

Détection en per opératoire des cellules d'adénocarcinome ovarien humaines par imagerie de fluorescence applications cliniques ?

DR. E. Mery, Pr. B.Couderc

EA4553

Institut Claudius Regaud, Univ. P. Sabatier

Toulouse



SFCO 2013

fppt.com

PRISE EN CHARGE DE L'ADÉNOCARCINOME OVARIEN

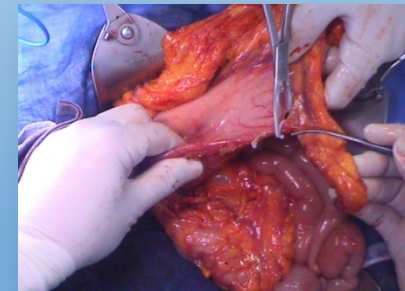
Adénocarcinome ovarien : 1^{ere} cause de mortalité par cancer gynécologique – 4700 nouveaux cas/an en France
Survie à 5 ans < 20%

➡ Traitement de référence : chirurgie de cytoréduction/
chimiothérapie,
Mais : Récidive fréquente (>50%) - chimiorésistance

Diagnostic posé le plus souvent à un stade tardif :
Masses tumorales volumineuses
Envahissement de la cavité abdomino-pelvienne

Prise en charge chirurgicale :

- ➡ Résection large des localisations tumorales.
- ➡ Augmentation de la morbi-mortalité en post-opératoire

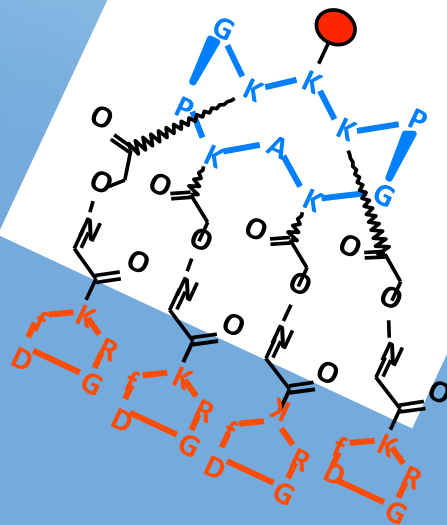


But de l'étude : mise au point de la détection des cellules tumorales disséminées au sein de la cavité péritonéale afin de réaliser une exérèse complète des cellules tumorales : Applications cliniques

