélation entre la fluorescence de la PPIX dans la tumeur de prostate avec la localisation histologique. *Zaak et al. 2003*

Les objectifs

La dosimétrie temps réel de l'iPDT permettant une planification efficace du traitement reste un challenge. L'objectif est donc de mettre au point une plateforme intégrée de simulation, de planification, de guidage et de monitoring de l'iPDT après application préalable d'5-ALA. Les outils mis en place, permettront de moduler le traitement en fonction de la réponse mesurée en temps réel. Les expérimentations seront menées sur le modèle pré-clinique déjà utilisé.

La plateforme intégrera les éléments suivants :

- 1) Modélisation et simulation de l'iPDT fractionnée.
- 2) Optimisation du positionnement des fibres dans la cible.
- 3) Contrôle du traitement en mesurant le photo-blanchiment du PS.

Résultats attendus

Ces travaux permettront de lever tous les verrous empêchant cette technique de faire partie de l'arsenal thérapeutique du cancer. L'iPDT pourrait ainsi devenir une alternative accessible à tous les centres et non seulement aux grands centres spécialisés. La modélisation mathématique de la iPDT

constitue aujourd'hui un domaine en plein développement, où les équipes américaines jouent un rôle très actif. Il est important que les équipes de recherche françaises soient présentes sur ce sujet car la France assume déjà une place prépondérante sur le développement et la commercialisation de PS.

Contacts

Nacim Betrouni (nacim.betrouni@inserm.fr)
Serge Mordon (serge.mordon@inserm.fr)
Arnaud Villers (a-villers@chru-lille.fr)

Unité ONCO-THAI

Institut Hippocrate - CHRU de Lille
152, rue du Dr Yersin
59120 Loos

www.onco-thai.fr

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale