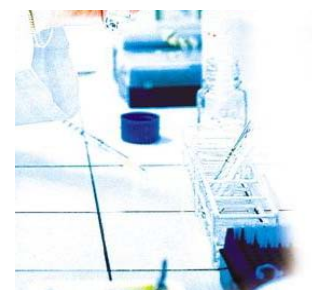




Inserm



Activité Scientifique 2008



20-24, rue du Pont Saint-Pierre – 31052 TOULOUSE

« LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX - EA-3035

Responsable de l'équipe : Roland BUGAT

Appartenance :

1. INSERM – Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
2. Université Paul Sabatier – Toulouse

Membres de l'Equipe

- ALLAL Ben C., PHD -HDR,
- ARELANO Cécile, MCU - PHD,
- BUGAT Roland, MD, PU-PH,
- CANAL Pierre, PH - PHD -HDR,
- CHATELUT Etienne, PU – PH - PHD,
- COUDERC Bettina, PU PHD,
- DELORD Jean-Pierre, MD, MCU-PH – PHD,
- GANDIA Peggy, MCU-PH, PHD,
- HENNEBELLE Isabelle, Assistant ingénieur
- LAFONT Thierry, Technicien
- LOCHON Isabelle, Technicienne
- MERY Eliane MD,
- ROCHAIX Philippe MD,PHD - HDR,
- SERONIE-VIVIEN Sophie, MCU-PH – PHD - HDR,
- THOMAS Fabienne, MCU-PH - PHD,
- WHITE-KONING Mélanie, MCU - PHD

OBJECTIFS ET MISSIONS

L'Equipe d'Accueil EA 3035 a pour objectif la valorisation et le développement clinique précoce de nouvelles molécules ou de protocoles thérapeutiques dans le domaine de la cancérologie. Dans ce but de recherche en transfert, l'utilisation et la validation de modèles pré-cliniques et cliniques en pharmacologie expérimentale sont son domaine d'action principal.

L'équipe est composée de trois sous-composantes fonctionnelles indissociables :

- une équipe clinique évoluant dans un espace hospitalier dédié à la recherche thérapeutique et impliquée dans la recherche en transfert. Son activité est associée à l'unité de soins (agrée par les autorités réglementaires en qualité de site d'investigation) et à un bureau d'étude clinique ;

- un groupe de pharmacocinétique doté de matériels analytiques, informatiques et d'expertise moléculaire dédiée à l'évaluation pharmacogénomique ;
- un groupe de pharmacologie expérimentale et génétique maîtrisant des outils de biologie cellulaire, de biologie moléculaire, de biochimie d'expérimentation animale ainsi que ceux de l'analyse tissulaire.

PRINCIPAUX RESULTATS

- Développement d'un nouveau marqueur biologique, la cystatine C au niveau plasmatique, pour la prédiction des capacités d'élimination individuelle de médicaments éliminés sous forme inchangée au niveau rénal : application au carboplatine et au topotécan.
- Développement d'un test à la dexaméthasone permettant de prédire l'élimination des médicaments métabolisés par le CYP3A : application au docétaxel et à la vinorelbine.
- Mise en évidence de l'effet thérapeutique, moléculaire et cellulaire des inhibiteurs de transduction du signal de prolifération : l'erlotinib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR) dans des modèles d'adénocarcinome chez l'homme dans les carcinomes épidermoïdes ORL avec la mise en évidence de signature moléculaire de réponse à ces traitements.
- Etude des effets cellulaires et moléculaire du trastuzumab dans un modèle de carcinome ovarien. Mise en évidence de la restauration de la structure et de la fonction de dialysance du péritoine associés à une inhibition des phénomènes de repopulation et d'une régulation croisée (cross talk) entre PTEN et RhoB.
- Mise en évidence de l'action du microenvironnement dans la carcinogenèse ovarienne et de l'implication de IL-8 et 6 dans ses mécanismes.
- Etude in vivo et in vitro des effets de l'erlotinib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR) sur des cellules de carcinome de la tête et du cou.
- Développement et validation pré cliniques d'un outil « surrogate marker » pour l'évaluation précoce de la réponse moléculaire et in vivo de l'erlotinib : l'imagerie par TEP au 18-FDG. Etude in vivo et in vitro des effets de l'erlotinib sur des cellules de carcinome de la tête et du cou.
- Mise au point et poursuite du développement d'un fixateur non toxique permettant l'analyse morphologique, immunohistochimique et moléculaire des tumeurs (patients) et des lignées cellulaires et xénogreffes (préclinique). Brevet déposé et instruit.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Acunzo J, Thirion S, Roche C, Saveanu A, Gunz G, Germanetti AL, Couderc B, Cohen R, Figarella-Branger D, Dufour H, Brue T, Enjalbert A, Barlier A. Somatostatin receptor sst2 decreases cell viability and hormonal hypersecretion and reverses octreotide resistance of human pituitary adenomas. *Cancer Res* 2008; 68(24): 10163-10170.
2. Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, Schulz S, Boneu A, Guimbaud R, Buscail L. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26(6):963-970.
3. Balin-Gauthier D, Delord JP, Pillaire MJ, Rochaix P, Hoffman JS, Bugat R, Cazaux C, Canal P, Allal BC. Cetuximab potentiates oxaliplatin cytotoxic effect through a defect in NER and DNA replication initiation. *Br J Cancer* 2008; 98(1):120-128.
4. Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L. Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clin Cancer Res* 2008; 14(6):1625-1632.

5. Campistron M, Rouquette I, Courbon F, Chabbert V, Rochaix P, Prevot G, Laroumagne S, Tetu L, Didier A, Mazieres J. Adenoid cystic carcinoma of the lung: interest of 18FDG PET/CT in the management of an atypical presentation. *Lung Cancer* 2008; 59(1):133-136.
6. Chatelut E. Population approaches in paediatrics. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22(6):575-578.
7. Couderc B, Pradines A, Rafii A, Golzio M, Deviers A, Allal C, Berg D, Penary M, Teissie J, Favre G. In vivo restoration of RhoB expression leads to ovarian tumor regression. *Cancer Gene Ther* 2008; 15(7):456-464.
8. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenczl M, Goker E, Cisar L, Wang K, Bugat R. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19(8):1450-1457.
9. Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. [Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors]. *Ann Dermatol Venereol* 2008; Spec No 1:16-24.
10. Eckhardt SG, De Porre P, Smith D, Maurel J, Steward WP, Bouche O, van d, V, Michiels B, Bugat R. Patient-Reported Outcomes as a Component of the Primary Endpoint in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Advanced Pancreatic Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2008.
11. Ferron G, Dattez S, Gladieff L, Delord JP, Pierre S, Lafont T, Lochon I, Chatelut E. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62(4): 679-683.
12. Gesson-Paute A, Ferron G, Thomas F, de Lara EC, Chatelut E, Querleu D. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1):339-344.
13. Lortal B, Gross F, Peron JM, Penary M, Berg D, Hennebelle I, Favre G, Couderc B. Preclinical study of an ex vivo gene therapy protocol for hepatocarcinoma. *Cancer Gene Ther* 2008.
14. Mailly N, Delord JP, Dubois A, Gandia P. [Metastatic placental choriocarcinoma to mother and newborn: a case report]. *J Radiol* 2008; 89(4): 5 17-520.
15. Nicot F, Legrand-Abrevanel F, Lafont T, Dubois M, Saune K, Pasquier C, Chatelut E, Izopet J. Serum concentrations of ribavirin and pegylated interferon and viral responses in patients infected with HIV and HCV. *J Med Virol* 2008; 80(9):1523-1529.
16. Pages C, Rochaix P, Al Saati T, Valmary-Degano S, Boulinguez S, Launay F, Carle P, Lauwers F, Payoux P, Le Guellec S, Brousset P, Lamant L. KBA.62: a useful marker for primary and metastatic melanomas. *Hum Pathol* 2008; 39(8):1136-1142.
17. Petain A, Chatelut E. [Anticancer drug dose individualisation: from body surface area to physiology]. *Bull Cancer* 2008; 95(10):895-901.
18. Petain A, Kattygnarath D, Azard J, Chatelut E, Delbaldo C, Georger B, Barrois M, Seronie-Vivien S, LeCesne A, Vassal G. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res* 2008; 14(21):7102-7109.
19. Rafii A, Mirshahi P, Poupot M, Faussat AM, Simon A, Ducros E, Mery E, Couderc B, Lis R, Capdet J, Bergalet J, Querleu D, Dagonnet F, Fournie JJ, Marie JP, Pujade-Lauraine E, Favre G, Soria J, Mirshahi M. Oncologic trogocytosis of an original stromal cells induces chemoresistance of ovarian tumours. *PLoS ONE* 2008; 3(12):e3894.
20. Ravel D, Dubois V, Quinonero J, Meyer-Losic F, Delord J, Rochaix P, Nicolazzi C, Ribes F, Mazerolles C, Assouly E, Vialatte K, Hor I, Kearsey J, Trouet A. Preclinical toxicity, toxicokinetics, and antitumoral efficacy studies of DTS-201, a tumor-selective peptidic prodrug of doxorubicin. *Clin Cancer Res* 2008; 14(4):1258-1265.

21. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, Chatelut E, Grubb A, Veal GJ, Keir MJ, Holford NH. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2008.
22. Rouits E, Charasson V, Petain A, Boisdrion-Celle M, Delord JP, Fonck M, Laurand A, Poirier AL, Morel A, Chatelut E, Robert J, Gamelin E. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008; 99(8):1239-1245.
23. Seronie-Vivien S, Bouissou F, Dattez S, Coulais Y, Hanser AM, Hym B, Chatelut E. Modeling the variability of creatinine measurements improves estimates of the glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(2):215-218.
24. Theodore C, Chevreau C, Yataqhene Y, Fizazi K, Delord JP, Lotz JP, Geoffrois L, Kerbrat P, Bui V, Flechon A. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1465-1469.
25. Thomas F, Ferron G, Gesson-Paute A, Hristova M, Lochon I, Chatelut E. Increased tissue diffusion of oxaliplatin during laparoscopically assisted versus open heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008; 15(12):3623-3624.
26. Thomas N, Tirand L, Chatelut E, Plenat F, Frochot C, Dodeller M, Guillemin F, Barberi-Heyob M. Tissue distribution and pharmacokinetics of an ATWLPPR-conjugated chlorin-type photosensitizer targeting neuropilin- 1 in glioma-bearing nude mice. *Photochem Photobiol Sci* 2008; 7(4):433-441.
27. Van Cutsem E, Verslype C, Beale P, Clarke S, Bugat R, Rakhit A, Fettner SH, Brennscheidt U, Feyereislova A, Delord JP. A phase Ib dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19(2):332-339.

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES

1. 2008 : Diane Balin-Gauthier, Jean-Pierre Delord, Marie-Jeanne Pillaire, Philippe Rochoaix, Jean-Sebastien Hoffman, Roland Bugat, Christophe Cazaux, Pierre Canal, Ben C. Allal. Differential profile of response to oxaliplatin/cetuximab combination highlights the initiation of DNA replication as a critical step of synergistic interaction. 29th winter international Meeting of the EORTC-PAMM Group, January 29-2008, Palermo, Italia.
2. 2008 : Sébastien Vergez, Jean-Pierre Delord, Frédéric Courbon, Philippe Rochoaix, Fabienne Thomas, Olivier Caselle, P. Canal, Ben Allal. Preclinical and clinical results of pilot study assessing the effects of erlotinib in patients with squamous cell carcinoma of head and neck: rationale for using PET scan as an efficient tool for early assessment of response. American Association for Cancer Research (AACR) 99st Annual Meeting. San Diego, CA. Temporary Abstract Number #5896.

COLLABORATION

Nationales

- Projet INCA 2008-2010 C. Cazaux : "genetic instability as a negative outcome in cancer"
- Projet INCA JS. Hoffmann : "DNA damage signalling and S-phase checkpoint" associé au projet canceropôle GSO 2008-2010 : "Role of TLS polymerases and the checkpoint replication in cancer-associated genetic instability respectively"
- Equipe de P. Passero (Montpellier) CONTRATS D'INTERFACE vers L'HÔPITAL / INSERM : "Identification et validation de nouvelles cibles thérapeutiques à la fourche de réplication"

VALORISATION

Contrats

- PHRC impliquant les équipes du groupe 3 du Cancéropôle Grand Sud-Ouest : Facteurs pharmacocinétiques et pharmacogénétiques impliqués dans l'efficacité des traitements hormonaux des cancers du sein
- Contrat ANR: Fluorophores dendritiques à 2 photons pour l'imagerie moléculaire, sub-cellulaire et cellulaire, et chez l'animal vivant (CNRS UPR 8241, UMR CNRS 6510, UMR CNRS 5089, EA 3035)
- Projet région 2006- 2009: Détection de micro-métastases au stade infra-clinique par méthodes biophysiques (EA3035, UMR 5089, UMR 5263, Picometrics, Institut Claudius Regaud)
- Projet région 2009 - 2010 : Development of DNA aptamers for the diagnosis and treatment of cancers (EA3035, UMR 5068, UMR 5089, UMR 5263, Picometrics, Institut Claudius Regaud)

Brevets

- 3 brevets déposés en collaboration avec le laboratoire Roche

SIGNALISATION CELLULAIRE, GTPASES RHO ET CANCER

Responsable de l'équipe : Gilles FAVRE

Appartenance :

1. INSERM U563, CPTP, Département Oncogénèse, Signalisation et Innovation Thérapeutique
2. Université Paul Sabatier, Toulouse 3
3. Institut Claudius Regaud

Membres de l'Equipe

- FAYE JEAN Charles, DR2 INSERM
- TILKIN-MARIAME Anne Françoise, CR1 INSERM
- PRADINES Anne, ICR
- TOULAS Christine, ICR
- FAVRE Gilles, (PU/PH) UPS
- LAJOIE-MAZENC Isabelle, (MCU) UPS
- ROCHE Henri, (PU/PH) UPS
- MOYAL Elisabeth, (PU-PH) UPS
- DOISNAU-SIXOU Sophie, (MCU) UPS
- MAZIERES Julien (PU-PH) UPS
- DELMAS Caroline, (TR) ICR
- CHINESTRA Patrick, (IE INSERM)
- GIAMARCHI Claire, (IE UPS)
- DELMAS Caroline, (TR) ICR
- PEYRET-LACOMBE Alexis, (POST-DOC)
- MALISSEIN Emilie, (POST-DOC)
- BOUSQUET Emilie, (THESE)
- GLORIAN Valérie, (THESE)
- ARMAND Virgine (THESE)

THEMES ET OBJECTIFS

L'objectif de l'équipe est double :

- comprendre les mécanismes de dérégulation des voies de signalisation cellulaire dans la survenue et la maintenance des processus tumoraux et leurs conséquences dans la réponse aux thérapeutiques antitumorales,

- proposer et valider de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées sur les processus d'oncogénèse. Nos travaux se focalisent sur les protéines Rho qui sont des acteurs majeurs de la transduction de multiples signaux dont la dérégulation participe à la transformation cellulaire. Ils s'étendent à des protéines contrôlées ou contrôlant ces protéines telles que l'EGFR, les intégrines, le récepteur des oestrogènes, les molécules de CMH de classe I.

Enfin nous transférons les résultats de notre recherche dans le cadre de travaux précliniques et d'essais cliniques.