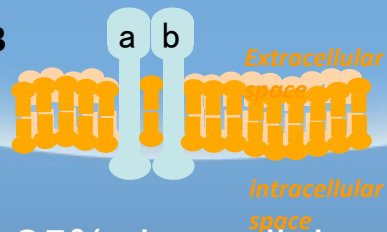
TECHNOLOGIE UTILISÉE : CAMÉRA FLUOBEAM® ASSOCIÉE AU MARQUEUR ANGIOSTAMP®

Marqueur RAFT-(cRGD)4

Angiostamp®



Intégrine $\alpha\beta_3$

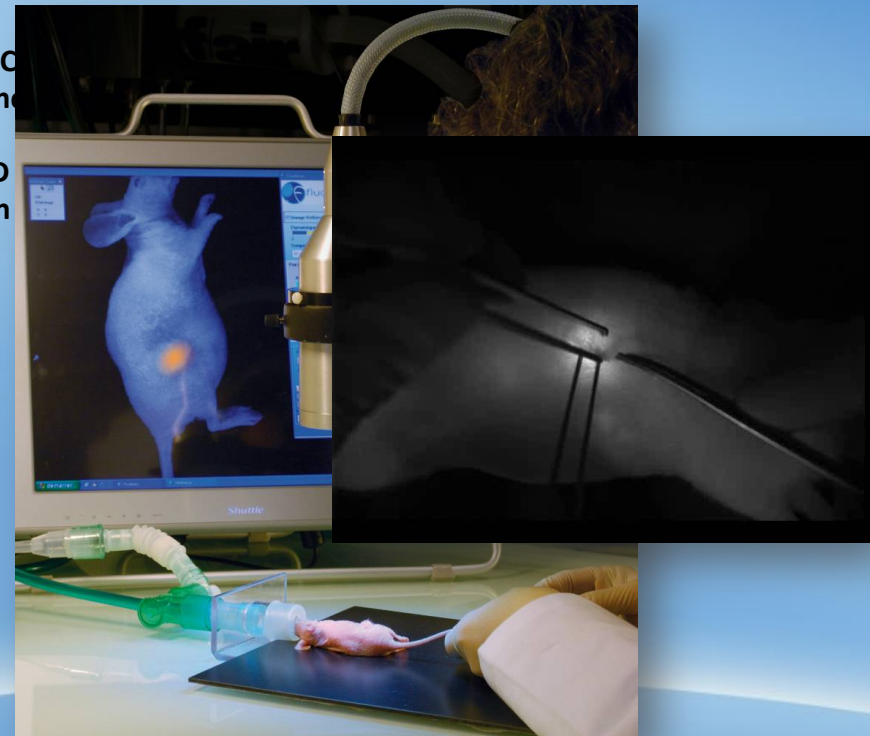


Surface de 25% des cellules tumorales + Endothélium des vaisseaux (angiogénèse tumorale)

