LUNG-MAP (*Lung MicroArchitecture Profiling*)
Construction d'un outil prédictif de la distribution spatiale des cellules tumorales vivantes faisant suite au traitement général avant chirurgie du cancer pulmonaire

Porteur du projet :

Pr Nicolas Piton, Plateforme régionale de Pathologie et de Biologie moléculaire, CHU Rouen Normandie

Équipes impliquées :

- CHU Rouen Normandie : services de Pathologie (Pr Nicolas Piton, Noémie Roberto), de Chirurgie Thoracique (Pr Jean-Marc BASTE), de Pneumologie (Pr Florian GUISIER) et de Parasitologie-Mycologie (Dr Damien COSTA, Pr Loïc FAVENNEC)

- Centre Henri BECQUEREL : service de Médecine Nucléaire (Pr Pierre DECAZES)

- INSA Rouen Normandie (Clément CHATELAIN, Florian YGER)

- Inserm U1245 Cancer and Brain Genomics

Introduction :

Le cancer pulmonaire est une maladie grave touchant tout particulièrement la région Normandie. Le traitement avant chirurgie par chimio-immunothérapie est validé pour les cancers pulmonaires localement avancés. Toutefois, avant d'opérer les patients, on ignore si ce traitement général a été efficace, et le cas échéant dans quelle mesure (Figure 1). Dans certains cas, les cellules tumorales disparaissent complètement, et dans d'autres elles restent vivantes et se répartissent dans le « lit tumoral » d'une façon à ce jour difficile à prédire : de manière aléatoire, vers le centre ou vers les marges (Figure 2). Pourtant, une connaissance de la répartition de ces cellules cancéreuses vivantes résiduelles pourrait permettre de les retirer tout en préservant au maximum le poumon sain, enjeu crucial pour éviter une chirurgie trop large et préserver la fonction respiratoire.

Explication :

Nous allons construire un outil capable, à partir des données cliniques, biologiques, d'imagerie et de microbiologie, de prédire avant la chirurgie la réponse au traitement néoadjuvant, et notamment la localisation des cellules cancéreuses persistantes. Un objectif complémentaire vise à caractériser le mycobiome tumoral spécifique et son éventuel rôle dans la résistance au traitement, ce qui semble pertinent étant donné l'intrication probable entre immunité du patient, immunothérapie visant à la réactiver contre le cancer, et germes présents.

80 patients atteints de cancer pulmonaire ayant reçu un traitement néoadjuvant puis opérés au CHU de Rouen seront inclus de manière consécutive. Le lit tumoral sera intégralement prélevé, photographié et découpé pour obtenir des images microscopiques numérisées de grande résolution.

Avec le concours de l'INSA Rouen Normandie, chaque lame virtuelle sera segmentée automatiquement en trois zones afin de permettre une analyse morphométrique : cellules tumorales vivantes, fibrose / inflammation, et cellules tumorales mortes (nécrose) (Figure 3). Nous étudierons pour chaque patient la répartition spatiale des cellules tumorales vivantes et nous corrélerons ces différents profils à des informations cliniques (âge, sexe, tabagisme, type de cancer, extension du cancer, mutations, exposition à des polluants etc.), d'imagerie (scanner, TEP-scanner et radiomique) et aux différentes espèces de champignons présents. Ce modèle prédictif de répartition spatiale des cellules tumorales résiduelles sera construit, grâce à un outil d'intelligence artificielle développé par l'INSA, en corrélant cette répartition spatiale observée sur pièce opératoire à l'ensemble de ces autres informations.

Perspectives :

Notre modèle permettra à terme d'adapter la chirurgie afin de retirer l'ensemble des cellules tumorales vivantes ayant résisté au traitement, tout en épargnant le poumon sain. À terme, cette approche vise à personnaliser pour chaque patient sa chirurgie du cancer, en préservant au maximum la fonction respiratoire tout en s'assurant de retirer complètement la maladie.