PRINCIPAUX RESULTATS

- Mise en évidence de 2 nouvelles voies de régulation de la protéine RhoB : par phosphorylation par la Kinase CK1 faisant un lien entre RhoB et le récepteur à l'EGF et la réponse aux génotoxiques, par la caractérisation de la protéine MAP1A comme partenaire spécifique de RhoB confirmant le rôle de RhoB dans le trafic intracellulaire de protéine telles que le récepteur à l'EGF
- Démonstration qu'il est possible de produire des anticorps ScFv capables de reconnaître la forme liée au GTP, des protéines RhoA, B, C, ouvrant la voie vers la caractérisation des formes actives de ces protéines au niveau cellulaire et/ou tissulaire
- Démonstration que la réexpression de RhoB in vivo déclenche un effet antitumoral dans un modèle de tumeur ovarienne. Ces résultats appuient l'idée que la voie RhoB peut être une bonne cible d'action thérapeutique
- Démonstration que les intégrines α 5 β 3 et α 5 β 1 sont essentielles pour la réponse aux radiations ionisantes. Cet effet est dépendant des voies ILK et RhoB

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Rafii, A., Mirshahi, P., Poupot, M., Faussat, A. M., Simon, A., Ducros, E., Mery, E., Couderc, B., Lis, R., Capdet, J., Bergalet, J., Querleu, D., Dagonnet, F., Fournie, J. J., Marie, J. P., Pujade-Lauraine, E., Favre, G., Soria, J., Mirshahi, M. (2008) Oncologic trogocytosis of an original stromal cells induces chemoresistance of ovarian tumours. PLoS.ONE. 3, e3894
2. Lortal, B., Gross, F., Peron, J. M., Penary, M., Berg, D., Hennebelle, I., Favre, G., Couderc, B. (2009) Preclinical study of an ex vivo gene therapy protocol for hepatocarcinoma. Cancer Gene Ther 16, 329-337
3. Tillement, V., Lajoie-Mazenc, I., Casanova, A., Froment, C., Penary, M., Tovar, D., Marquez, R., Monsarrat, B., Favre, G., Pradines, A. (2008) Phosphorylation of RhoB by CK1 impedes actin stress fiber organization and epidermal growth factor receptor stabilization. Exp.Cell Res 314, 2811-2821
4. Monferran, S., Skuli, N., Delmas, C., Favre, G., Bonnet, J., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Toulas, C. (2008) α 5 β 3 and α 5 β 1 integrins control glioma cell response to ionising radiation through ILK and RhoB. Int.J.Cancer 123, 357-364
5. Goffinet, M., Chinestra, P., Lajoie-Mazenc, I., Medale-Giamarchi, C., Favre, G., Faye, J. C. (2008) Identification of a GTP-bound Rho specific scFv molecular sensor by phage display selection. BMC.Biotechnol. 8, 34
6. Couderc, B., Pradines, A., Rafii, A., Golzio, M., Deviers, A., Allal, C., Berg, D., Penary, M., Teissie, J., Favre, G. (2008) In vivo restoration of RhoB expression leads to ovarian tumor regression. Cancer Gene Ther 15, 456-464

7. Lajoie-Mazenc, I., Tovar, D., Penary, M., Lortal, B., Allart, S., Favard, C., Brihoum, M., Pradines, A., Favre, G. (2008) MAP1A light chain-2 interacts with GTP-RhoB to control epidermal growth factor (EGF)-dependent EGF receptor signaling. *J.Biol Chem.* 283, 4155-4164

Articles et Ouvrages

Optimizing antiangiogenic strategies : combining with radiotherapy. E. Cohen-Jonathan Moyal. *Targ Oncol* , 3:51-56, 2008

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES

1. Nicolas Skuli, Sylvie Monferran, Caroline Delmas, Gilles Favre, Jacques Bonnet, Christine Toulas, and Elizabeth Cohen-Jonathan - $\alpha 3$ and $\alpha 5$ integrins control hypoxia through Fak and RhoB in glioma - AACR Meeting Abstracts, Apr 2008; 2008: 2065.
2. Sophie Doisneau-Sixou, Elise Meunier, Emilie Malissein, Isabelle Lajoie-Mazenc, Patrick Balaguer, Gilles Favre, and Dalenc Florence - RhoA, RhoB and RhoC differentially control estrogen receptor-mediated transcriptional activity and modulate estrogen receptor recruitment on an estrogen responsive element, in MELN cells - AACR Meeting Abstracts, Apr 2008; 2008: 1584.
3. Gregoire Prevost, Marjorie Damian, Samir Attoub, Mohammed Ayoub, Jean-Philippe Pin, Jean-Louis Baneres, Muriel Petit, Gaelle Depierre, Francesca De Giorgi, Marie-Christine Brezak, Helene Coulomb, Sophie Chaumeron, Eric Ferrandis, Pierre Roubert, Daniele Demarquay, Olivier Lavergne, Christophe Thurieau, Francois Ichas, Sandrine Silvente-Poirot, Gilles Favre, Marc Poirot, Mark Carlson, Olivier De Wever, Franck Gieseler, Christian Gespach, and Philip Kasprzyk. Blocking heterotrimeric G-protein complex by a small-molecule inhibitor as a potential therapy for human tumors. AACR Meeting Abstracts, Apr 2008; 2008: 3439.
4. Emilie Bousquet, Julien Mazières, Gilles Favre, and Anne Pradines - Loss of RhoB expression promotes migration and invasion of human bronchial cells - AACR Meeting Abstracts, Apr 2008; 2008: 3576.

CONFERENCES SUR INVITATION

- Gilles FAVRE Role of RhoB in lung cancer progression Tom Baker Cancer Center Calgary Canada
- Gilles FAVRE EGF receptor signaling, RhoB and UVB-induced apoptosis 11th congress of the skin Amsterdam Pays Bas
- Elisabeth MOYAL : Optimization of the radiotherapy of solid tumour : the glioblastoma model. Tom Baker Cancer Center Calgary Canada

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

- Pierre Fabre Dermocosmétologie Role de RhoB dans la réponse aux radiations UV
- Région Midi-Pyrénées RAMIS Imagerie cellulaire de la mitose : Application aux GTPases Rho

- Ligue régionale contre le Cancer / GTPases Rho et réponse immune antitumorale
- Merck Ga: Phase I associating Cilengitide with radiotherapy in locally advanced NSCLC

COLLABORATIONS

Locales

- Trouche D., Laboratoire de Biologie Moléculaire des Eucaryotes du CNRS, Toulouse.
- Bistriky K, Laboratoire de Biologie Moléculaire des Eucaryotes du CNRS, Toulouse.
- Monsarrat B., IPBS UMR 5089, Toulouse.
- Mallet M., Groupe de RMN Biomédicale, UMR CNRS 5068, Université Paul Sabatier, Toulouse.
- Différentes collaborations avec des services cliniques de l'ICR et du CHU de Toulouse pour la recherche clinique
- Gairin JE, ISTMT CNRS, Toulouse
- N Guilbaud C Bailly, Centre recherche en Oncologie Expérimentale CROE
- Bono F Centre de recherche Sanofi Toulouse
- Michot B Centre de recherche CEIPHED Toulouse

Nationales

- Balaguer P., INSERM U439, Pathologie des Récepteurs Nucléaires, Montpellier.
- Debant A., Ph Fort et P Roux CRBM, Montpellier.
- Verelle P., Centre Jean Perrin.
- B Bihain Societé GENCLIS Nancy

Internationales

- Sebti S., Moffit Cancer Institute, Tampa, Université de Floride, USA.
- Cohen P., University of Dundee, Dundee, UK.
- Dennis P Medical Oncology Branch, Signal transduction program, NCI Bethesda

« REGISTRE DES CANCERS DU TARN »

Responsable de l'équipe : Pascale GROSCLAUDE

Appartenance :

1. Registre des cancers du Tarn, Albi, F-81000 France
2. Institut Claudius Regaud, Toulouse F -31000 France
3. INSERM U558 Toulouse F-31000 France

Membres de l'Equipe

- GROSCLAUDE Pascale, PH CLCC
- SAUVAGE Martine, PH CLCC
- DAUBISSE Laetitia, PH CLCC & CHU
- DELPIERRE Cyrille, CR1 Inserm
- MOLINIER Laurent, PH CHU
- BAUVIN Eric, Thésard
- DATTA Geetanjali, Postdoc
- KELLY Michelle, Postdoc
- LAGADIC Christophe, Technicien registre
- JEGU Jérémie, Interne SP
- SOULIE Michel, PU PH

THEMES ET OBJECTIFS

Le registre des cancers du Tarn a pour objectif de recenser de façon exhaustive tous les cas de cancers survenant dans la population du Tarn. A partir de cet enregistrement continu des cas incidents, il développe des études ayant pour objectif :

- une meilleure description du risque de cancer en population ;
- une connaissance non biaisée des prises en charge du cancer et de leur retentissement individuel ou collectif du point de vue médical et économique. Au cours des 4 dernières années nos thèmes de recherche se sont resserrés : d'une part, en ciblant plus particulièrement sur le cancer de la prostate ; d'autre part, du fait de l'évolution de l'équipe 5 de l'unité INSERM 558, sur les inégalités dans l'apparition des cancers et dans l'accès aux soins. Cette partie du projet de recherche est réalisée par C. Delpierre qui vient d'être recruté comme CR1. Il se propose, par une approche de type « lifecourse », de déterminer si les expositions à des facteurs environnementaux et psychosociaux défavorables à différents moments de la vie sont associés à la survenue de cancer.

PRINCIPAUX RESULTATS

Nos précédents travaux montraient la variabilité des traitements proposés aux patients selon la région où ils résidaient. Ils montraient aussi, notamment dans le cas des cancers prostatiques, que la porte d'entrée dans le système de soins avait une forte influence sur les choix thérapeutiques.

Nous nous attachons maintenant à étudier les différents facteurs non médicaux de variations des parcours de soins en tentant de différencier la part de l'accès primaire puis de l'accès secondaire aux soins dans ces inégalités.

De nombreuses études montrent que des facteurs sociaux peuvent être associés au stade et au traitement des cancers de la prostate. Parce que les informations sur le niveau socio économique (SES) ne sont pas disponibles au niveau individuel dans les données provenant des registres nous utilisons des indicateurs dits «écologiques».

Ces indicateurs très utilisés dans le monde anglo-saxon permettent d'affecter à un individu le niveau socio économique de sa zone de résidence. La notion d'IRIS, développée par l'INSEE depuis le début des années 2000 permet de tenter cette approche en France mais l'affectation d'un niveau socio économique pose encore des problèmes notamment dans les études de survie.

Dans l'étude qui porte sur 2185 sujets diagnostiqués en 2001 dans 11 départements français, nous ne retrouvons pas d'association entre SES et stade au diagnostic. Au contraire après ajustement sur le stade, le score de Gleason, le taux de PSA, les comorbidités et les secteurs d'activité du praticien, nous montrons que les patients venant des zones dont le niveau d'étude est le plus faible ont moins de chance de se voir proposer un traitement chirurgical (OR 0,67 IC95% 0 ;45-0,99).

En revanche, il n'existe pas de différence en fonction du revenu. Il semble donc que, dans le cas du cancer de la prostate, les inégalités se situent dans le recours. La poursuite de nos analyses devrait nous permettre de mieux comprendre ce phénomène.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. C. Delpierre, V. Lauwers-Cances, G.D. Datta, T. Lang, L. Berkman. Using self-rated health in epidemiological studies: a risk for underestimating the gap between social classes? *J Epidemiol Community Health*. 2009
2. Quaglia, A., A. Tavilla, L. Shack, H. Brenner, M. Janssen-Heijnen, C. Allemani, M. Colonna, E. Grande, P. Grosclaude and M. Vercelli (2008). "The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening." *Eur J Cancer*.
3. Molinier, L., E. Bauvin, C. Combescure, C. Castelli, X. Rebillard, M. Soulie, J. P. Daures and P. Grosclaude (2008). "Methodological Considerations in Cost of Prostate Cancer Studies: A Systematic Review." *Value Health* 11: 878-885.
4. Lepage, C., L. Remontet, G. Launoy, B. Tretarre, P. Grosclaude, M. Colonna, M. Velten, A. Buemi, A. Danzon, F. Molinie, N. Maarouf, N. Bossard, A. M. Bouvier and J. Faivre (2008). "Trends in incidence of digestive cancers in France." *Eur J Cancer Prev* 17(1): 13-7.
5. Colonna, M., N. Bossard, N. Mitton, L. Remontet, A. Belot, P. Delafosse and P. Grosclaude (2008). "[Some interpretation of regional estimates of the incidence of cancer in France over the period 1980-2005.]" *Rev Epidemiol Sante Publique* 56: 434-440.
6. Borie, F., A. M. Bouvier, A. Herrero, J. Faivre, G. Launoy, P. Delafosse, M. Velten, A. Buemi, J. Peng, P. Grosclaude and B. Tretarre (2008). "Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: A population based study in France." *J Surg Oncol* 98: 505-509.

7. Belot, A., P. Grosclaude, N. Bossard, E. Jouglu, E. Benhamou, P. Delafosse, A. V. Guizard, F. Molinie, A. Danzon, S. Bara, A. M. Bouvier, B. Tretarre, F. Binder-Foucard, M. Colonna, L. Daubisse, G. Hedelin, G. Launoy, N. Le Stang, M. Maynadie, A. Monnereau, X. Troussard, J. Faivre, A. Collignon, I. Janoray, P. Arveux, A. Buemi, N. Raverdy, C. Schvartz, M. Bovet, L. Cherie-Challine, J. Esteve, L. Remontet and M. Velten (2008). "Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005." *Rev Epidemiol Sante Publique* 56(3): 159-175.
8. M. Colonna, A. Danzon, P. Delafosse, N. Mitton, S. Bara, AM. Bouvier, O. Ganry, AV. Guizard, G. Launoy, F. Molinié, EA. Sauleau, C. Scvartz, M. Velten, P. Grosclaude and B.Trétarre (2008). "Cancer prevalence in France: Time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012." *European Journal of Cancer* 44: 115-122.
9. Gentil-Brevet, J., M. Colonna, A. Danzon, P. Grosclaude, G. Chaplain, M. Velten, F. Bonnetain and P. Arveux (2008). "The influence of socioeconomic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study." *Bristish Journal of Cancer* 98: 217-224.
10. Colonna, M., P. Delafosse, Z. Uhry, F. Poncet, P. Arveux, F. Molinié, L. Cherie-Challine, P. Grosclaude and T. F. Network (2008). "Is breast cancer incidence increasing among young women ? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002." *The Breast* 17: 289_292. (1983-2000)." *European Journal of Cancer* 43: 891-900.

CONFERENCES SUR INVITATION

- Grosclaude, P (2008). Le cancer de la Prostate, le point sur le dépistage. Présentation à l'Académie nationale de médecine. Mai 2008
- Grosclaude, P (2008). Quelles statistiques pour la connaissance et l'action publique en région ? Colloque International "Chiffres et Territoires". 2 au 4 Juillet 2008 _Hôtel de région à Nantes.
- Grosclaude, P. (2008). Quelle est la proportion des cancers guéris ? Conséquences sur l'assurabilité. 2èmes assises de Cancérologie de l'hospitalisation Publique à l'Institut Pasteur (Paris).24-25 janvier 2008.
- Grosclaude, P. (2008). Les différents indicateurs en épidémiologie du cancer (incidence, mortalité, survie, prévalence) : comment les interpréter, quelle information fournissent-ils. Symposium du cancéropole CLARA: Données d'épidémiologie des cancers: comment les interpréter ? 17 & 18 décembre 2008 à Lyon.

COMMUNICATION DANS DES CONGRES INTERNATIONAUX

1. Colonna (2008). Estimating district-level colorectal cancer incidence in France from cancer registries data and hospital discharge,1999-2003. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting ; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
2. Trétarre, B, P. Grosclaude, B. Malavaud, X. Rébillard, C. Guiraud, F. Iborra and A. Villers (2008). Etude européenne de dépistage randomise du cancer de la prostate (ERSPC): Résultats Français. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
3. Quaglia, A, B. Hermann, L. Shack, M. Janssen Heijnen, M. Colonna, E. Grande, T. Andrea, P. Grosclaude, C. Allemani, M. Vercelli and E. W. group (2008). The cancer survival gap between the elderly and middle aged patients in Europe is Widening (EUROCARE 4 Study). Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting ; Parme du 30 avril au 3 Mai

4. Molinié, F, S. Billon Delacour, B. Trétarre, A. Danzon, P. Arveux, P. Grosclaude, N. Bourdon Raverdy, A. Guizard, M. Velten, S. Bara, M. Colonna, P. Lombrail and R. FRANCIM (2008). Prise en charge des patientes atteintes d'un cancer in situ du sein en France en 2003. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
5. Molinié, F, S. Billon Delacour, A. Danzon, B. Trétarre, P. Arveux, P. Grosclaude, N. Bourdon Raverdy, A. Guizard, M. Velten, S. Bara, M. Colonna, P. Lombrail and R. FRANCIM (2008). Place de la radiothérapie pour cancer in situ du sein en France en 2003. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
6. Matsuda, T, T. Marugame, G. Hédelin, P. Grosclaude, W. Ajiki and T. Sobue (2008). Analyse comparative de l'évolution récente de l'incidence du cancer du testicule par morphologie entre la France et le Japon. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
7. Leux, C, F. Molinié, P. Arveux, B. Trétarre, A. Danzon, P. Delafosse, A. Guizard, S. Bara, M. Velten, N. Bourdon Raverdy, P. Grosclaude and R. FRANCIM (2008). Délai de prise en charge thérapeutique pour cancer du sein en France (2003). Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
8. Gentil Brevet, J, M. Colonna, A. Danzon, P. Grosclaude, G. Chaplain, M. Velten, F. Bonnetain and P. Arveux (2008). Impact of socio economic and surveillance characteristics on survival in patients with primary invasive breast cancer. A french population based study. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting ; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008
9. Delpierre. C, B. Trétarre, A. Danzon, A. Guizard, M. Colonna, G. Launoy, M. Velten, A. Bouvier, P. Arveux and P. Grosclaude (2008). Survie conditionnelle des cancers du sein et du colon: Etude à partir des données Françaises des études Haute Résolution. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
10. Delpierre.C, V. Lauwers-Cances, Datta; GD, Lang; T and L. Berkman (2008). L'utilisation de la santé perçue en épidémiologie sociale : un risque de sous estimer les écarts entre classes sociales? Revue d'épidémiologie et de santé publique, Congrès international d'épidémiologie.10-12 Septembre 2008 à Paris
11. Coureau, G, S. Maurisset, M. Savès, F. Molinié, P. Delafosse, M. Sauvage, A. Danzon and R. FRANCIM (2008). Présentation des forums de discussion mis en place dans le cadre de la démarche qualité du réseau français des registres de cancer Francim. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
12. Colonna, M, P. Delafosse, Z. Uhry, F. Poncet, P. Arveux, F. Molinié, L. Chérié-Challine, P. Grosclaude and F. network (2008). Is breast cancer incidence increasing along young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting ; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
13. Binder-Foucard, F., S. Olteanu, A. Danzon, A. Guizard, S. Bara, M. Colonna, P. Grosclaude, B. Lapôtre-Ledoux, F. Molinié, B. Trétarre and M. Velten (2008). Incidence du mélanome cutané infiltrant selon le stade en France: Etude à partir de cas enregistrés dans 9 registres des cancers français. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting; Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.
14. Billon-Delacour, S, F. Molinié, A. Danzon, B. Trétarre, P. Arveux, P. Grosclaude, O. Ganry, A. Guizard, M. Velten, S. Bara, M. Colonna and P. Lombrail (2008). Place de la radiothérapie pour cancer in situ du sein en France, 2003. Congrès international d'épidémiologie.10-12 septembre 2008 à Paris.
15. Belot, A, P. Grosclaude, N. Bossard, E. Jouglà, E. Benhamou, P. Delafosse, A. Guizard, F. Molinié, A. Danzon, S. Bara, A. Bouvier, B. Trétarre, F. Binder-Foucard, M. Colonna, L. Daubisse, G. Hédelin, N. Le Stang, M. Maynadié, A. Monnereau, X. Troussard, J.