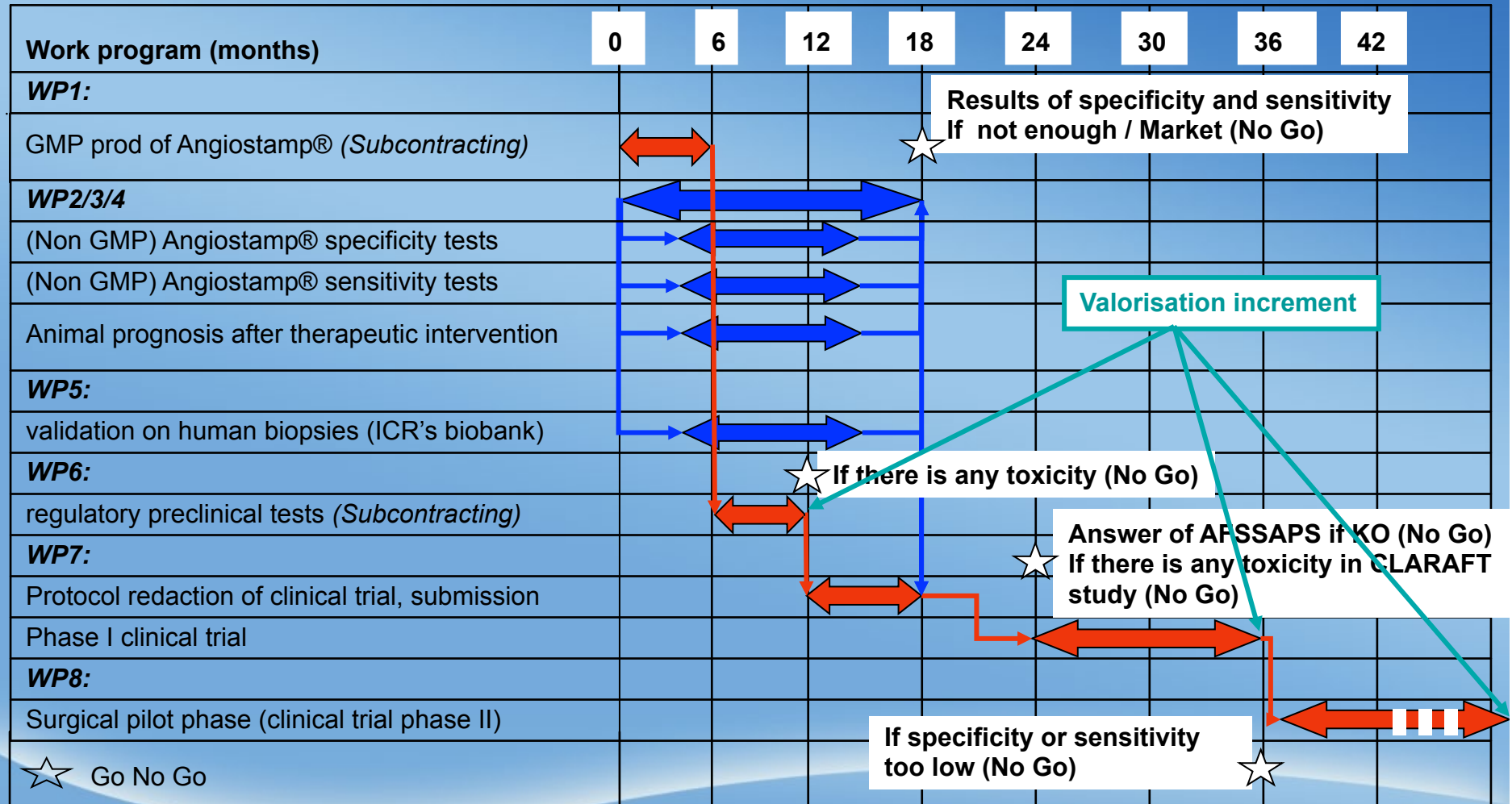
**Caméra
Fluobeam®**

(Near Infrared Fluorescence)

Filtered Lens Cam
Filtered LED
illumination



PLAN DE DEVELOPPEMENT

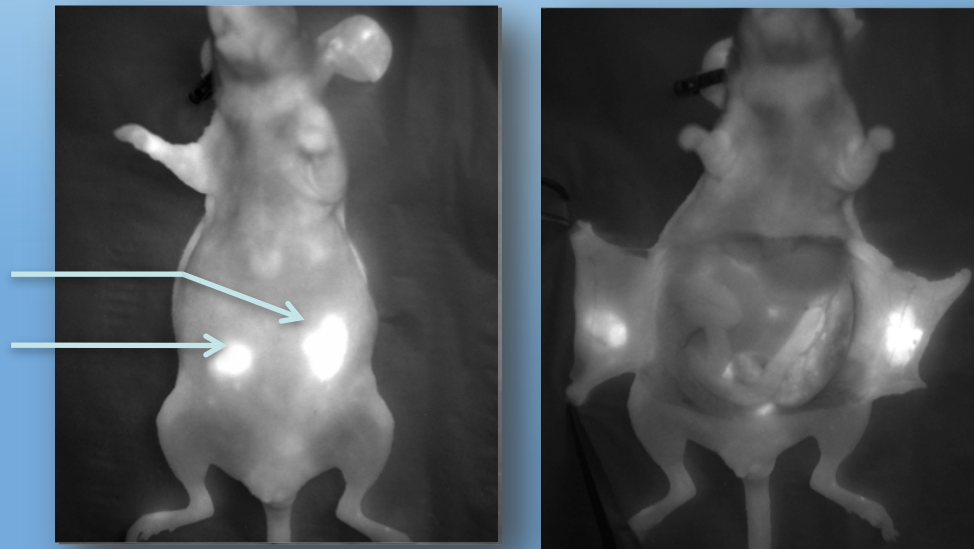


SPECIFICITE ET SENSIBILITÉ DU MARQUEUR – Xénogreffes de cellules d' adénocarcinome humaines

MODÈLE : SOURIS IMMUNODÉFICIENTES AYANT REÇU UNE INJECTION, EN SOUS CUTANÉE, DE TROIS LIGNÉES DE CELLULES HUMAINES D' ADÉNOCARCINOME OVARIEN