Légende des figures :

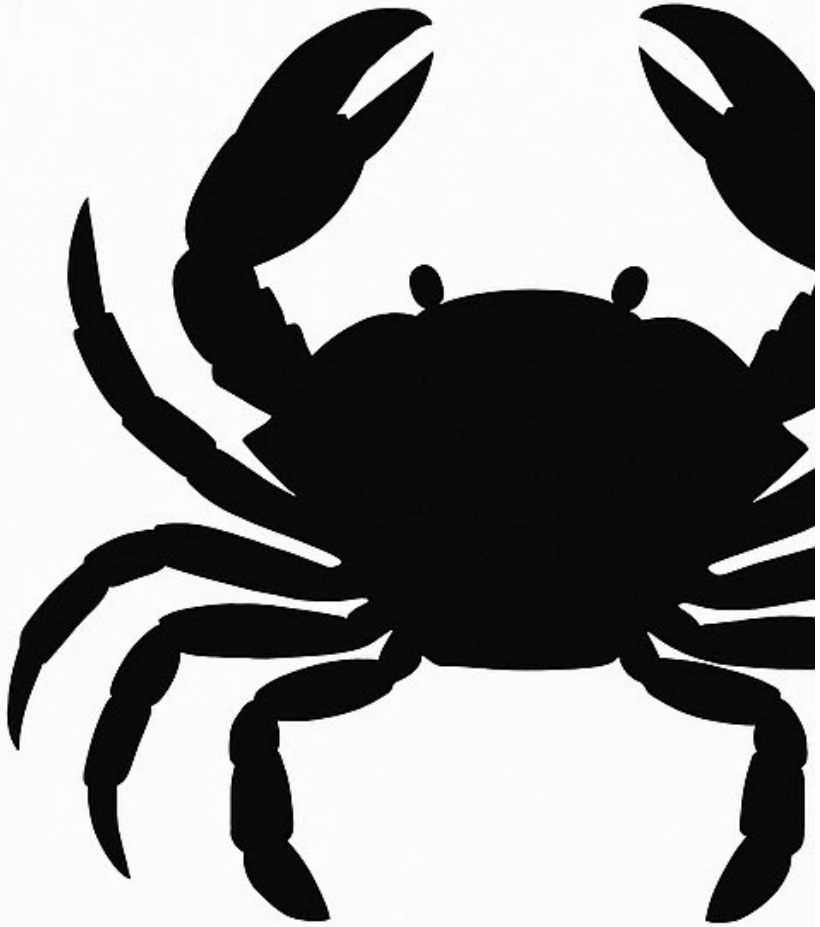
Figure 1 : Le traitement général avant la chirurgie (« traitement néoadjuvant ») place les médecins dans une situation pouvant faire évoquer celle de l'observateur du fameux « chat de Schrödinger », c'est-à-dire qu'il est actuellement impossible de savoir avant la chirurgie si le cancer a été complètement détruit ou s'il existe encore des cellules tumorales vivantes. Dans le doute, l'hypothèse est que le cancer n'a pas été détruit et le geste chirurgical est donc large. Notre projet a pour objectif de prédire cette réponse anti-cancéreuse, afin de proposer un geste chirurgical personnalisé à chaque patient et en lui retirant le moins de poumon normal possible tout en enlevant l'entièreté du cancer résiduel.

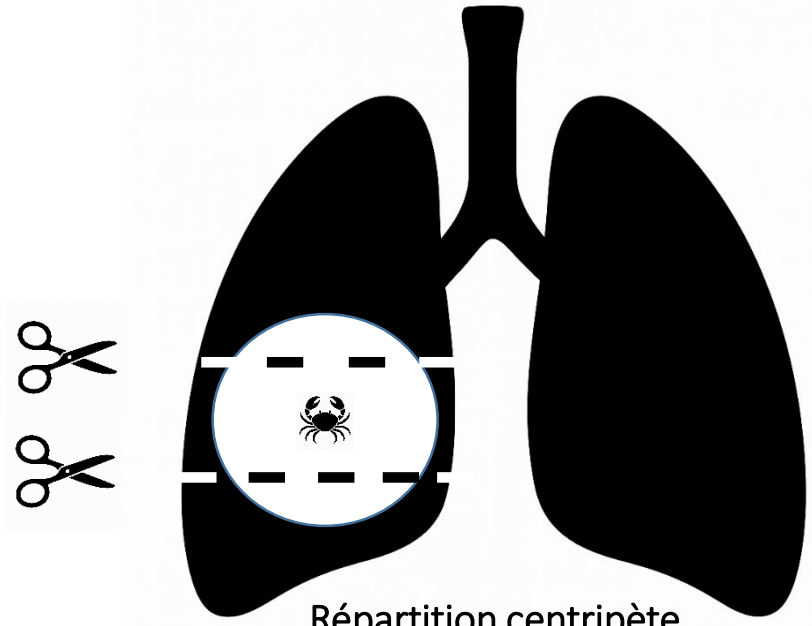
Figure 2 : Notre outil de prédiction de la réponse au traitement général permettra d'adapter pour chaque patient le geste chirurgical, voire dans certains cas de ne pas opérer le patient si toutes les cellules tumorales sont mortes (exemple en bas à droite).