Faivre, A. Collignon, I. Janoray, P. Arveux, A. Buémi, N. Raverdy, C. Schwartz, M. Bovet, L. Chérié-Challine, J. Estève, L. Remontet and M. Velten (2008). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine ENCR Meeting. Parme du 30 avril au 3 Mai 2008.

16. Datta;GD, Delpierre;C, Kawachi;I, Lang;T and P. Grosclaude (2008). Aggravation des inégalités de survie au cours de l'infection à VIH aux Etats Unis après l'introduction d'une innovation thérapeutique: les thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART). Revue d'épidémiologie et de santé publique, Congrès International d'épidémiologie.10-12 septembre 2008 à Paris. Cancer du parenchyme rénal en FRANCE en 2000: Etude à partir des cas de sept Registres

ORGANISATION DE CONGRES ET SEMINAIRES

- Participation avec l'U558 à l'organisation du colloque de l'Association des Epidémiologistes de Langue française. Epidémiologie sociale et inégalités de santé.

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

- ⇒ Titre du projet : Déterminants non médicaux des variations de prise en charge et de résultats dans le cas des cancers de la prostate (projet financé par l'ARTP 22000 euros et soumis à l'appel d'offre de novembre 2008 de l'INCa demande 47925 euros)
- ⇒ Titre du projet : Inégalités sociales et cancer : Approche par chaines de causalité
Projet soumis à l'appel d'offre de novembre 2008 de l'INCa demande 53045 euros

COLLABORATIONS

Locales

- Autres équipes d'épidémiologie de l'unité 558
- Autres équipes de sciences humaines et sociales de l'IFERIS
- Réseau de cancérologie Oncomip

Nationales

- Réseau français des registres de cancer
- ER13 Inserm « Cancers & Populations » Caen

Internationales

- Projets collaboratifs avec Michel Coleman (London School of Hygiene and tropical medicine) sur les inégalités de survie des patients atteints de cancer
- Projets collaboratifs avec Franco Berrino de l'Istituto de tumori di Milano sur le programme EURORARE survie des patients cancéreux en Europe
- Projets collaboratifs avec Mel Bartley et David Blane (Imperial College de Londres) dans le cadre de l'International Centre for Life Course Studies in Society and Health
- Collaboration avec l'équipe d'Hichiro Kawachi (Harvard School of Public Health) sur l'analyse du lien entre facteurs socio-économiques et survie après un

diagnostic de Kaposi (accueil dans l'unité 558 d'une chercheuse du Department of Epidemiology de la Harvard School of Public Health en post doc)

- Projets collaboratifs avec Tomohiro Matsuda (National Cancer Center : Cancer information service and surveillance division : Tokyo) sur les variations géographiques de l'incidence des cancers hormonodépendants

« METABOLISME, ONCOGENESE ET DIFFERENCIATION CELLULAIRE »

Responsable de l'équipe : Marc POIROT

Appartenance :

1. Inserm U-563-CPTP-Département d'Oncogenèse, Signalisation et Innovation Thérapeutique
2. Université Paul Sabatier - Toulouse
3. Institut Claudius Regaud - Toulouse

Membres de l'Equipe

- POIROT Marc, DR2, Inserm
- RECORD Michel, DR2, Inserm
- SILVENTE-POIROT Sandrine, CNRS
- COURBON Frédéric, MCU-PH
- DE MEDINA Philippe, Post-doc
- KHALLOUKI Farid, Post-Doc
- ROULET Alain, Post-Doc
- PAYRE Bruno, Thèse
- PAILLASSE Michael, Thèse
- BRILLOUET Séverine, Thèse
- SUBRA Caroline, Thèse
- DORBES Sandra, Thèse

THEMES ET OBJECTIFS

Nous avons pour thèmes et objectifs de travail :

- l'identification des cibles qui expliquent les effets non-génomiques du tamoxifène et la caractérisation des effets cellulaires qu'ils médient ;
- la caractérisation des effecteurs métaboliques en série stérols qui sont impliqués dans l'activité oncogène des Récepteurs de la cholecystokinine de type II ;
- l'identification et la caractérisation de métabolites du cholestérol qui sont des inducteurs de différenciation ou des oncogènes ;
- la caractérisation des effets anticancéreux de nouvelles classes de stérols de type amino-oxysterol (AOX) ;
- la définition des mécanismes moléculaires d'action des AOX ;

- le développement de nouvelles sondes pour le diagnostic et le traitement de tumeurs exprimant les RCCK2 ;
La mise au point de méthodes de dosage, l'étude de mécanismes de biogénèse et du phénotype lors de leur transformation en exosomes antitumoraux par les AOX;
- l'identification de cibles moléculaire des tocophérols et de l'auraptène.

PRINCIPAUX RESULTATS

Nous avons montré que le tamoxifène et les ligands sélectifs du site AEBS contrôlent la prolifération et induisent la différenciation des cellules tumorales mammaires par un mécanisme impliquant le métabolisme du cholestérol (en lien avec AEBS) et la production d'oxystérols (Payré et al, Mol Cancer Ther, 2008).

Nous rapportons que ces effets sont suivis par l'induction d'une mort cellulaire active accompagnée de caractéristiques d'autophagie (de Medina et al, Cell Death Diff. en révision).

Nous avons identifié une activité catalytique portée par le site AEBS de type cholestérol époxyde hydrolase qui est inhibée par les ligands d'AEBS provoquant l'accumulation de cholestérol époxyde (CE) [de Medina et al(1), en préparation]. Ceci nous a conduit à imaginer l'existence de produit de transformation du CE par aminolyse dont nous avons évalué la possibilité d'existence par synthèse chimique [Paillasse et al, en prep (2), de medina et al(2), en prép].

Ce que nous avons démontré en caractérisant la présence d'aminoxystérols (AOX) dans les tissus de mammifères [de Medina et al(3), manuscrit en préparation]. Nous avons montré que l'un de ces AOX, appelé dendrogénine A (DDA) induit la différenciation cellulaire et a des propriétés antitumorales (mélanome, cancer mammaire) et anti-métastatiques (mélanome) chez la souris (de Medina et al (4), en prép). Nous avons identifié les cibles de la dendrogénine A et poursuivons leur caractérisation. Nous montrons que la DDA stimule la production d'exosomes actifs contre la tumeur. Les cellules tumorales produisent peu ou pas de d'AOX mais ont une estérification des stérols accrue, ou produisent en quantité un dérivé du CE qui a des propriétés oncogènes (AF300, Brevet en cours de rédaction).

Nous avons conçu et évalué de nouveaux ligands des récepteurs CCK2 et validé leur capacité de détection de tumeurs chez l'animal par imagerie (Brillouet, Dorbes, en prép).

Nous avons identifié de nouveaux phyto-antiestrogènes [de Medina et al (5,6)]

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Asnacios, A., F. Courbon, P. Rochaix, E. Bauvin, V. Cances-Lauwers, C. Susini, S. Schulz, A. Boneu, R. Guimbaud, and L. Buscail. 2008. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: New prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 26:963-970.
2. Hamdi, S. M., C. Cariven, S. Coronas, N. Malet, H. Chap, B. Perret, J. P. Salles, and M. Record. 2008. Potential role of phospholipase D2 in increasing interleukin-2 production by T-lymphocytes through activation of mitogen-activated protein kinases ERK1/ERK2. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1781:263-269

3. Payre, B., P. de Medina, N. Boubekeur, L. Mhamdi, J. Bertrand-Michel, F. Terce, I. Fourquaux, D. Goudouneche, M. Record, M. Poirot, and S. Silvente-Poirot. 2008. Microsomal antiestrogen-binding site ligands induce growth control and differentiation of human breast cancer cells through the modulation of cholesterol metabolism. *Molecular Cancer Therapeutics* 7:3707-3718.

CONFERENCES SUR INVITATION

- Poirot, M. Pharmacological identification of the cholesterol epoxide hydrolase, GERLI 5ième edition: Les lipides du futur : des agroressources a la sante humaine, 21-23 octobre 2008, UTC- Compiègne, France
- Poirot, M. Conception and discovery of aminoalkyl sterol compounds having neuroprotective functions, Société de Chimie Thérapeutique, Nouvelles Approches et Stratégies pour l'Optimisation de la Mise au Point des Médicaments - Focus sur les Neurosciences -; 9 décembre 2008, Faculté de Médecine Cochin Port-Royal, Paris, France

COMMUNICATIONS DANS DES CONGRES INTERNATIONAUX

- Prevost, G., M. Damian, S. Attoub, M. Ayoub, J.-P. Pin, J.-L. Baneres, M. Petit, G. Depierre, F. De Giorgi, M.-C. Brezak, H. Coulomb, S. Chaumeron, E. Ferrandis, P. Roubert, D. Demarquay, O. Lavergne, C. Thurieau, F. Ichas, S. Silvente-Poirot, G. Favre, M. Poirot, M. Carlson, O. De Wever, F. Gieseler, C. Gespach, and P. Kasprzyk. 2008. Blocking heterotrimeric G-protein complex by a small-molecule inhibitor as a potential therapy for human tumors. *AACR Meeting Abstracts 2008*:3439-.
- Paillasse, M., P. de Medina, L. Mhamdi, M. Poirot, and S. Silvente-Poirot. 2008. Oxysterol metabolism deregulation promotes the mitogenic effects of permanent activation of the cholecystokinin 2 receptor. *AACR Meeting Abstracts 2008*:3410-.
- de Medina, P., F. Khallouki, M. Paillasse, P. Balaguer, S. Silvente-Poirot, and M. Poirot. 2008. Vitamin E components are more than antioxidants: they are phyto-estrogens. *AACR Meeting Abstracts 2008*:612-.
- de Medina, P., S. Genovese, M. Paillasse, S. Silvente-Poirot, M. Curini, F. Epifano, and M. Poirot. 2008. Structure-based identification of ER and ACAT as molecular targets involved in the chemopreventive activity of the citrus auraptene. *Planta Medica* 74:1170-1170. 7th Joint Meeting of the Association Francophone pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie (AFERP), American Society of Pharmacognosy (ASP), Society for Medicinal Plant Research (GA), Phytochemical Society of Europe (PSE), and Societat Italiana di Fitochimica (SIF) August 3-8, 2008, Athens, Greece
- Anette Fransson, Marc Poirot, Philippe De Medina, Mats Ulfendahl. Drug-Enhanced Electrical Responsiveness Despite Reduced Spiral Ganglion Cell Density in the Deafened Guinea Pig Cochlea *Assoc. Res. Otolaryngol.* 31 st MidWinter Meeting, Phoenix, Arizona, USA February 16-21, 2008

- Mazaheri M, Majorel C, Poirot M, Bystricky K, Richard-Foy H. Key elements for discriminating selective estrogen receptor modulators and selective receptor estrogen down regulators: a molecular approach to classify antiestrogens. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, USA, December 10-14, 2008

ORGANISATION DE CONGRES ET SEMINAIRES

Record, M. GERLI 5^{ème} édition: Les lipides du futur : des agroressources à la santé humaine, 21-23 octobre 2008, UTC- Compiègne, France

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

- ⇒ dotation Inserm 37000€
- ⇒ dotation ICR
- ⇒ dotation Université 4 962 €
- ⇒ contrat industriel 5 882 €
- ⇒ Inca Resisth 40 060 €
- ⇒ Inca Coopman 30 000 €
- ⇒ Région 43 000 €

COLLABORATIONS

Locales

- Kerstin Bystricky LBME CNRS UPS
- Tallal Al Saati U563 IFR30
- Frédéric Pont U563 IFR30
- Justine Bertrand-Michel IFR 30
- Christian Recher U563
- Bernard Monsarrat, IPBS
- Claude Picart, CNRS UPS
- Jacques Izopet, Inserm U563

Nationales

- Patrick Balaguer, Inserm Montpellier
- Peter Coopmann CNRS Montpellier
- Jean-François Savouret Inserm Paris 7

Internationales

- Francesco Epifano Universite d'annunzio, italie

VALORISATION

BREVETS

1. Aminoalkyl sterol compounds having an anti-tumoral and neuroprotective activity . Brevet délivré pour l'Australie et pour l'Europe
2. Brevet en cours de dépôt sur un biomarqueur métabolomique des cancers

« Altérations de l'expression post-transcriptionnelle des gènes dans les cancers »

Responsable de l'équipe : Stephan Vagner

Appartenance :

1. Inserm U563
2. Université Paul Sabatier – Toulouse
3. Institut Claudius Regaud – Toulouse

Membres de l'Equipe :

- VAGNER Stéphan, DR2 inserm
- MILLEVOI Stefania, CR2 Inserm
- LACROIX-TRIKI Magali, Doctorante
- MAILLOT Gérard, Doctorant
- CAMMAS Anne, Doctorante
- DECORSIERE, Adrien Doctorant
- ZINDY Pierre, Post-doc
- BECK Samantha ,Technicienne
- PIERREDON Sandra Technicienne

THEMES ET OBJECTIFS

Des altérations affectant l'expression post-transcriptionnelle des gènes ont été observées dans les cancers et constituent une voie de recherche originale afin d'identifier de nouvelles cibles moléculaires ou de concevoir de nouveaux outils diagnostiques /pronostiques/prédictifs.

Pour être fonctionnels, les ARNm eucaryotes doivent contenir, en plus d'un cadre de lecture, des informations qui définissent leur maturation, leur export nucléaire, leur localisation, leur traduction et leur stabilité. Une notion apparue ces dernières années est que la plupart de ces informations est portée par des protéines de liaison aux ARNm et des miRNA (micro ARN). Ces molécules s'associent aux transcrits pour former des complexes ribonucléoprotéiques dynamiques qui influencent leur fonction et devenir, à travers le contrôle qu'elles exercent sur des étapes spécifiques de l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Notre objectif dans ce projet est d'identifier des altérations de l'expression post-transcriptionnelle des gènes dans les cancers du sein.

PRINCIPAUX RESULTATS

La première partie de nos travaux s'intéresse aux mécanismes du contrôle de l'expression post-transcriptionnelle, des gènes par les protéines de liaison aux ARNm. Nous avons :

1. défini les détails moléculaires par lesquels la protéine PTB, une protéine régulatrice de l'épissage alternatif, stimule la maturation 3' (polyadénylation) des pré-ARNm (Millevoi et al., soumis);

2. démontré que des séquences des ARNm dites IRES ("Internal Ribosome Entry Site") sont des éléments activateurs de la traduction contrôlés par la relocalisation cytoplasmique de la protéine de liaison aux ARNm hnRNP A1 (Cammass et al., *Biochem Pharmacol.* 2008).

La deuxième partie de nos travaux a eu pour objectif d'identifier des défauts de régulation post-transcriptionnelle des gènes dans les cancers du sein. Nous avons montré: 1. une dérégulation de l'expression de plusieurs microARNs, protéines de liaison aux ARNm et événement d'épissage/polyadénylation alternatifs associée au développement de métastases (à l'aide d'un modèle murin de progression métastatique et d'une collection d'ARN de tumeurs humaines) (Lacroix-Triki et al, soumis); 2. une régulation de l'expression des microARNs par les oestrogènes (Maillot et al., soumis); 3. une régulation de la traduction par la voie du récepteur HER2 (Zindy et al., en finition).