Injection i.v. d' **Angiostamp®** 18 heures avant la chirurgie

IGROV-1
SKOV-3



Les lignées IGROV-1, SKOV-3 et OVCAR-3 apparaissent fluorescentes

Angiostamp® marque les trois lignées cellulaires d' adénocarcinome ovarien

SFCO 2013

fppt.com

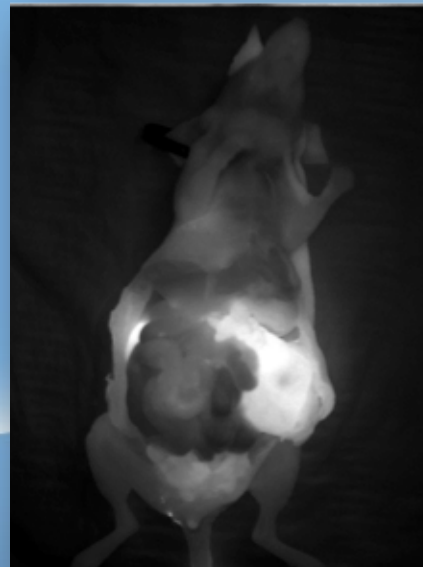
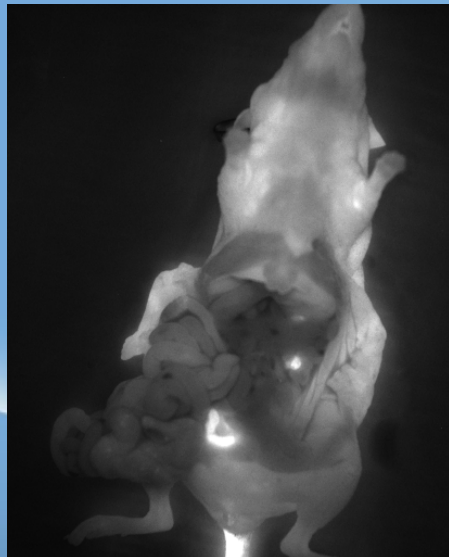
SENSIBILITÉ DU MARQUEUR

MODÈLE : SOURIS IMMUNODÉFICIENTES AYANT REÇU UNE INJECTION, EN INTRAPÉRITONÉAL, D'UNE LIGNÉE DE CELLULES HUMAINES D'ADÉNOCARCINOME OVARIEN

Injection OVCAR-3

- ➡ À J13 : Nodule tumoral inframillimétrique (0,25mm)
- ➡ À J34 : Tumeur de dimension 1,7x1,3x0,6 cm + revêtement granuleux tumoral

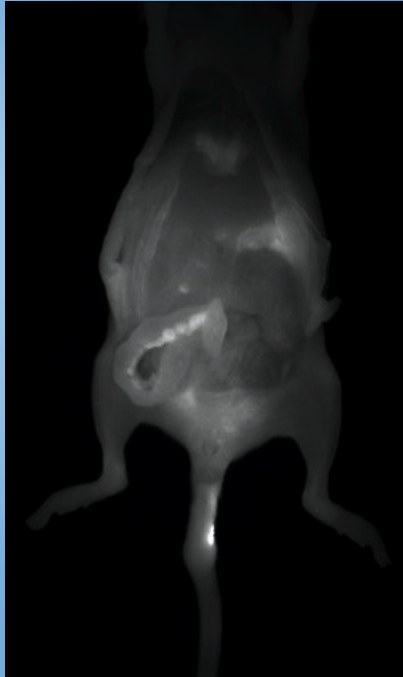
ANALYSE MICROSCOPIQUE DU LABORATOIRE D'ANATOMOPATHOLOGIE : Matériel entièrement tumoral