Figure 3 : Il s'agit d'une observation au microscope du cancer pulmonaire après le traitement général. Nous étudierons pour chaque patient la répartition des cellules tumorales vivantes suite au traitement général précédant la chirurgie. Pour cela, nous développerons avec les chercheurs de l'INSA Rouen Normandie un outil d'intelligence artificielle de segmentation automatique pour étudier dans un premier temps la répartition spatiale des cellules tumorales vivantes, et dans un deuxième temps de prédire cette répartition.

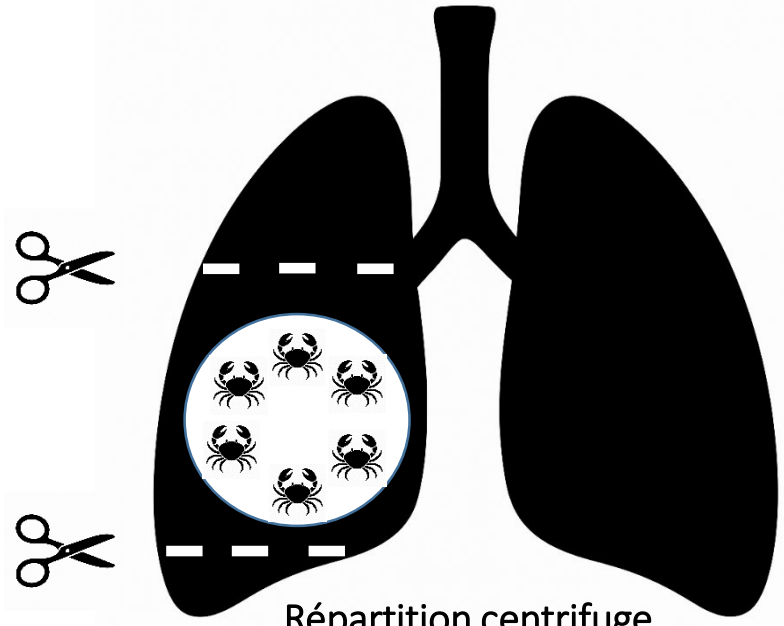
Cancer détruit

Cancer vivant

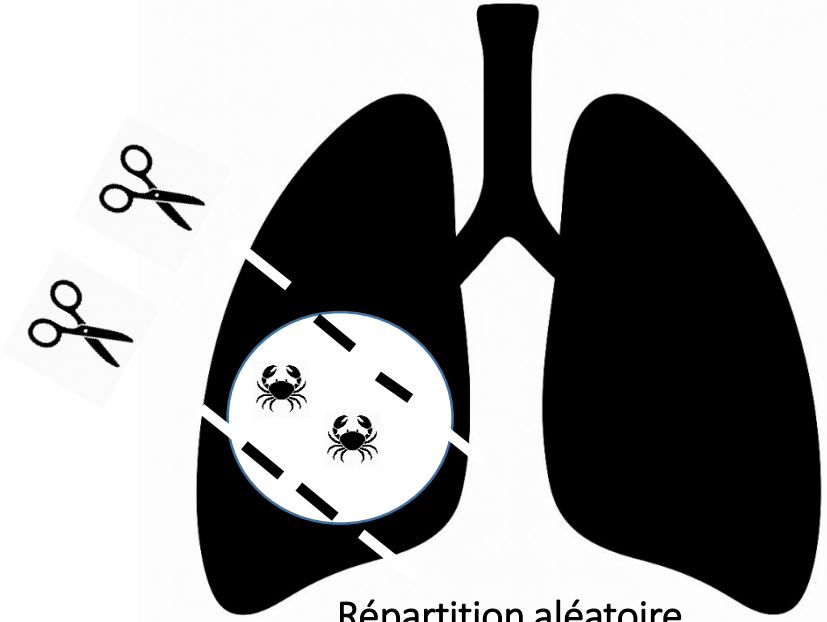




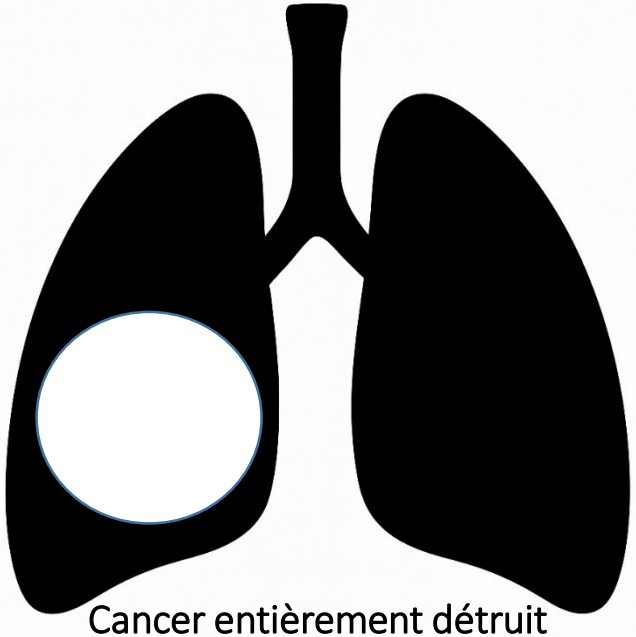
Répartition centripète



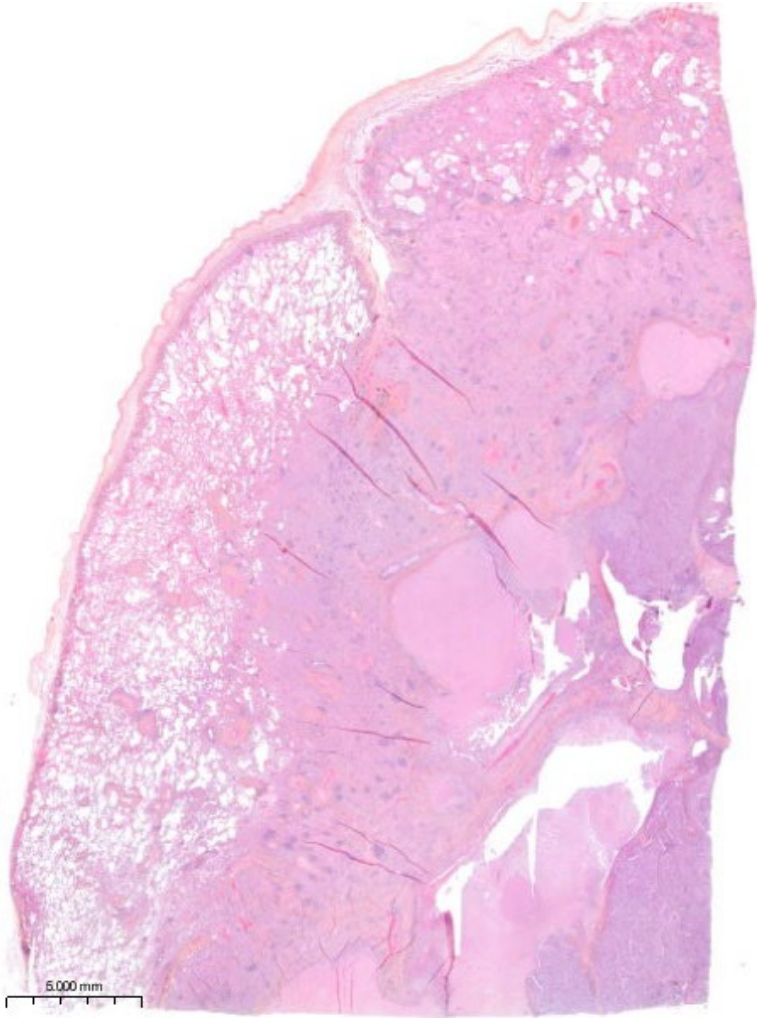
Répartition centrifuge



Répartition aléatoire



Cancer entièrement détruit



Légende

- Cellules cancéreuses vivantes
- Cellules cancéreuses mortes
- Inflammation et fibrose