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Girard C, Verheggen C, Neel H, Cammass A, Vagner S, Soret J, Bertrand E, Bordonné R. Characterization of a short isoform of human tgs1 hypermethylase associating with small nucleolar ribonucleoprotein core proteins and produced by limited proteolytic processing. *J Biol Chem.* 2008; 283(4) : 2060-9

ARTICLES DE REVUES

Cammass A, Lewis SM, Vagner S, Holcik M. Post-transcriptional control of gene expression through subcellular relocalization of mRNA binding proteins. *Biochem. Pharmacol.* 2008 ; 76(11) :1395-403

CONFERENCES SUR INVITATION

- Journée EMT, Lyon (Feb. 2008)
- Ateliers de Cancérologie, Toulouse (March 2008)
- Seminar, Inserm Nantes (March 2008),
- Breast Cancer symposium, Chongqing, China (April 2008) (Invited speaker)
- The Dundee-Toulouse conference on cancer, Dundee, Scotland (June 2008) (Invited speaker)
- Seminar IRCM Montpellier (June 2008)
- JCA/AACR meeting « Recent advances in breast cancer », Kobe, Japan (July 2008)
- Congrès canceropole GSO, Montpellier (Septembre 2008), conférence plénière « RNA et Cancer »
- Seminar IGBMC du CNRS, Strasbourg (Oct 2008)
- UniA meeting «The role of RNA structures in translational control», Baeza (Spain) (Nov. 2008) (Invited speaker)
- Nanotechnology international forum, Moscow (December 2008) (Invited speaker)
- Nanooncology forum of the Russain hertzen cancer institute (Dec 2008) (Invited speaker)

VALORISATION

- CONTRATS
 - Equipe labellisée FRM
 - ANR "Coordigene"
 - INCA "Alternative splicing"
 - INCA "Sismic"

COLLABORATIONS

- Locales
 - G. Favre, ICR
 - C. Toulas, ICR
 - J.P. Delord ICR

- Nationales
 - D. Auboeuf, Inserm Paris
 - C. Feray, Inserm Nantes

Internationales

- M. Holcik, University of Ottawa, Canada

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CLINIQUE

Responsable Médico-Scientifique : Gilles FAVRE

Ingénieur biologiste, responsable des laboratoires : Christine TOULAS

Membres :

Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale

Directeur

FAVRE Gilles

Biologistes

SERONIE VIVIEN Sophie

ECHÉ Nicole

DAHIMENE Samir

MALARD Laurence

Assitant Hospitalo-Universitaire

ARMAND-LABIT Virginie

Ingénieur biologiste

PRADINES Anne

Unité de Pharmacocinétique

Biologistes

CANAL Pierre

CHATELUT Etienne

Ingénieur biologiste :

ALLAL Cuider

Laboratoire d'Oncogénétique

Biologiste

FAVRE Gilles

Ingénieur biologiste

TOULAS Christine

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Directeur

VOIGT Jean-Jacques

Anatomopathologistes

LACROIX-TRIKI Magali

MAISONGROSSE Véronique

MARQUES Bernard

MÉRY Eliane

ROCHAIX Philippe

Plate Forme Biologique

Instrumentation Analytique

CHATELUT Etienne

Génomique

TOULAS Christine

Protéomique

FAVRE Gilles

Histopathologie

VOIGT Jean-Jacques

ROCHAIX Philippe

Biologie et Imagerie Cellulaire

PRADINES Anne

Vectorologie virale

COUDERC Bettina

Animalerie

ALLAL Cuider

Centre de Ressources Biologiques

VOIGT Jean-Jacques

OBJECTIFS et PRINCIPAUX RESULTATS

Le département de biologie regroupe les laboratoires de biologie médicale, de pharmacologie–pharmacocinétique, d'oncogénétique et le service d'anatomie pathologique.

Il assure le fonctionnement des plateaux techniques biologiques et à ce titre participe à de nombreux programmes de recherche en transfert en association avec les équipes de recherche de l'ICR et les services cliniques.

Il assure la gestion du centre de recherche biologique incluant la tumorothèque et la sérothèque

Ainsi, de nombreux acteurs du département participent à ces équipes de recherche. Cette activité est répertoriée dans l'activité des équipes de recherche.

Des projets de recherche bio-cliniques ou anatomo-cliniques sont aussi développés par des membres du département dans différents domaines, notamment :

- l'étude de la fonction glomérulaire comme un critère de prescription de chimiothérapies à base de carboplatine ;
- l'étude du statut martial et inflammatoire ;
- l'étude de variants particuliers de BRCA2 dans l'évaluation du risque de cancer du sein ;
- l'étude de pharmacogénétique ;
- les études de nouveaux fixateurs des tissus tumoraux adaptés à la biologie moléculaire ;
- Activités de recherche anatomo-clinique dans les domaines de la sénologie, de la gynécologie, du mélanome et de l'ORL (en liaison avec les équipes de recherche fondamentale et clinique).

PUBLICATIONS

1. Belief V, Boissière F, Bibeau F, Desmetz C, Berthe ML, Rochaix P, Maudelonde T, Mangè A, Solassol J. Proteomic analysis of RCL2 paraffin-embedded tissues. *J Cell Mol Med.* 2008 Oct; 12(5B):2027-36.
2. Bellet V, Rochaix P, Mange A, Solassol. A novel fixed paraffin-embedded tissue proteomic analysis. *J. Ann Biol Clin (Paris).* 2008 Jul-Aug; 66(4): 401-7.
3. Pagès C, Rochaix P, al Saati T, Valmary-Degano S, Boulinguez S, Launay F, Carle P, Lauwers F, Payoux P, Le Guellec S, Brousset P, Lamant L. KBA.62: a useful marker for primary and metastatic melanomas. *Hum Pathol.* 2008 Aug; 39(8):1136-42.
4. Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, Schulz S, Boneu A, Guimbaud R, Buscail L. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 20; 26(6):963-70.
5. Ravel D, Dubois V, Quinonero J, Meyer-Losic F, Delord J, Rochaix P, Nicolazzi C, Ribes F, Mazerolles C, Assouly E, Vialatte K, Hor I, Kearsley J, Trouet A. Preclinical toxicity, toxicokinetics, and antitumoral efficacy studies of DTS-201, a tumor-selective peptidic prodrug of doxorubicin. *Clin Cancer Res.* 2008 Feb 15; 14(4):1258-65.

6. Balin-Gauthier D, Delord JP, Pillaire MJ, Rochaix P, Hoffman JS, Bugat R, Cazaux C, Canal P, Allal BC. Cetuximab potentiates oxaliplatin cytotoxic effect through a defect in NER and DNA replication initiation. *Br J Cancer*. 2008 Jan 15;98(1):120-8.
7. Campistron M, Rouquette I, Courbon F, Chabbert V, Rochaix P, Prévot G, Laroumagne S, Têtu L, Didier A, Mazières J. Adenoid cystic carcinoma of the lung: interest of 18FDG PET/CT in the management of an atypical presentation. *Lung Cancer*. 2008 Jan;59(1):133-6
8. Rafii A, Mirshahi P, Poupot M, Faussat AM, Simon A, Ducros E, Mery E, Couderc B, Lis R, Capdet J, Bergalet J, Querleu D, Dagonnet F, Fournié JJ, Marie JP, Pujade-Lauraine E, Favre G, Soria J, Mirshahi M. Oncologic trogocytosis of an original stromal cells induces chemoresistance of ovarian tumours PLoS ONE. 2008;3(12):e3894.
9. Martel P, Capdet J, Méry E, Zerdoud S, Ferron G, Rafii A, Roché H, Querleu D. [Critical study of our initial experience of 993 sentinel node biopsies for breast surgery] *Bull Cancer*. 2008 Jul-Aug;95(7):763-72.
10. Querleu D, Gladieff L, Delannes M, Mery E, Ferron G, Rafii A. [Preservation of fertility in gynaecologic cancers] *Bull Cancer*. 2008 May;95(5):487-94.
11. Querleu D, Ferron G, Rafii A, Bouissou E, Delannes M, Mery E, Gladieff L. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: description of a technique. *Gynecol Oncol*. 2008 Apr;109(1):81-5.
12. Querleu D, Mery E, Ferron G, Benito V, Rafii A, Gladieff L. Pitfalls of CA-125 levels in the preoperative work-up of ovarian masses. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):512;
13. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL, Mastropasqua MG, Price KN, Méry E, Lacroix-Triki M, Braye S, Altermatt HJ, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gusterson BA, Thürlimann B, Coates AS, Viale G; BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):23-8.
14. MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I, Vincent-Salomon A, Penault-Llorca F, Lacroix-Triki M, Bibeau F, Baranzelli MC, Fridman V, Antoine M, Bécette V, Brouste V, Jacquemier J, Mathoulin-Pélissier S; Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *GEFPICS group. Histopathology*. 2008 May;52(6):689-97.
15. M. Leban, F. Thuillier *, J.-P. Basuyau, C. Braidy, P. Billion, J.-L. Boehrer, P. Calestréme, H. Coquelin, M.-P. Coulhon, A. Daunizeau, N. Eche, Y. Fulla, A.-M. Hanser, B. Hym, M. Landreaud, M. Laplace, V. Macchi, O. Michotey, C. Poupon, N. Queyrel, J.-M. Riedinger, M.-M. Turret. L'avenir des marqueurs tumoraux : l'exploitation de leur cinétique. Étude CNBH 2004—2006, de la rédaction d'un cahier des charges aux essais des logiciels existants. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2008 ; 23: 119-29.
16. Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Dalifard I, Hacene K, Pichon MF. The rate of serum CA 125 decrease enables ovarian cancer monitoring during first line paclitaxel/platinum chemotherapy : a French multicentric study. *Gynecol. Oncol* 2008; 109 : 194-98.
17. Petain A, Kattygnarath D, Aazard J, Chatelut E, Delbaldo C, Geoerger B, Barrois M, Séronie-Vivien S, LeCesne A, Vassal G; Innovative Therapies with Children with Cancer European consortium. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res*. 2008 Nov 1;14(21):7102-9.
18. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP; SFBC "Biology of renal function and renal failure" working group. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(12):1664-86.
19. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP; Groupe de travail "Biologie des fonctions rénales et de l'insuffisance rénale" de la SFBC. [Cystatin C: current step and future prospects] *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008 May-Jun;66(3):301-23. Review.

20. Froissart M, Delanaye P, Séronie-Vivien S, Cristol JP; Groupe de travail "Biologie des fonctions rénales et de l'insuffisance rénale" de la SFBC. Ann Biol Clin (Paris). 2008 May-Jun;66(3):269-75.
21. Séronie-Vivien S, Pieroni L, Galteau MM, Carlier MC, Hanser AM, Cristol JP; Groupe de travail "Biologie des fonctions rénales et de l'insuffisance rénale" de la SFBC. Ann Biol Clin (Paris). [Consequences for clinical biochemists of the modifications of the creatinine-based evaluation of glomerular filtration rate between 2005 and 2008] 2008 May-Jun;66(3):263-8.

DEPARTEMENT DE CHIRURGIE

Responsable Médico Scientifique : Denis QUERLEU

Chirurgiens :

- QUERLEU Denis
- MARTEL Pierre
- FERRON Denis
- GARRIDO Ignacio
- SARINI Jérôme
- BENLYAZID Adil
- CHARITANSKI Hélène
- CAPDET Jérôme

Anesthésistes :

- ROUGE Pierre
- POUYMAYOU Jacques
- PIERRE Sébastien
- IZARD Philippe
- PRESSOIR Martine
- RAFII Arash
- CHAMINADE Brigitte

OBJECTIFS ET MISSIONS

Depuis plusieurs années, les thèmes de la chirurgie et de l'anesthésie sont de trois ordres :

- investigation et évaluation des techniques nouvelles, avec l'initiation de ou la participation à des études multicentriques rétro et prospectives concernant des techniques innovantes ou de recours maîtrisées à l'ICR (ganglion sentinelle, endoscopie opératoire, exentérations pelviennes, chirurgie conservatrice d'organe, chimiothérapies intrapéritonéales, lipofilling) ; la majorité de ces études a été menée dans le cadre de PHRC ou STIC ;
- programme de chirurgie et de pharmacologie expérimentale en clinique humaine et sur les modèles animaux dans le cadre de la mise au point de nouvelles techniques d'administration régionale de la chimiothérapie sous contrôle chirurgical ;
- programme à orientation biologique, avec constitution de tumorothèques thématiques, en particulier dans le domaine des cancers de l'ovaire, pour lesquels un programme de recherche concernant les bases moléculaires et micro-environnementales du phénomène de greffe péritonéale et ganglionnaire est en projet.

PRINCIPAUX RESULTATS

Sur le plan de la recherche, on signale la publication internationale validant la recherche sur le rôle de cellules originales (hospicells) dans la greffe et l'induction de la chimiorésistance des tumeurs ovariennes. Cette publication ouvre la porte à un développement de recherches dans le domaine du micro-environnement des tumeurs ovariennes sous la responsabilité du Professeur Bettina Couderc, en collaboration confirmée avec le Dr Rafii en poste à l'Université Cornell-Qatar.

L'investigation de la pharmacodynamique spécifique à l'administration intrapéritonéale de chimiothérapie hyperthermique s'est concrétisée par des publications internationales, mettant en évidence un lien fort entre l'innovation technique clinique et l'équipe du Professeur Chatelut.

Le thème "investigation des techniques nouvelles" continue à donner des résultats en termes de publications en gynécologie, en sénologie, et en chirurgie réparatrice. La participation à des groupes de travail nationaux et internationaux en ORL (GETTEC) et en gynécologie(CHIP) contribue à la production publicitaire. Une publication dans une revue à haut impact factor (Lancet Oncology) place le département de chirurgie dans une mouvance internationale par ailleurs attestée par la demande forte de conférences extérieures en gynécologie. La participation de l'équipe d'anesthésie et de chirurgie à des groupes de travail nationaux pour l'élaboration de référentiels (SFAR, SOR) se poursuit.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Choussy O., Babin E., Teman S., Cosmidis A., Vadrine PO, De Raucourt D, Sarini J, Bessedé JP, Lienhardt PY, Dehesdin D; GETTEC study group. Squamous cell carcinoma of the nasal columella: a retrospective study of 66 cases from the GETTEC.. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265: 35-41
2. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin.J Clin Oncol. 2008 Dec 22. [Epub ahead of print]
3. Ferron G, Dattez S, Gladieff L, Delord JP, Pierre S, Lafont T, Lochon I, Chatelut E. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 Sep;62(4):679-83
4. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Marchal F, Meeus P, De Pourville G. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Value Health. 2008;11: 347-53.
5. Delotte J, Ferron G, Timothy Lim YK, Querleu D. First laparoscopic repair of neovaginal prolapse following ileocecal reconstruction after resection of vaginal carcinoma. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2008 Nov 2. [Epub ahead of print]
6. Gesson-Paute A, Ferron G, Thomas F, de Lara EC, Chatelut E, Querleu D. Pharmacokinetics of Oxaliplatin During Open Versus Laparoscopically Assisted Heated Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): An Experimental Study. Ann Surg Oncol 2008; 15 :339-344

7. Mathevet P, Lecuru F, Querleu D. Response to C. Levenback : has the time come for sentinel lymph node biopsy alone in radical hysterectomy patients? (correspondence). *Gynecol Oncol* 2008;108:256
8. Querleu D, Mery E, Ferron G, Benito V, Raffi A, Gladieff L. Pitfalls of Ca-125 levels in the preoperative work-up of ovarian masses. *J Clin Oncol* 2008;20:512
9. Querleu D, Ferron G, Raffi A, Bouissou E, Delannes M, Mery E, Gladieff L. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach : description of a technique. *Gynecol Oncol* 2008;109:81-5
10. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-300
11. Martel P, Capdet J, Méry E, Zerdoud S, Ferron G, Raffi A, Roché H, Querleu D. La procédure du ganglion sentinelle en routine : intérêt et limites à propos d'une série de 993 cas. *Bull Cancer*. 2008;95:763-72
12. Lhomme C, Morice P, Planchamp F, Daraï E, Joly F, Leblanc E, Lefranc JP, Querleu D, Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (SOR). [Clinical practice guidelines 2008 for the surgical treatment, medical first-line and consolidation treatments of patients with epithelial ovarian cancer--update. According to the methodology of Standards, Options: Recommendations (SOR)]. *Bull Cancer*. 2008;95:881-6
13. Querleu D, Gladieff L, Delannes M, Mery E, Ferron G, Raffi A. Préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques. *Bull Cancer*. 2008 ;95:487-94.
14. Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F, Lhomme C, Haie-Meder C, Aubard Y, Baldauf JJ, Barillot I, Castelain B, Cuisenier J, Duvillard P, Genestie C, Houvenaeghel G, Leblanc E, Lefranc JP, Lejeune C, Mathevet P, Pautier P, Romestaing P, Tubiana N, Villet R; Société Française d'Oncologie Gynécologique. Prise en charge initiale des cancers gynécologiques : référentiels de la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG). *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 ;36:338-52.
15. Martel P, Capdet J, Méry E, Zerdoud S, Ferron G, Raffi A, Roché H, Querleu D. External oblique musculocutaneous flap for chest wall reconstruction. *Bull Cancer*. 2008;95:763-72.