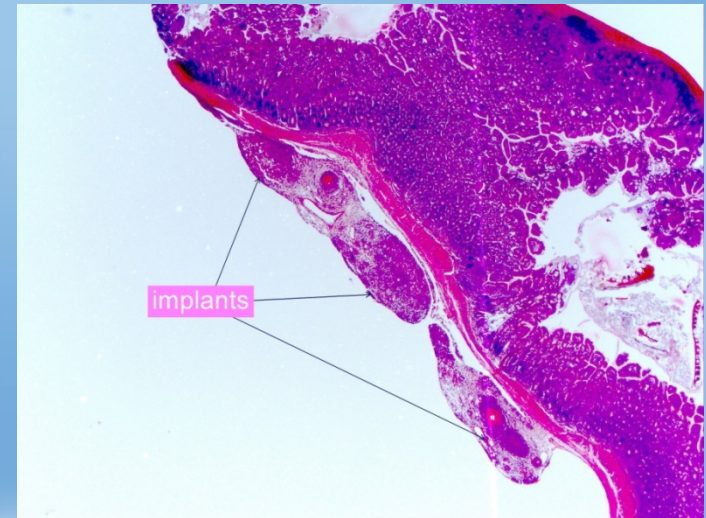
DETECTION INFRAMILLIMETRIQUE

Souris implantées avec des cellules OVCAR-3 en IP

Détection Fluobeam®



Confirmation de leur statut de cellules tumorales



Zones apparues fluorescentes sans signe de malignité :

- L'utérus
- Deux ganglions lymphatiques au niveau péritonéal
- L'appareil urinaire

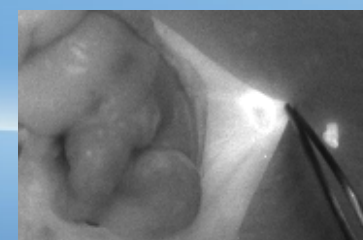
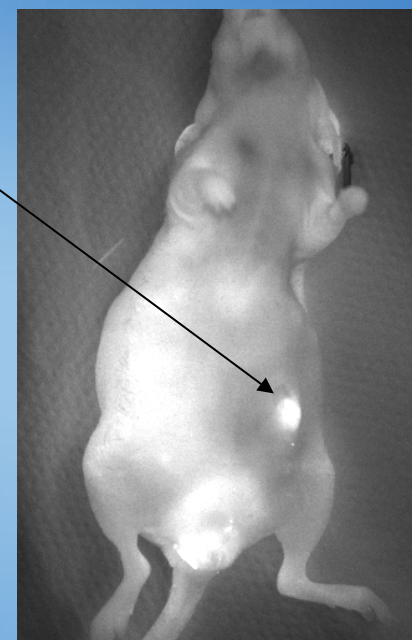
PERTINENCE CLINIQUE : Pourcentage de patientes dont les tumeurs expriment les intégrines $\alpha v\beta 3$? Effet de la chimiothérapie

Implantation de biopsie tumorale humaine (chirurgie) en sous cutanée à des souris Nude 20

Immunohistochimie $\alpha v\beta 3$

Détection **Angiostamp®**
10 jours post-implantation

Détermination du pourcentage de patientes pouvant bénéficier de la technique



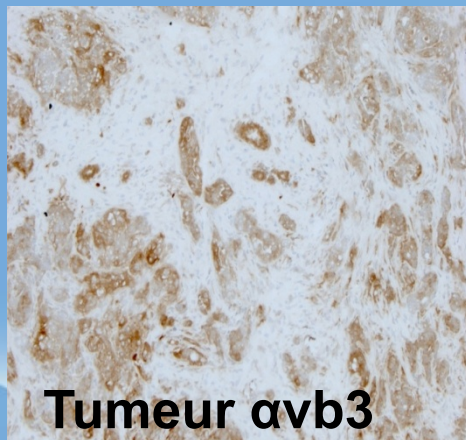
Resumé des tumeurs implantées humaines implantées chez la souris Nude et positive à Angiostamp

number	type	Primary or relapse	Adjuvant therapy at the time of the surgery
1	Serous papillary ovarian carcinoma low grade	primary	Carboplatin/paclitaxel 3 cycles
2	Tubal adenocarcinoma high grade	primary	Carboplatin/paclitaxel 3 cycles
3	Serous papillary ovarian carcinoma high grade	primary	no
4	Ovarian carcinoma low grade	primary	no
5	Serous papillary ovarian carcinoma high grade	primary	no
6	Serous papillary ovarian carcinoma high grade	primary	no
7	Serous papillary ovarian carcinoma low grade	primary	Carboplatin/paclitaxel 3 cycles
8	Tubal adenocarcinoma high grade	relapse	Carboplatin/paclitaxel 3 cycles
9	Serous papillary ovarian carcinoma high grade	primary	no
10	Serous papillary ovarian carcinoma high grade	primary	no