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES

1. Benlyazid A, Vergez S, Chevreau C, Sarini J, Rives M, Serrano E. Mucosal melanoma of the head and neck : report of 23 cases. 3rd European Conference on Head and Neck Oncology. European Head and Neck Society - Zagreb mai 2008
2. Etude d'un outil de réhabilitation vocale des patients laryngectomisés porteurs d'implants phonatoire : La valve automatique Provox mainx libres (Freehands Provox HME(r))A. BENLYAZID EL HASSANI , V. BLANCHARD , J. GRIMAL, JC FARENC.
3. Congrès de la Société Internationale Francophone d'ORL. Marrakech. Nov 2008
G. Ferron. Laparoscopic HIPEC. 6th international workshop peritoneal carcinomatosis. Lyon 17-18-19/11/2008

ARTICLES ET OUVRAGES

Querleu D, Leblanc E, Morice P, Ferron G. Chirurgie des cancers gynécologiques. Masson éditeur, Paris, 2008

S. Pierre. Pourquoi faut-il évaluer la qualité des soins périopératoires- Editorial Le praticien en Anesthésie Réanimation 2008 12, 389-390

Ferron G, Gesson Paute A, Gladiéff L, Thomas F, Chatelut E, Querleu D. Laparoscopic assisted HIPEC: technical aspect and pharmacokinetics data. in A. Bonetti and al. Platinum and other heavy metal compounds in cancer chemotherapy. Humana press 2008

CONFERENCES SUR INVITATION

- A. Benlyazid. Le mélanome muqueux des VADS. Table ronde au congrès de la SFORL sous l'égide de la SFCCCF. Paris Octobre 2008
- S. Pierre. Les Nausées et vomissements postopératoires: APHP Kremlin Bicêtre, Toulouse, St germain en Laye, APHP Bondy
- D. Querleu. La laparoscopie rétropéritonéale, technique et résultats. Université Laval, Québec, 14 février
- D. Querleu. Role of endoscopy in gynaecological cancer. 18th Congrès Portugais de Gynécologie-Obstétrique. Lisbonne 4 mars
- D. Querleu. Laparoscopic and vaginal surgery in gynaecologic cancer. Société Grecque d'Oncologie Gynécologique, Thessalonique, 5 avril
- D. Querleu. Radical hysterectomy : controverses of the current classification. 8th International Meeting, Controversies in Minimally Invasive Gynecology, Maratea, Italie, 1er mai
- D. Querleu. Cancers du col de l'utérus : chirurgie des stades précoces. DIU d'Oncologie Gynécologique et Mammaire. Paris, 20 mai
- D. Querleu. Radical hysterectomy : new classification, new techniques. Russian Academy of Medical Sciences, Moscou, 12 juin
- D. Querleu. Classification of radical hysterectomy. Society of Gynecologic Oncologists. Calgary, Canada, 26 juin
- D. Querleu. Cancers du col utérin, stades précoces. Séminaire d'été SFJRO, Lille, 27 juin
- D. Querleu. Classification des hystérectomies élargie. Association Française de Chirurgie, Paris 3 octobre
- D. Querleu. Conservation de la fertilité dans le traitement des cancers gynécologiques. 84ème congrès SIGO, Turin 5 octobre
- D. Querleu. Portsité métastases European Society for Gynecologic Endoscopy. Amsterdam 9 octobre

- D. Querleu. Classification of radical hysterectomy. 12th biennial meeting, International Gynecologic Cancer Society. Bangkok 26 octobre
- D. Querleu. Fertility preserving surgery in cervical cancer. 2008 China International Congress of Gynecological Oncology. Pekin 1er novembre
- D. Querleu. Revisiting the classification system for radical hysterectomy. The second annual international gynaecologic oncology robotics symposium. Chapel Hill, University of North Carolina, 11 novembre
- D. Querleu. Laparoscopic techniques in the management of cervical cancers. Grand Rounds, Mc Gill University, Montréal, 13 novembre
- D. Querleu. Traitement chirurgical conservateur de la fertilité. 36èmes journées de Gynécologie, Obstétrique, Fertilité. Paris, 14 novembre
- D. Querleu. La restadification du cancer de l'ovaire : pour qui, comment ?. 4èmes journées Daniel Dargent de chirurgie gynécologique et mammaire. Lyon , 20 novembre
- D. Querleu. Restadification des cancers de l'ovaires. Journée de l'Hopital Ambroise Paré, Marseille, 28 novembre
- D. Querleu. Total robotic abdominal versus minimal invasive radical hysterectomy for cervical cancer. 11th world congress on controversias in obstetrics, gynecology and infertility. Paris, 29 novembre
- D. Querleu. Chirurgie des cancers : les critères d'autorisation de l'INCa sont-ils pertinents ? 32èmes journées nationales du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens, Paris, 4 décembre
- D. Querleu. Nuove frontiere in chirurgia endoscopica Società Italiana Oncologia Ginecologica, Rome, 10 décembre
- D. Querleu. Cancer ovarien chez la femme jeune : conditions pour un traitement conservateur. New Perspectives in Gynecology in 2008, Bruxelles, UCL, 13 décembre
- G. Ferron. Association française de chirurgie. Coelioscopie et cancer de l'ovaire, 1-2-3 octobre 2008
- G. Ferron. Laparoscopic HIPEC. Pax Meeting. Clermont Ferrand 18-19/09/2008

COLLOQUES ET SEMINAIRES

- S. Pierre. Recommandation Formalisée d'Expert: Nausées et vomissements postopératoires - Expert SFAR: Facteurs prédictifs et modèles prédictifs - Comité d'organisation SFAR
- S. Pierre. Conférence de Consensus: Prévention des infections nosocomiales en réanimation - Comité d'organisation SFAR - Comité de relecture SFAR

ORGANISATION DE CONGRES

- D. Querleu. 5ème congrès de la société de chirurgie gynécologique et pelvienne, Reims 15-17 mai 2008

COLLABORATIONS

Locales

- Réseau Oncomip (J. Sarini, D. Querleu)

Nationales

- A. Benlyazid. Etude Marges ORL coordonnée par le Dr Temam IGR- Villejuif
- S. Pierre. Board d'experts nausées et vomissements post-opératoires
- D. Querleu. Expert INCa critères d'autorisation en chirurgie
- D. Querleu. Comité de rédaction SOR cancers de l'ovaire

Internationales

- D. Querleu, B. Couderc. Cornell University Qatar. Génomique, cellules souches tumorales, microenvironnement tumeurs de l'ovaire
- A. Benlyazid. Etude TEP VADS coordonnée par le Pr Hamoir Bruxelles

VALORISATION

CONTRATS

- G. Ferron. STIC exentérations pelviennes
- Garrido. PHRC lipofilling dans la chirurgie reconstructrice mammaire

DEPARTEMENT D'ONCOLOGIE MEDICALE

Responsable Médico Scientifique : **Henri ROCHÉ**

Praticiens :

- BUGAT Roland
- CAUNES Nathalie
- CHEVREAU Christine
- DELORD Jean-Pierre
- DALENC Florence
- GLADIEFF Laurence
- LACAZE Jean-Louis
- MAURIES Valérie
- MOUREY Loïc
- ROCHÉ Henri

OBJECTIFS

- répondre de façon coordonnée et optimisée aux demandes de soins ;
- être capable de gérer aussi bien les soins palliatifs en unités traditionnelles que les soins spécifiques ambulatoires ;
- augmenter le recrutement dans les essais thérapeutiques en privilégiant les études précoces et les essais de haute qualité scientifique ;
- optimiser la recherche clinique en accord avec le Bureau d'Etudes Cliniques ;
- développer des partenariats avec le réseau Oncomip, les services de spécialités du CHU, les Hôpitaux généraux et les secteurs privés pour favoriser l'accès des malades aux nouvelles thérapeutiques.

MISSIONS

- assurer les soins spécifiques et de support ainsi que l'accompagnement des malades en fin de vie ;
- développer et optimiser les thérapeutiques médicales, favoriser la recherche clinique et faciliter les applications de la recherche en transfert ;
- assurer la formation des internes et externes en médecine ;
- coordonner les activités de l'ensemble des acteurs de soins du département tout en favorisant la formation individuelle.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Balin-Gauthier D, Delord JP, Pillaire MJ, Rochaix P, Hoffman JS, Bugat R, Cazaux C, Canal P, Allal BC. Cetuximab potentiates oxaliplatin cytotoxic effect through a defect in NER and DNA replication initiation. *Br J Cancer*. 2008 Jan 15;98(1):120-8.
2. Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Jan; Spec No 1:16-24. Review. French.
3. Goncalves A, Fabbro M, Lhommé C, Gladieff L, Extra JM, Floquet A, Chaigneau L, Carrasco AT, Viens P. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Jan;108(1):42-6.
4. Querleu D, Mery E, Ferron G, Benito V, Rafii A, Gladieff L. Pitfalls of CA-125 levels in the preoperative work-up of ovarian masses. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):512
5. Van Cutsem E, Verslype C, Beale P, Clarke S, Bugat R, Rakhit A, Fettner SH, Brennscheidt U, Feyereislova A, Delord JP. A phase Ib dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):332-9.
6. Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette Ph, Roché H, Donnez J, Symann M, Kerger J, and Machiels JP. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer*. 2008; 8: 56. Published online 2008 February 21. doi: 10.1186/1471-2407-8-56.
7. Ravel D, Dubois V, Quinonero J, Meyer-Losic F, Delord J, Rochaix P, Nicolazzi C, Ribes F, Mazerolles C, Assouly E, Vialatte K, Hor I, Kearsey J, Trouet A. Preclinical toxicity, toxicokinetics, and antitumoral efficacy studies of DTS-201, a tumor-selective peptidic prodrug of doxorubicin. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 15;14(4):1258-65.
8. Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L. Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 15;14(6):1625-32. Review.
9. Mailly N, Delord JP, Dubois A, Gandia P. Metastatic placental choriocarcinoma to mother and newborn: a case report. *J Radiol*. 2008 Apr;89(4):517-20. French. No abstract available.
10. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens RJ, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Láng I, Del Mastro L, Gladieff L, Rabaglio M, Smith IE, Chirgwin JH, Goldhirsch A. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):1972-9.
11. Querleu D, Ferron G, Rafii A, Bouissou E, Delannes M, Mery E, Gladieff L. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: description of a technique. *Gynecol Oncol*. 2008 Apr;109(1):81-5.
12. Marino P, Roché H, Moatti JP, pegase group. High-dose chemotherapy for patients with high-risk breast cancer: a clinical and economic assessment using a quality-adjusted survival analysis. *Am J Clin Oncol*. 2008 apr;31(2):117-24.
13. Mathoulin-Pelissier S, Bellera CA, Coindre J, Chevreau C, Lebrun-Iy V, Cupissol D, Bompas E, Albert S, Saves M, Bui BN. A public health intervention program to improve the initial management of soft tissue sarcomas. Abstract N°: 17546. Citation : *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 17546)
14. Querleu D, Gladieff L, Delannes M, Mery E, Ferron G, Rafii A. Preservation of fertility in gynaecologic cancers. *Bull Cancer*. 2008 May;95(5):487-94.
15. André F, Broglio K, Roché H, Martin M, Mackey JR, Penault-Illorca F, Hortobagyi GN, Pusztai L. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2636-43.

16. Gladieff L. Standards, Options: Recommendations for the management of patients with epithelial ovarian cancer. Medical front-line treatment (summary report, update 2008) Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Jun;36(6):684-700.
17. Eckhardt SG, De Porre P, Smith D, Maurel J, Steward WP, Bouche O, van de Velde H, Michiels B, Bugat R. Patient-reported outcomes as a component of the primary endpoint in a double-blind, placebo-controlled trial in advanced pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Aug 22.
18. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenczl M, Goker E, Cisar L, Wang K, Bugat R. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naïve patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol*. 2008 Aug;19(8):1450-7.
19. Theodore C, Chevreau C, Yataqhene Y, Fizazi K, Delord JP, Lotz JP, Geoffrois L, Kerbrat P, Bui V, Flechon A. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2008 Aug;19(8):1465-9. Epub 2008 Apr 2.
20. Martel P, Capdet J, Mery E, Zerdoud S, Ferron G, Rafii A, Roché H, Querleu D. Critical study of our initial experience of 993 sentinel node biopsies for breast surgery. *Bull cancer*. 2008 aug;95(7):763-72.
21. Mailly N, Delord JP, Dubois A, Gandia P. Metastatic placental choriocarcinoma to mother and newborn: a case report. *J Radiol*. 2008 Apr;89(4):517-20. French. No abstract available. Theodore C, Chevreau C, Yataqhene Y, Fizazi K, Delord JP, Lotz JP, Geoffrois L, Kerbrat P, Bui V, Flechon A. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2008 Aug;19(8):1465-9. Epub 2008 Apr 2.
22. Ferron G, Dattez S, Gladieff L, Delord JP, Pierre S, Lafont T, Lochon I, Chatelut E. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Sep;62(4):679-83
23. Rouits E, Charasson V, Pétain A, Boisdrion-Celle M, Delord JP, Fonck M, Laurand A, Poirier AL, Morel A, Chatelut E, Robert J, Gamelin E. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2008 Oct 21;99(8):1239-45. Epub 2008 Sep 16.
24. Laffosse JM, Gomez-brouchet A, Molinier F, Chiron P, Roché H, Puget J. A case of malignant primary non-hodgkin's lymphoma in skeletal muscle treated by exclusive chemotherapy. *Joint bone spine*. 2008 nov 5.
25. Marino P, Roché H, Biron P, Janvier M, Spaeth D, Fabbro M, Linassier C, Delozier T, Martin AL, Santin G, Moatti JP, the pegase group. Deterioration of quality of life of high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy: the pegase 01 quality of life study. *Value health*. 2008.
26. Jezequel P, Campone M, Roché H, Gouraud W, Charbonnel C, Ricolleau G, Magrangeas F, Minvielle S, Geneve J, Martin AL, Bataille R, Campion L. A 38-gene expression signature to predict metastasis risk in node-positive breast cancer after systemic adjuvant chemotherapy: a genomic substudy of pacs01 clinical trial. *Breast cancer res treat*. 2008 nov 20.
27. Massard C, Voigt JJ, Laplanche A, Culine S, Lortholary A, Bugat R, Theodore C, Priou F, Kaminsky MC, Lesimple T, Pivot X, Coudert B, Douillard JY, Merrouche Y, Fizazi K. Carcinoma of an unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine kinases potential targets for therapy ? *Br J Cancer*. 2007 Oct 8;97(7):857-61. Epub 2007 Sep 18. Erratum in: *Br J Cancer*. 2008 Dec 2;99(11):1959.
28. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Maiorano E, MacGrogan G, Braye SG, Ohlschlegel C, Neven P, Orosz Z, Olszewski WP, Knox F, Thürlimann B, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Gusterson BA, Goldhirsch A. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from 37/60

Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. Breast International Group Trial 1-98. J Clin Oncol. 2008 Dec 1;26(34):5569-75.