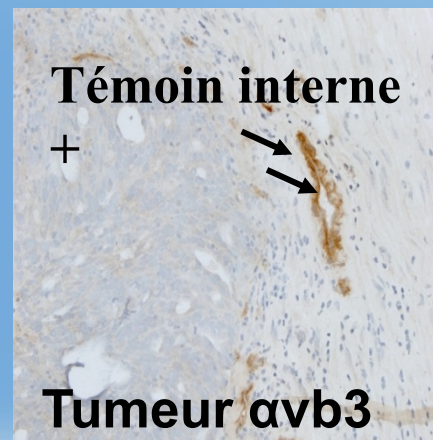
Cellules d' adénocarcinome ovarien humaines détectables en absence expression integrines avb3

Toutes les xenogreffes venant des patientes dans cette étude sont apparus fluorescentes suite à l' injection d' Angiostamp®.

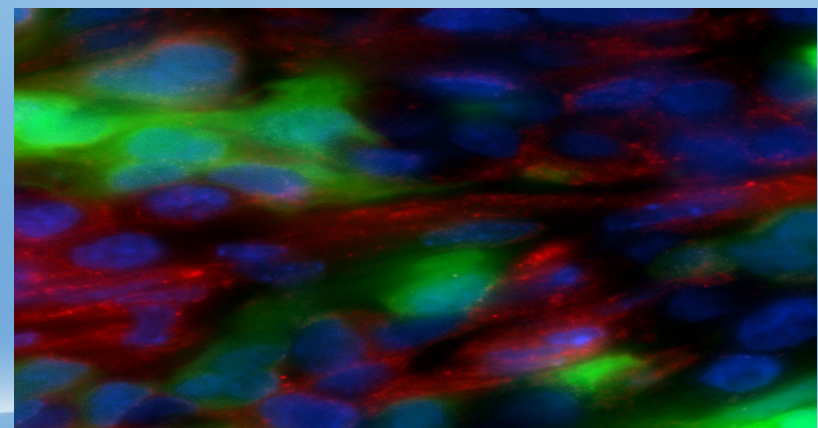
50 % des patientes sont aVb3 positives alors qu' elles sont 100 % détectables en Angiostamp® /fluobeam®



+



-



Angiostamp ® marque la néoangiogénèse tumorale !