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES

1. Muller D, Schultz I, Abecassis J, Caron O, Limacher JM, Toulas C, Gladieff L, Dufour P, Fricker JP. 4èmes Assises de Génétique humaines et médicale : doubles mutations des gènes BRCA1 et/ou BRCA 2 dans une série de familles testées pour prédisposition génétique au cancer du sein ou des ovaires. Lille, janvier 2008.
2. Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors. Ann Dermatol Venereol. 2008 Janv ; Spec N° 1:16-24. Review. French.
3. Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, Nguyen BB. Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors : Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. J Clin Oncol. 2008 Jan 20 ; 26(3) : 421-7.
4. Theodore C, Chevreau C, Yataqhene Y, Fizazi K, Delord JP, Lotz JP, Geoffrois L, Kerbrat P, Bui V, Flechon A. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. Ann Oncol. 2008 Apr 2.
5. Doisneau-sixou S, Meunier E, Malissein E, Lajoie I, Balaguer P, Favre G, Dalenc F. Abstract accepté sous forme de présentation orale réalisée par Doisneau-Sixou S. A 1594. RhoA, RhOB, RhOC differentially control estrogen receptor mediated transcriptional activity and modulate estrogen receptor recruitment on an estrogen responsive element, in MELN cells. AACR. SAN DIEGO, 12-16 avril 2008.
6. Roché H, Zambetti M, Dalenc F, Govi S, Gladieff L, Mudenda B, Lainas I, Iacono L, Gianni L. Phase Ib study of ixabepilone (i) in combination with epirubicin (e) in women with metastatic breast cancer. sub-category: metastatic breast cancer. J Clin Oncol 26: 2008 (may 20 suppl; abstr 1058).
7. Dieras V, Viens P, Veyret C, Romieu G, Awada A, Lidbrink E, Bonnefoi H, Mery-mignard D, Dalenc F, Roché H. Larotaxel (l) in combination with trastuzumab in patients with her2 + metastatic breast cancer (mbc): interim analysis of an open phase II label study. J Clin Oncol 26: 2008 (may 20 suppl; abstr 1070).
8. Roché H, Zambetti M, Dalenc F, Govi S, Gladieff L, Mudenda B, Lainas I, Iacono L, Gianni L. Phase Ib study of ixabepilone (i) in combination with epirubicin (e) in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 26: 2008 (may 20 suppl; abstr 1058) 2008 asco annual meeting.
9. Dieras V, Viens P, Veyret C, Romieu G, Awada A, Lidbrink E, Bonnefoi H, Mery-mignard D, Dalenc F, Roché H. Larotaxel (l) in combination with trastuzumab in patients with her2 + metastatic breast cancer (mbc): interim analysis of an open phase II label study. J Clin Oncol 26: 2008 (may 20 suppl; abstr 1070) 2008 asco annual meeting.
10. Berton-rigaud D, Roché H, Penault-llorca F, Tubiana-mathieu N, Ferrero J, Coudert B, Milano GA., Mousseau M, Homokos H, Fumoleau P. Benefit of neoadjuvant capecitabine + epirubicin + cyclophosphamide (cex) versus 5-fu + epirubicin + cyclophosphamide (fec) for operable breast cancer (bc) followed by adjuvant docetaxel (t). J Clin Oncol 26: 2008 (may 20 suppl; abstr 598) 2008 asco annual meeting.
11. Avall lundqvist E, Wimberger P, Gladieff L, Gebiski V, Huober J, Floquet A, Fitzharris B, Zeimet A, Heywood M, Schmalfeldt b. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD)-carboplatin - (C-D) vs paclitaxel-carboplatin (C-P) in relapsing sensitive ovarian cancer (OC) : a 500-patient interim safety analysis of the CALYPSO GCIG Intergroup phase III study. 2008 asco annual meeting.

12. Hong HH, Sibaud V, Chanco Turner ML, Fojo T, Hornyak TJ, Chevreau C. Sorafenib - induced eruptive melanocytic lesions. Arch Dermatol. 2008 Jun Vol 140. N° 6 : 820-821.
13. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Plusanska A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Delva R, Sevin E, Négrier S, McKendrick J, Santoro A, Pisa P, Escudier B. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2 is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2008 Aug ; 19(8) : 1470-6. Epub 2008 Apr 11.
14. Roché H. Loco-regional relapses of breast cancer. 33rd Esmo congress. Stockholm, 14-15 septembre 2008.
15. Mourey L, Gérard L, Balardy L, Roché H, Vellas B. Poster congrès SIOG (Société Internationale d'Oncogériatrie) "Unité Pilote de Coordination en Oncogériatrie (UPCOG) Midi-Pyrénées: résultats à 1 an : Patients âgés atteints de cancer, d'où viennent-ils ? Montréal, 16-17 octobre 2008.
16. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Kerbrat P, Fournier C, Taieb S, Jimenez M, Isambert M, Peyrade F, Chevreau C, Bompas E, Brain EG, Blay JY. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma : the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol. 2008 NOV 10 ; 26(32) : 5269-74. Epub 2008 Sep 22.
17. Roché H, Li R, Ro J, Vrdoljak E, Rahman ZU, Medina C, Conte P, Volles LA, Poulart V, Sparano JA. Ixabepilone plus capecitabine improves progression free survival in patients with metastatic breast cancer resistant to taxanes: a pooled analysis from two phase III trials. 30th annual san antonio breast cancer symposium 2008. San antonio, du 10 au 14 decembre 2008.
18. Rugo HS, Roché H, Thomas E, Blackwell K, Chung HC, Lerzo G, Volles LA, Poulart V, Perez E. Ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with triple negative tumors : a pooled analysis of patients from two large phase III clinical studies.. 30th annual san antonio breast cancer symposium 2008. San antonio, du 10 au 14 decembre 2008.
19. Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, Strauss LC, Fairchild J, Sy O, Roché H, Sparano J, Goldstein LJ. Phase II trial of dasatinib in triple-negative breast cancer : results of study ca180059. 30th annual san antonio breast cancer symposium 2008. San antonio, du 10 au 14 decembre 2008.
20. Conte P, Roché H, Perez E, Sparano J, Xu B, Jassem J, Peck R, Mukhopadhyay P, Hortobagyi G. Ixabepilone plus capecitabine improves overall survival in symptomatic patients with metastatic breast cancer previously treated by anthracycline and taxane in 2 large phase III studies. 30th annual san antonio breast cancer symposium 2008. San antonio, du 10 au 14 decembre 2008.
21. Italiano A, Penel N, Robin YM, Bui B, Le Cesne A, Piperno-Neumann S, Tubiana-Hulin M, Bompas E, Chevreau C, Isambert N, Leyvraz S, du Chatelard PP, Thyss A, Coindre JM, Blay JY. Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary sunovial sarcoma : a study of the French Sarcoma Group. Ann Oncol. 2008 Dec 16.

ARTICLES ET OUVRAGES

Chevreau C.

EMC : Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique (45-141). Doi : 10.1016/s1286-9325(08)43446-5.

CONFERENCES SUR INVITATION

- Classification moléculaire des cancers du sein : intérêts en pratique courante. Roché H. 8ème biennale monégasque de cancérologie. Roché H. Monaco, 23 au 26 janvier 2008.

- Strategic advisory group of experts breast cancer. Sabcs debrief : Pacs 04. Roché H. Paris, 2 et 3 février 2008.
- What's new in mbc : ixempra. Strategic advisory group of experts breast cancer. Roché H. Paris, 2 et 3 février 2008.
- Conférence à l'Hôtel-Dieu sur "l'annonce du statut métastatique" (DU de Psycho-somatique- Pr Schmitt). Caunes N. Toulouse, février 2008.
- Chimiothérapie adjuvante des cancers du sein : bénéfices et limites congrès franco-chinois de sénologie. Roché H. Chongqing, 19 au 25 avril 2008.
- Symposium "Cibler l'Espoir". Modérateur. L'apport d'une nouvelle thérapie ciblée dans le cancer du rein. Chevreau C. Marseille, 26 avril 2008.
- Cancer du sein de la femme jeune (<35 ans). Modérateur Roché H. Casablanca, 15 et 16 mai 2008.
- Les traitements adjuvants et néo adjuvants des cancers inflammatoires du sein et que faire en 2008 sur les tumeurs her - et triple négatif. Cours supérieur de sénologie. Roché H. Casablanca, 15 au 16 mai 2008.
- ONCOMIP. Hôpitaux Généraux. Présentation d'un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) : prise en charge des sarcomes des parties molles. Chevreau C. Toulouse, le 20 juin 2008.
- 9ème journées de dermatologie de l'Hôtel Dieu. "Perspectives thérapeutiques dans le mélanome : que doit-on attendre des avancées en cancérologie générale." Chevreau C. Toulouse, 26 et 27 juin 2008.
- A.F.U : "Cancer du Rein". Orateur : Les effets secondaires des thérapies ciblées. Chevreau C. Paris, 12 et 13 septembre 2008.
- Sensibilité à la chimiothérapie des cancers du sein BRCA mutés. XIèmes rencontres d'oncologie des Baux de Provence. Roché H. 2, 3 et 4 octobre 2008.
- 30èmes journées de la sfspm. Roché H. La Baule, 05 au 07 novembre 2008.
- Orateur à la journée sur les soins de support sur "Coordination des soins de support : intérêt d'une RCP en soins de support". Caunes N. Toulouse, 15 novembre 2008.
- Réunion nationale des biologistes des centres de recherche Pierre Fabre (CROE - CIPF) "Perspectives thérapeutiques dans le mélanome". Chevreau C. Sorèze, 25 novembre 2008.
- "Les anti-angiogéniques chez des patients avec métastases cérébrales". Coups de coeur et controverses sur le cancer du rein. Chevreau C. Paris, 04 et 05 décembre 2008.

COLLOQUES ET SEMINAIRES

- Caunes N. Oncomip Thorax : conférence sur "l'annonce en Oncologie Thoracique". Toulouse, 17 octobre 2008.

- Caunes N. Oncomip : conférence sur "l'annonce en cancérologie". Toulouse, 20 novembre 2008.
- Chevreau C. Session de formation dans le cadre du PHRC régional sur "l'évaluation de l'enseignement dans la prise en charge des STM". Toulouse, 29 avril 2008. Tarbes, 22 mai 2008. Toulouse, 29 mai 2008.
- Dalenc F. Les 3èmes Forums Francophones de Cancérologie (ICACT). Présentation orale : Comment je traite un cancer du sein RH et HER2 neg en situation adjuvante ? Paris, 05 février 2008.
- Dalenc F. 2èmes universités d'été des Thérapies Ciblées. Présentation orale sur la prise en charge adjuvante des petites tumeurs HER2++. Montpellier, 4-5 juillet 2008.
- Dalenc F. Les Transversales du Cancer du Sein. Présentation orale sur le traitement systémique après rechute locale. Toulouse, 26 et 27 septembre 2008.
- Dalenc F. 30^{èmes} journées de la Société de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Présentation orale sur les HDAC inhibiteurs et les cancers du sein. La Baule, du 05 au 07 novembre 2008.
- Gladiéff L. 2èmes rencontres scientifiques GINECO. Modérateur. Paris, 13-14 mars 2008.
- Roché H. Qu'attend l'oncologue médical en 2007 de l'expertise radiologique d'une néoplasie. Réunion régionale de la SFR, 1er mars 2008
- Roché H. 3èmes assises départementales des réseaux de soins en cancérologie. Rodez, 20 septembre 2008.
- Roché H. Transversales du cancer du sein. Toulouse, 25 au 27 septembre 2008.
- Roché H. Les examens à demander pour le bilan préthérapeutique des cancers avant l'adressage au spécialiste- La surveillance des cancers en médecine générale. Forum Médical de Rangueil, octobre 2008
- Roché H. Symposium msd soins de support. Toulouse, 15 novembre 2008.
- Roché H. Journée du réseau oncomip. Toulouse, 21 novembre 2008.
- Roché H. Journée médicale ariégeoise 2008 - l'actualité en cancérologie pour le praticien. Montgaillard, 22 novembre 2008
- Roché H. Journée du réseau résisth. Toulouse, 1er et 02 décembre 2008.

ORGANISATION DE CONGRES

- Caunes N. Organisation d'une journée "Douleur". Toulouse, 6 octobre 2008.
- Caunes N. Organisation d'une journée sur le thème "des soins de support". Toulouse, 15 novembre 2008.

- Cheveau C. Groupe Sarcome Français - Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses : GSF - GETO. Session discussion posters. Traitements systémiques. Toulouse, 03 au 05 septembre 2008.
- Dalenc F. Journée Hélène RICHARD-FOY "Hormones to chromatin : (de-) regulating gene expression". Présentation orale sur le thème cancer du sein et HDAC inhibiteurs. Toulouse, 1er décembre 2008.
- Dalenc F. Journée réseau RESISTH. Intervention de conférenciers internationaux. Toulouse, 2 décembre 2008.
- Roché H. Atelier sur les actualités en recherche fondamentale et en transfert. Congrès national Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire. La Baule, novembre 2008.
- Roché H. 7èmes Rencontres de sénologie - Hôtel Pullman, Blagnac, 18 décembre 2008.

COLLABORATIONS

Locales

- Roché H. Conseil Scientifique externe. Bordeaux, 13 et 14 mars 2008.
- Mourey L. Collaboration with regional oncoly network ONCOMIP Urology, Melanoma and Geriatric Oncology.
- Mourey L. Part of the regional coordination team of geriatric oncology (UPCOG Midi Pyrénées) with geriatric department of Toulouse CHU (Pr VELLAS) and Oncomip network, promoted by INCa.

Nationales

- Cheveau C. PHRC /Etude de phase II d'intensification de dose dans les tumeurs germinales réfractaires et en rechute de mauvais pronostic Protocole TICE : Paclitaxel et Ifosfamide suivi par une intensification de Carboplatine et Etoposide avec adaptation individuelle de la dose de Carboplatine Réunion
- Cheveau C. Réunion d'Experts. Mélanome. Place du ganglion sentinelle dans la décision thérapeutique. Paris, le 21 février 2008.
- Cheveau C. Réunion d'Experts. Board Avastin/cancer du rein. Paris, 16 mai 2008.
- Cheveau C. Réunion du Board d'Experts. NEXAVAR. Gestion des effets indésirables. Paris, le 10 juillet 2008.
- Cheveau C. Expertise pour l'HAS. Commission de transparence. Dossier "Torisel Cancer du Rein".
- Cheveau C. Membre du groupe GETUG / GSF-GETO.
- Dalenc F. Secrétaire adjoint du groupe CCMI sein de la FNCLCC.
- Gladieff L. Membre du bureau de la CCMI Gynécologie de la FNCLCC.

- Gladieff L. Membre du Conseil Scientifique du Groupe GINECO.
 - Mourey L. Part of FNCLCC groups Urology (GETUG) and Geriatric Oncology (GERICO)
 - Roché H. Chairman du groupe PACS à la FNCLCC.
- Internationales
- Roché H. Congrès franco-chinois de sénologie. Chongqing, 19 au 25 avril 2008.

VALORISATION

- BREVETS
- Delord JP. European Application No. 08161804.3. Filing date: 05.08.2008. Abstract: The application is directed to the genes GSTA4, CRYAB, PRDX2, NUPR1, ELF3, EPHX1, TBL1X, ABCC5, CEBPD, SMARCA4, ABCC1, INHBB, TP53BP2, THBS1, SERPINE2, AMIGO2, LEPREL1, VEGFC, HSPA2 as expression markers for the treatment of head and neck tumours with Tarceva. Selection criterion: Differential expression in tumors of responders vs. non-responders.
 - Delord JP. European Application No. 0816812.6. Filing date: 05.08.2008. Abstract: UGT1A isoforms as predictive biomarkers for the treatment of neck and head cancer with Tarceva.
 - Delord JP. European Application No. 08161818.3. Filing date: 05.08.2008. Abstract: Cyclin-dependent kinase 2-interacting protein (CINP) as predictive marker for the treatment of neck and head cancer with Tarceva.

DEPARTEMENT des RADIATIONS

Responsable Médico Scientifique : Jean-Marc BACHAUD

Radiothérapie :

- **BACHAUD Jean Marc**
- CHAND Marie-Eve
- DAVID Isabelle
- DELANNES Martine
- DE LAFONTAN Brigitte
- IZAR Françoise
- LAPRIE Anne
- MASSABEAU Carole
- MOYAL Elizabeth
- RIVES Michel

Imagerie :

Radophysique

- BONNET Jacques
- CASELLES Olivier
- HANGARD Grégory
- VIEILLEVIGNE Laure
- MARRE Delphine

Médecine Nucléaire

- **COURBON Frédéric**
- ZERDOUD Slimane
- DIERICKX Lawrence
- ROBERT Vincent

Sénologie

- MARTY Marie-Hélène
- FEILLEL Viviane
- ALUNNI Jean-Philippe

Radiodiagnostic

- AZIZA Richard
- BALAGUE Gisèle
- DELCHIER Marie-Charlotte
- DELAUNNAY François

RADIOTHERAPIE

OBJECTIFS ET MISSIONS

Les objectifs scientifiques du département de radiothérapie sont :

- d'amplifier la recherche clinique et l'intégration des techniques innovantes dans l'activité de soin quotidienne,
- de stimuler les axes de recherche d'amont tant sur le versant radiobiologique que sur celui de la recherche en imagerie métabolique dédiée à la radiothérapie.

Ces deux axes en transfert allant de la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique sont sécants et permettent d'ores et déjà la réalisation de projets communs.

L'ultime but de ces axes de recherche est de développer des essais cliniques innovants de promotion ICR issus des résultats d'amont obtenus en pré-clinique dans diverses pathologies traitées par radiothérapie.

PRINCIPAUX RESULTATS

Les principaux résultats du département pour l'année 2008 ont porté sur les deux thématiques en transfert. Basés sur les résultats obtenus au laboratoire de radiobiologie (INSERMU563) mettant en évidence l'implication de l'intégrine bêta3 et du FGF-2 dans le contrôle de la radiorésistance tumorale, nous avons réalisé une étude clinique étudiant la valeur de l'expression de ces récepteurs et ligands au sein de NSCLC localement évolués comme facteurs prédictifs de réponse à la radiochimiothérapie.