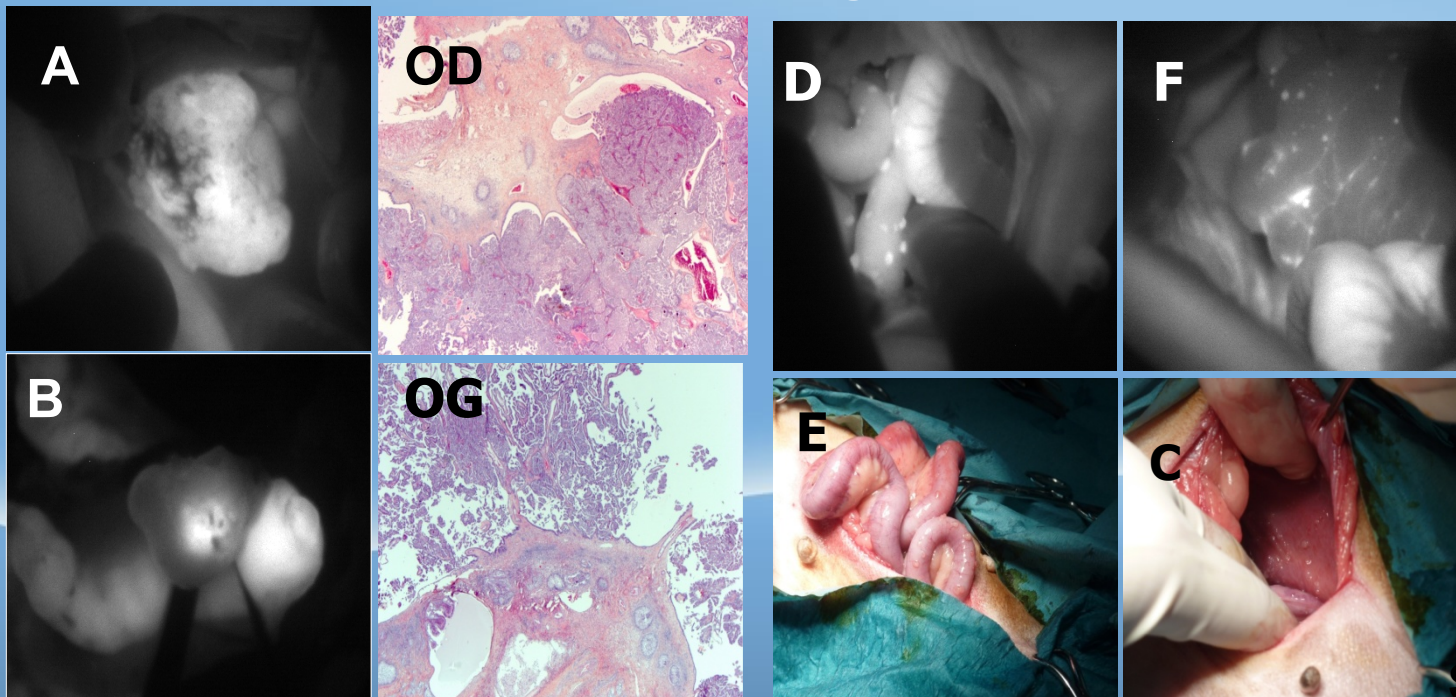
Validation dans un deuxième modèle animal

Bichon de 13 ans opérée pour une suspicion d'adénocarcinome ovarien.

Ovaire droit (A).macroscopiquement tumoral et fluorescent réséqué.
ovaire gauche (B)
macroscopiquement sain,
fluorescent. Décision d'exérèse.
Analyse histologique :
adénocarcinome

Les implants tumoraux de l'utérus (D et E) ont été vus à la fois à l'œil nu et par fluorescence.

Les implants tumoraux au niveau du foie (F) n'ont pu être visualisés que grâce à l'utilisation de Fluobeam® (Angisotamp®).



Conclusion 1

Les tissus tumoraux dans cette étude sont apparus fluorescents suite à l'injection du RAFT-(cRGD)₄.

Spécificité/sensibilité : Angiostamp® /fluobeam® : outil puissant : détection de tumeurs inframillimétriques humaines. (< 0,25 mm détectés)

La majorité des biopsies fluorescentes prélevées contenaient des cellules tumorales

Mais Quelques faux positifs : reins, utérus, 3 ganglions (sur 60 souris analysées)

Pertinence clinique : 100 % biopsies venant des patients détectables par angiostamp®. Divers types tumoraux testés. Expression des intégrines $\alpha_v\beta_3$ maintenues post chimiothérapie

Conclusion 2

**↳ aide précieuse à la réséquabilité complète des tumeurs,
↳ doublée d'une non toxicité et d'une bonne tolérance.**

Prochaines étapes :

- valider l'utilisation de Angiostamp ® pour d'autres pathologies tumorales**
- introduction dans des essais cliniques / Pr F. Beurrier (Lyon) – G. Ferron (Toulouse)**



**E. Mery, M. Golzio, G. Ferron, E. Bellard, AC Sans, JP Delord,
D. Querleu, B.Couderc,**



**Cabinet vétérinaire de
Bordeaux, Cabinets
vétérinaires de l'Isle
Jourdain et de
Tournefeuille**

**S. Guillermet,
P. Rizo**

**M. Golzio,
Elisabeth Bellard
J. Teissie**

**Stéphane Bureau
Didier Lanorre**

Ligue contre le cancer (Tarn et Garonne et Aude) et Groupe de recherche ICR