Cette étude actuellement en cours de publication a permis de confirmer que la coexpression de FGF-2 et de l'intégrine b3 était significativement associée à un moins bon contrôle local après traitement.

Ces résultats nous ont permis d'écrire un essai de phase I associant un inhibiteur d'intégrine à la radiochimiothérapie chez les patients porteurs de NSCLC localement évolués.

Cet essai a eu l'accord du comité d'éthique et de l'AFSAPS et débutera très prochainement.

De plus, nous avons pu également montrer à partir d'un autre essai de phase I issu du laboratoire associant l'inhibiteur de farnésyltransférase tipifarnib à la radiothérapie chez des patients porteurs de glioblastome, que les cartographies métaboliques obtenues par spectroscopie de résonance magnétique étaient prédictives du site de rechute ultérieure chez ces patients, la majorité de ces zones ayant reçu la dose de 60 Gy. Ces résultats publiés en 2008 font penser que ces zones ainsi définies seraient des zones de radiorésistance. Ces résultats nous ont permis d'écrire et de développer un essai de phase III multicentrique national randomisant chez des patients porteurs de glioblastome le traitement conventionnel au traitement radio-chimiothérapique intégrant la cartographie métabolique obtenue par spectroscopie dans les plans d'irradiation afin de réaliser un boost intégré par IMRT sur les zones métaboliquement actives définies par la spectroscopie. Cet essai a obtenu un financement PHRC en 2008 et débutera très prochainement.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: description of a technique. Querleu D, Ferron G, Rafii A, Bouissou E, Delannes M, Mery E, Gladieff LGynecol Oncol 109, 81-85, 2008
2. Préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques. Querleu D, Gladieff L, Delannes M, Mery E, Ferron G, Rafii A. Bull Cancer 95(5), 487-494, 2008
3. [Pathological stage T3 prostate cancer after radical prostatectomy: a retrospective study of 246 cases]. Roche JB, Malavaud B, Soulié M, Cournot M, Gamé X, Mazerolles C, Bachaud JM, Plante P, Rischmann P. Prog Urol. 2008 Oct; 18(9):586-94.
4. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in newly diagnosed glioblastoma: predictive value for the site of postradiotherapy relapse in a prospective longitudinal study. Laprie A, Catalaa I, Cassol E, McKnight TR, Berchery D, Marre D, Bachaud JM, Berry I, Moyal EC. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 1; 70(3):773-81.
5. Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. Walschaerts M, Huyghe E, Muller A, Bachaud JM, Bujan L, Thonneau P. Cancer Causes Control. 2008 Mar; 19(2):155-61.

6. Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women : Analysis of 927 cases. Cutuli B, De Lafontan B, Vitali E, Costa L, Aristei C, Marchal C, Quetin P, Fay R. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, nov 7
7. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients : acute toxicity analyses from the French multicentric study. Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, Marsaglia H, De Lafontan B, Laharie-Mineur H, Aimard L, Antoine EC, Cutuli B, Namer M, Azria D. Ann Oncol, 2008 Jun, 19(6):1110-6
8. Monferran S, Skuli N, Delmas C, Favre G, Bonnet J, Cohen-Jonathan-Moyal E and Toulas C. (2008). alphavbeta3 and alphavbeta5 integrins control glioma cell response to ionising radiation through ILK and RhoB. Int J Cancer 123: 357-364.

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES

1. Radiation therapy for glial tumors: technical aspects and clinical indications. G. Kantor, A. Laprie, A. Huchet, H. Loiseau, C. Dejean, J.J. Mazon. Cancer Radiothérapie 2008 Nov;12(6-7):687-94
2. Present and future of radiation oncology. Laprie A, Hangard G, Vieilleigne L, Massabeau C , Cohen-Jonathan-Moyal E, Bachaud JM..Pan Arab Journal of Oncology; 2008 Jun, 1(2); 12-19.

ARTICLES ET OUVRAGES

Optimisation de la stratégie antiangiogénique : association à la radiothérapie E. Cohen-Jonathan Moyal., dans Thérapies ciblées en oncologie-2008 Edition Springer, Paris.

Ciblage de l'angiogénèse en association à la radiothérapie. E. Cohen-Jonathan Moyal. Angiogénèse-2008-collection Thérapie ciblée des cancers / Application médicale du gène. Edition John Libbey Eurotext.

CONFERENCES SUR INVITATION

- "Pseudo-progression et gliomes". Ateliers de Neuro-oncologie, Paris, 11 janvier. A Laprie : "surimpression radiothérapique des glioblastomes guidée par la spectrométrie de résonance magnétique" congrès de la SFRO novembre 2008. E. Moyal
- "Optimization of the radiotherapy of solid tumors : the glioblastoma model"- Southern Alberta Cancer Research Institute – Calgary, Canada, 4 mars. E. Moyal

ORGANISATION DE CONGRES

- Organisation de congrès: GSF-GETO Toulouse septembre 2008. M. DELANNES

COLLABORATION

Locales

- Statut de post-doc du Dr Laprie au sein de l'unité INSERM U825 de neuroimagerie fonctionnelle (Dr Celsis- Purpan).

VALORISATION

CONTRATS

- Investigateur principal de l'essai de phase I associant le cilengitide à la radiothérapie dans les CPNPC de stades localement avancés. ICR promoteur, Contrat avec Merck Ga. (E. Moyal)
- Contrat de collaboration " Dosisecure " pour le développement d'un dosimètre in vivo avec le LAAS du CNRS et une PME toulousaine : TRAD. (A Laprie et G Hangard)

BREVETS

- Anne Laprie , investigateur principal d'un PHRC : surimpression radiothérapique des glioblastomes guidée par la spectrométrie de résonance magnétique 375000 euros obtenus par l'INCa en 2008 pour cet essai dont l'ICR est promoteur

BOURSES

- Bourse InNaBioSanté pour le projet « Nano-Oncology» (Elizabeth Moyal, Anne Laprie) en association avec le LPCNO, L'INSA, NANOMEPS, INSERM U563, (porteur de projet S Lachaize)

IMAGERIE

OBJECTIFS ET MISSIONS

OBJECTIFS ET MISSIONS

- contribuer aux programmes de recherche collaboratifs PHRC STIC dans le domaine de l'innovation diagnostique et thérapeutique en cancérologie ;
- développer l'imagerie multimodalité pour la définition des volumes biologiques pour la radiothérapie externe, la radiologie interventionnelle et la radiothérapie interne vectorisée.
- développer les nouvelles modalités d'évaluation des thérapies ciblées à partir des modèles animaux.
- continuer les actions entreprises en matière de prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs endocrines et de chirurgie du ganglion sentinelle.
- poursuivre l'encadrement de travaux scientifiques (M2R doctorant, post-doctorant).
- assurer la formation pratique en imagerie, et radiothérapie interne vectorisée des futurs physiciens médicaux dans le cadre du DQPRM.

- initier des travaux labellisés par le pôle de compétitivité, favorisant le rapprochement avec l'université Paul Sabatier, les entreprises de la Région Midi-Pyrénées dans le domaine de l'innovation diagnostique, de la sécurité (système critique) et des technologies de l'information.
- développer les collaborations avec le cancérpôle GSO.

PRINCIPAUX RESULTATS

1. Labellisation Pôle de compétitivité :

- Contrôle de qualité en mammographie numérique (FANTOM) financement DGE. (CQFDose, BTS Industrie, ICR, CESR) (M2R RIM). Prototype en cours d'élaboration.
- Acquisition synchronisée et dynamique en TEP (COHERENCE) financement DGE. (IRIT, ICR, DYN'R, GEHC, ISP) (Doctorant RIM)
La synchronisation des images TEP est réalisée. L'évaluation de la performance diagnostique sur un fantôme est terminée. Nous commençons l'intercomparaison de deux systèmes de synchronisation : l'un considéré comme référence, l'autre faisant l'objet d'un développement industriel dans le cadre d'un accord de consortium. Le financement DGE permet maintenant de travailler sur l'association des images TEP et des images scanner synchronisées.
- Mise au point d'un prototype d'injection radioprotégé pour la radiothérapie interne vectorisée. (ICR, ISP). La conception en CAO d'un prototype est achevée. Un démonstrateur échelle 0 est en cours d'élaboration pour étude et ergonomie du poste. Ce projet est soutenu par l'ASN. L'AFSSAPS est prête à proposer son aide pour le développement du produit.

2. Cancérpôle Grand Sud Ouest :

- Création au sein du cancérpôle du Club Imagerie : Première réunion physique en 2008 et financement d'une étude :
- Intercomparaison des centres TEP dans le cancérpôle GSO (M2R : RIM)
- Equipe MOD U563 : Un ligand peptidique (CCKR) original radiomarqué à l'Indium 111 a été développé et validé sur différents modèles tumoraux. Nous développons un marquage à l'Itrium 90y pour application thérapeutique (Doctorant)

3. Evaluation des thérapies ciblées.

- Nous avons validé l'utilisation du FDG comme biomarqueur d'efficacité d'un traitement par erlotinib sur un modèle animal et sur un modèle clinique. (M2R, doctorant)
- Ciblage diagnostique $\alpha V \beta 3$ par TEP au 18 F Galacto RGD (post-doctorant). L'étape de synthèse froide est terminée. Le développement des modèles animaux correspondant est achevé. Nous avons obtenu l'équipement d'une HPLC "chaude" et d'un micro-imageur pour réaliser les études de biodistribution qui débiteront dès que la synthèse chaude (Bordeaux) sera terminée.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Campistron M, Rouquette I, **Courbon F**, Chabbert V, Rochaix P, Prévot G, Laroumagne S, Têtu L, Didier A, Mazières J. Adenoid cystic carcinoma of the lung: Interest of 18FDG PET/CT in the management of an atypical presentation. *Lung Cancer*. 2008 Jan;59(1):133-6. 2007
2. Asnacios A, **Courbon F**, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, Schulz S, Boneu A, Guimbaud R, Buscail L. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors *J Clin Oncol*. 2008 20;26(6):963-70.
3. Zerdoud, S. and Dierickx, L. and Benlyazid, A. and Sarini, J. and Caselles, O. and Dahimene, S. and Brillouet, S. and Caron, P. and Bastie, D. and **Courbon, F.** Positron Emission Tomography/Computed Tomography is useful in the follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma with elevated antithyroglobulin antibodies *Medecine Nucleaire*. 2008; 32(9): 463-472

COMMUNICATIONS

1. F. Courbon Médecine nucléaire et évaluation thérapeutique Évaluation thérapeutique par tomographie par émission de positons (TEP) 18 fluorodésoxyglucose (FDG) : enjeux et limites EURO-CANCER 2008 John Libbey Eurotext, Paris © 2008, pp. 209-210
2. Ravaud, C. de la Fouchardière, F. **Courbon**, J. Asselineau, M. Klein, P. Nicoli-Sire, C. Bournaud, J. Delord, G. Weryha, and B. Catargi **Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial** ASCO Meeting Abstracts 2008 26: 6058
3. Slimane Zerdoud, Lawrence Dierickx, Adil Benlyazid, Jérôme Sarini, Samir Dahimene, Delphine Bastié, Antoine Bennet, Frédéric, Courbon & Philippe Caron Clinical impact of positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of well differentiated thyroid carcinoma with elevated anti-thyroglobuline auto-antibodies European Congress of Endocrinology 2008 03 May 2008 - 07 May 2008 *Endocrine Abstracts* (2008) **16** P721

CONFERENCES SUR INVITATION

1. New trends in molecular imaging : Monitoring Head and neck Cancer Université de Bologne 15-16 sept 2008
2. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine : 11-14 Oct 2008 Satellite Symposium Optimized monitoring in patient follow-up
3. 12ème Réunion Franco Espagnole de Médecine Nucléaire et 62 réunion scientifique de l'ACOMEN GS et Mélanome les Leçons de MSLT-1 Biarritz 3-4 Oct 2008
4. Médecine nucléaire et évaluations thérapeutiques Applications aux Tumeurs Endocrines Scintigraphie des Récepteurs à la Somatostatine et Tomographie par Emission de Positons ECC GIST / TED – 26 septembre 2008 – Paris
5. TEP et évaluation de la réponse aux thérapeutiques ciblées Eurocancer 23-25 juin 2008 Dr. Frédéric COURBON
6. Comment favoriser l'accès des cliniciens aux plateformes d'imagerie fonctionnelle ? Les plateformes d'imagerie moléculaire : mythe ou réalité ? Les Rencontres de la Cancérologie Française 2008 18-19 dec 2008

VALORISATION

Financement

- ⇒ **6e Appel à Projets FUI** : une sélection de 99 nouveaux projets (sur les 193 en compétition) de R&D financés à hauteur de 109 millions d'Euros par l'Etat. Parmi les projets retenus, deux projets Cancer Biosanté COHERENCE et FANTOM
- ⇒ **COHERENCE** vise à améliorer la précision diagnostique des images médicales issues de la tomographie à émission de positons (ou Tomographie à Emission de Positons au 18-Fluorodeoxyglucose (TEP-FDG), une technologie d'imagerie offrant une caractérisation tissulaire de haut niveau et dont l'utilisation en oncologie est précieuse. Partenaires COHERENCE : Dyn'R (31), GE HealthCare (78), Institut Claudius Regaud (31) IRIT - INPT (31) et L'ERISM
- ⇒ **FANTOM**, il concerne l'élaboration d'un « fantôme anthropomorphe » pour le test et l'optimisation des installations de mammographie numérique, qui trouvera des applications tant en routine clinique qu'en recherche spécialisée sur la radiophysique médicale et en matière d'assurance qualité et d'étude de performances de ces dispositifs médicaux. Partenaires FANTOM : CQFDose (31) et BTS Industrie (31), Institut Claudius Regaud (31) et Centre d'Etude Spatiale des Rayonnements (CESR) (31).
- ⇒ **Cancéropole GRAND SUD-OUEST** Inter comparaison des méthodes d'évaluation thérapeutique en TEP dans le cancer Grand Sud Ouest [Collaboration industrielle Société Aquilab]

COLLABORATIONS

Locales

- Institut de recherche en informatique de Toulouse,
- Inserm U563 Equipe MOD (Marc Poirot)
- LSPCMIB-UMR 5068 (Claude Picard)
- LAPLACE Toulouse III UMR CNRS 5213(Mme MC Bordage)
- EA3033
- EA3035
- EA3031
- CHU TOULOUSE
- Affichem, CQFDOSE, ISP, Dyn'R, BTS Industrie

Nationales

- Laboratoire Aquitaine : Institut des Sciences Moléculaires (ISM – UMR 5255 CNRS -Groupe Synthèse-Université Bordeaux1)
- LIMF-UMR-CNRS, Université Victor Segalen, Bordeaux2 (Bordeaux)
- Service de Médecine nucléaire, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux
- Centre de Biochimie Structurale, CBS - CNRS UMR 5048 de MONTPELLIER (Dr P Ravel)

Internationales

- Medical Physics Unit (Royal Marsden London- Sutton Dr G Flux)

UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Responsable Médico Scientifique Jean-Pierre DELORD

Liste des membres

- POUBLANC Muriel, responsable adjointe BEC
- FILLERON Thomas, Méthodologiste
- FRANCO Chantal, ARC
- OLLIVIER Florent , ARC
- IMBERT Stéphanie, ARC
- LODIN Sabrina, ARC
- MATABOS Laetitia, ARC
- LAUOND Muriel, ARC
- LIGNON Norbert, ARC
- ESTRABAUD Myriam, ARC
- AMIGUES Sophie, ARC
- LELONG Sandrin, ARC
- NOUGAROLIS Sophie, Infirmière
- TUNIS Dorothee, infirmière
- CLEMENTEI Severine, infirmière

OBJECTIFS ET MISSIONS

- organiser la Recherche Clinique de l'ICR ;
- organiser opérationnellement la politique institutionnelle de Recherche Clinique ;
- assurer l'animation du Comité de Recherche Clinique ;
- développer la part d'études précoces et d'essais de phase I ;
- développer la part des études en transfert ;
- développer les capacités et la part de promotion institutionnelle dans la recherche clinique ;
- maintenir le haut niveau de qualité de la participation de l'ICR dans les études d'enregistrement.

PRINCIPAUX RESULTATS

- stabilité du nombre total d'essais loi Huriet (94) par rapport aux 2 dernières années ;
- augmentation du taux d'inclusions dans les essais de phases précoces avec 18 essais de I; I/II et PK pour 102 patients.
En comparaison, le double d'essais de phase III (31) ou de phase II (35) est nécessaire à l'inclusion d'un nombre identique de patients (103 en phase III; 111 en phase II) ;

- augmentation significative également de la part de promotion ICR (dépôt et obtention des autorisations réglementaires nécessaires pour 5 essais en 2008 contre 1 en 2007 et en moyenne 2 les années précédentes) et de par cette activité, mise en place de partenariats industriels importants pour le sponsoring de ces études.
- la conséquence directe s'est traduite par la nécessité d'augmenter le circuit et la gestion de la pharmacovigilance des essais cliniques avec ainsi, la création d'un pôle de gestion commun avec le CHU au sein du CRPV.

Cette activité de promotion institutionnelle importante initiée en 2008 impactera fortement le bilan de l'année 2009 en terme de nombre d'essais promoteurs actifs et de nombre d'inclusions (ouverture effective de ces essais aux inclusions en 2009), ce qui aura une incidence non négligeable sur les dotations MERRI recherche clinique.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

déjà mentionnée dans les différentes équipes

COLLABORATIONS

- Locales
 - CHU Toulouse /CRPV
- Nationales
 - MSD France,
- Internationales
 - Merck KgGA; PFIZER

VALORISATION

- CONTRATS
 - Contrat de Partenariats d'Essais Cliniques avec les interlocuteurs cités ci-dessus

PUBLICATIONS 2008
Des membres de l'ICR

1. Andre, F., Broglio, K., Roche, H., Martin, M., Mackey, J. R., Penault-Llorca, F., Hortobagyi, G. N., and Pusztai, L. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008. 26(16): 2636-2643 .
2. Asnacios, A., Courbon, F., Rochaix, P., Bauvin, E., Cances-Lauwers, V., Susini, C., Schulz, S., Boneu, A., Guimbaud, R., and Buscail, L. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors ASNACIOS2008 .*J Clin Oncol* 2008. 26(6): 963-970.
3. Balin-Gauthier, D., Delord, J. P., Pillaire, M. J., Rochaix, P., Hoffman, J. S., Bugat, R., Cazaux, C., Canal, P., and Allal, B. C. Cetuximab potentiates oxaliplatin cytotoxic effect through a defect in NER and DNA replication initiation. *Br J Cancer* 2008. 98(1): 120-128.
4. Belief, V., Boissiere, F., Bibeau, F., Desmetz, C., Berthe, M. L., Rochaix, P., Maudelonde, T., Mange, A., and Solassol, J. Proteomic analysis of RCL2 paraffin-embedded tissues. *J Cell Mol Med* 2008. 12(5B): 2027-2036.
5. Belkacemi, Y., Gligorov, J., Ozsahin, M., Marsiglia, H., De Lafontan, B., Laharie-Mineur, H., Aimard, L., Antoine, E. C., Cutuli, B., Namer, M., and Azria, D. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann Oncol* 2008. 19(6): 1110-1116 .
6. Belot, A., Grosclaude, P., Bossard, N., Jougla, E., Benhamou, E., Delafosse, P., Guizard, A. V., Molinie, F., Danzon, A., Bara, S., Bouvier, A. M., Tretarre, B., Binder-Foucard, F., Colonna, M., Daubisse, L., Hedelin, G., Launoy, G., Le, Stang N., Maynadie, M., Monnereau, A., Troussard, X., Faivre, J., Collignon, A., Janoray, I., Arveux, P., Buemi, A., Raverdy, N., Schwartz, C., Bovet, M., Cherie-Challine, L., Esteve, J., Remontet, L., and Velten, M. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008. 56(3): 159-175 .
7. Bennouna, J., Delord, J. P., Campone, M., and Nguyen, L. Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clin CancerRes* 2008. 14(6): 1625-1632 .
8. Biron, P., Durand, M., Roche, H., Delozier, T., Battista, C., Fargeot, P., Spaeth, D., Bachelot, T., Poiget, E., Monnot, F., Tanguy, M. L., and Cure, H. Pegase 03: a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2008. 41(6): 555-562 .
9. Bombail, M. [Transfer of competence and evolution of the profession]. *Rev Infirm* 2008.(139): 27.
10. Bonastre, J., Chevalier, J., Elias, D., Classe, J. M., Ferron, G., Guilloit, J. M., Marchal, F., Meeus, P., and De, Pouvourville G. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health* 2008. 11(3): 347-353 .
11. Campistrion, M., Rouquette, I., Courbon, F., Chabbert, V., Rochaix, P., Prevot, G., Laroumagne, S., Tetu, L., Didier, A., and Mazieres, J. Adenoid cystic carcinoma of the lung: Interest of 18FDG PET/CT in the management of an atypical presentation. *Lung Cancer* 2008. 59(1): 133-136 .
12. Campone, M., Campion, L., Roche, H., Gouraud, W., Charbonnel, C., Magrangeas, F., Minvielle, S., Geneve, J., Martin, A. L., Bataille, R., and Jezequel, P. Prediction of metastatic relapse in node-positive breast cancer: establishment of a clinicogenomic model after FEC100 adjuvant regimen. *Breast Cancer Res Treat* 2008. 109(3): 491-501 .

13. Charitansky, H. and Fromantin, I. [Cancer wounds]. *Soins* 2008.(722): 51-55 .
14. Chatelut, E. Population approaches in paediatrics. *Fundam Clin Pharmacol* 2008. 22(6): 575-578 .
15. Choussy, O., Babin, E., Temam, S., Cosmidis, A., Vedrine, P. O., De, Raucourt D., Sarini, J., Bessedé, J. P., Lienhardt, P. Y., and Dehesdin, D. Squamous cell carcinoma of the nasal columella: a retrospective study of 66 cases from the GETTEC. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008. 265(1): 35-41 .
16. Cohen-Jonathan-Moyal, E. Thérapies anti-angiogéniques associées à la radiothérapie : un nouveau concept. *Médecine & Culture* 2008.(9): 15 .
17. Colonna, M., Delafosse, P., Uhry, Z., Poncet, F., Arveux, P., Molinie, F., Cherie-Challine, L., and Grosclaude, P. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. *Breast* 2008. 17(3): 289-292 .
18. Couderc, B., Pradines, A., Rafii, A., Golzio, M., Deviers, A., Allal, C., Berg, D., Penary, M., Teissie, J., and Favre, G. In vivo restoration of RhoB expression leads to ovarian tumor regression. *Cancer Gene Ther* 2008. .
19. Crivellari, D., Sun, Z., Coates, A. S., Price, K. N., Thurlimann, B., Mouridsen, H., Mauriac, L., Forbes, J. F., Paridaens, R. J., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R. D., Colleoni, M., Lang, I., Del, Mastro L., Gladieff, L., Rabaglio, M., Smith, I. E., Chirgwin, J. H., and Goldhirsch, A. Letrozole Compared With Tamoxifen for Elderly Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2008. 26(12): 1972-1979 .
20. Culine, S., Kramar, A., Theodore, C., Geoffrois, L., Chevreau, C., Biron, P., Nguyen, B. B., Heron, J. F., Kerbrat, P., Caty, A., Delva, R., Fargeot, P., Fizazi, K., Bouzy, J., and Droz, J. P. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol* 2008. 26(3): 421-427 .
21. Dalenc, F. [Breast cancers]. *Rev Infirm* 2008.(139): 14-15 .
22. Delotte, J., Ferron, G., Timothy Lim, Y. K., and Querleu, D. First Laparoscopic Repair of Neovaginal Prolapse Following Ileocecal Reconstruction After Resection of Vaginal Carcinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008. In Press .
23. Deslandres, M., Sibaud, V., Chevreau, C., and Delord, J. P. [Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors]. *Ann Dermatol Venerol* 2008. Spec No 1:16-24.: 16-24 .
24. Despiaud, F. and Bombail, M. R réflexions sur les diagnostics infirmiers à l'occasion de l'informatisation du dossier de soins.. *Revue de l'Infirmière* 2008.(144): 38-40 .
25. Ferron, G., Datté, S., Gladieff, L., Delord, J. P., Pierre, S., Lafont, T., Lochon, I., and Chatelut, E. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008. 62(4): 679-683 .
26. Froissart, M., Delanaye, P., Seronie-Vivien, S., and Cristol, J. P. [Evaluation of the renal function: an update.]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008. 66(3): 269-275 .
27. Gentil-Brevet, J., Colonna, M., Danzon, A., Grosclaude, P., Chaplain, G., Velten, M., Bonnetain, F., and Arveux, P. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. *Br J Cancer* 2008. 98(1): 217-224 .

28. Gesson-Paute, A., Ferron, G., Thomas, F., de Lara, E. C., Chatelut, E., and Querleu, D. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. *Ann Surg Oncol* 2008. 15(1): 339-344 .
29. Gesson-Paute, A., Ferron, G., and Garrido, I. External oblique musculocutaneous flap for chest wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008. 122(5): 159e-160e .
30. Goffinet, M., Chinestra, P., Lajoie-Mazenc, I., Medale-Giamarchi, C., Favre, G., and Faye, J. C. Identification of a GTP-bound Rho specific scFv molecular sensor by phage display selection. *BMC Biotechnol* 2008. 8:34.: 34 .
31. Goncalves, A., Fabbro, M., Lhomme, C., Gladieff, L., Extra, J. M., Floquet, A., Chaigneau, L., Carrasco, A. T., and Viens, P. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008. 108(1): 42-46 .
32. Hamdi, S. M., Cariven, C., Coronas, S., Malet, N., Chap, H., Perret, B., Salles, J. P., and Record, M. Potential role of phospholipase D2 in increasing interleukin-2 production by T-lymphocytes through activation of mitogen-activated protein kinases ERK1/ERK2. *Biochim Biophys Acta* 2008. 1781(5): 263-269 .
33. Italiano, A., Massard, C., Bahleda, R., Vataire, A. L., Deutsch, E., Magne, N., Pignon, J. P., Vassal, G., Armand, J. P., and Soria, J. C. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. *Ann Oncol* 2008. 19(4): 787-792 .
34. Kong, H. H., Sibaud, V., Chanco Turner, M. L., Fojo, T., Hornyak, T. J., and Chevreau, C. Sorafenib-induced eruptive melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2008. 144(6): 820-822 .
35. Lajoie-Mazenc, I., Tovar, D., Penary, M., Lortal, B., Allart, S., Favard, C., Brihoum, M., Pradines, A., and Favre, G. MAP1A light chain-2 interacts with GTP-RhoB to control epidermal growth factor (EGF)-dependent EGF receptor signaling. *J Biol Chem* 2008. 283(7): 4155-4164 .
36. Laprie, A., Catalaa, I., Cassol, E., McKnight, T. R., Berchery, D., Marre, D., Bachaud, J. M., Berry, I., and Moyal, E. C. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in newly diagnosed glioblastoma: predictive value for the site of postradiotherapy relapse in a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008. 70(3): 773-781 .
37. Lepage, C., Remontet, L., Launoy, G., Tretarre, B., Grosclaude, P., Colonna, M., Velten, M., Buemi, A., Danzon, A., Molinie, F., Maarouf, N., Bossard, N., Bouvier, A. M., and Faivre, J. Trends in incidence of digestive cancers in France. *Eur J Cancer Prev* 2008. 17(1): 13-17 .
38. Lhomme, C., Morice, P., Planchamp, F., Darai, E., Joly, F., Leblanc, E., Lefranc, J. P., and Querleu, D. [Clinical practice guidelines 2008 for the surgical treatment, medical first-line and consolidation treatments of patients with epithelial ovarian cancer--update. According to the methodology of Standards, Options: Recommendations (SOR)]. *Bull Cancer* 2008. 95(9): 881-886 .
39. Lortal, B., Gross, F., Peron, J. M., Penary, M., Berg, D., Hennebelle, I., Favre, G., and Couderc, B. Preclinical study of an ex vivo gene therapy protocol for hepatocarcinoma. *Cancer Gene Ther* 2008. In press .
40. Macgrogan, G., Arnould, L., de Mascarel, I, Vincent-Salomon, A., Penault-Llorca, F., Lacroix-Triki, M., Bibeau, F., Baranzelli, M. C., Fridman, V., Antoine, M., Becette, V., Brouste, V., Jacquemier, J., and Mathoulin-Pelissier, S. Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology* 2008. 52(6): 689-697 .

41. Marino, P., Roche, H., and Moatti, J. P. High-dose chemotherapy for patients with high-risk breast cancer: a clinical and economic assessment using a quality-adjusted survival analysis. *Am J Clin Oncol* 2008. 31(2): 117-124 .
42. Marino, P., Roche, H., Biron, P., Janvier, M., Spaeth, D., Fabbro, M., Linassier, C., Delozier, T., Martin, A. L., Santin, G., and Moatti, J. P. Deterioration of Quality of Life of High-Risk Breast Cancer Patients Treated with High-Dose Chemotherapy: The PEGASE 01 Quality of Life Study. *Value Health* 2008. 11(4): 709-718 .
43. Marquié, L., Duarte, L. R., Maurières, V., Izard, P., and Pouymayou, J. Les caractéristiques psychométriques du Questionnaire de douleur de Saint-Antoine en consultation d'algologie chez les personnes atteintes de cancer. *Douleur et Analgésie* 2008. 21(1): 52-61 .
44. Martel, P., Capdet, J., Mery, E., Zerdoud, S., Ferron, G., Rafii, A., Roche, H., and Querleu, D. [Critical study of our initial experience of 993 sentinel node biopsies for breast surgery]. *Bull Cancer* 2008. 95(7): 763-772 .
45. Massard, C., Voigt, J. J., Laplanche, A., Culine, S., Lortholary, A., Bugat, R., Theodore, C., Priou, F., Kaminsky, M. C., Lesimple, T., Pivot, X., Coudert, B., Douillard, J. Y., Merrouche, Y., and Fizazi, K. Carcinoma of an unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine kinases potential targets for therapy?. *Br J Cancer* 2008. 99(11): 1959 .
46. Mathevet, P., Lecuru, F., and Querleu, D. Response to C. Levenback: Has the time come for sentinel lymph node biopsy alone in radical hysterectomy patients? *Gynecol Oncol* 2007;105:283-4. *Gynecol Oncol* 2008. 108(1): 256-257 .
47. Melichar, B., Koralewski, P., Ravaud, A., Pluzanska, A., Bracarda, S., Szczylik, C., Chevreau, C., Filipek, M., Delva, R., Sevin, E., Negrier, S., McKendrick, J., Santoro, A., Pisa, P., and Escudier, B. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008. 19(8): 1470-1476 .
48. Molinier, L., Bauvin, E., Combescure, C., Castelli, C., Rebillard, X., Soulie, M., Daures, J. P., and Grosclaude, P. Methodological Considerations in Cost of Prostate Cancer Studies: A Systematic Review. *Value Health* 2008. 11(5): 878-885 .
49. Monferran, S., Skuli, N., Delmas, C., Favre, G., Bonnet, J., Cohen-Jonathan-Moyal, E., and Toulas, C. Alphavbeta3 and alphavbeta5 integrins control glioma cell response to ionising radiation through ILK and RhoB. *Int J Cancer* 2008. 123(2): 357-364 .
50. Nicot, F., Legrand-Abravanel, F., Lafont, T., Dubois, M., Saune, K., Pasquier, C., Chatelut, E., and Izopet, J. Serum concentrations of ribavirin and pegylated interferon and viral responses in patients infected with HIV and HCV. *J Med Virol* 2008. 80(9): 1523-1529 .
51. Ouezzani, S., Gangloff, D., Garrido, I., Grolleau, J. L., Guitard, J., and Chavoïn, J. P. [Anterolateral thigh flap: from anatomic study to surgical technique]. *Ann Chir Plast Esthet* 2008. 53(3): 232-238 .
52. Paganin-Gioanni, A., Bellard, E., Couderc, B., Teissié, J., and Golzio, M. Tracking *in vitro* and *in vivo* siRNA electrotransfer in tumor cells.. *J RNAi Gene Silenc* 2008. 4(1): 281-288 .
53. Pages, C., Rochaix, P., Al, Saati T., Valmary-Degano, S., Boulinguez, S., Launay, F., Carle, P., Lauwers, F., Payoux, P., Le, Guellec S., Brousset, P., and Lamant, L. KBA.62: a useful marker for primary and metastatic melanomas. *Hum Pathol* 2008. %19;.

54. Payre, B., de Medina P., Boubekeur, N., Mhamdi, L., Bertrand-Michel, J., Terce, F., Fourquaux, I., Goudouneche, D., Record, M., Poirot, M., and Silvente-Poirot, S. Microsomal antiestrogen-binding site ligands induce growth control and differentiation of human breast cancer cells through the modulation of cholesterol metabolism. *Mol Cancer Ther* 2008. 7(12): 3707-3718 .
55. Penel, N., Bui, B. N., Bay, J. O., Cupissol, D., Ray-Coquard, I., Piperno-Neumann, S., Kerbrat, P., Fournier, C., Taieb, S., Jimenez, M., Isambert, N., Peyrade, F., Chevreau, C., Bompas, E., Brain, E. G., and Blay, J. Y. Phase II Trial of Weekly Paclitaxel for Unresectable Angiosarcoma: The ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008.
56. Petain, A. and Chatelut, E. [Anticancer drug dose individualisation: from body surface area to physiology]. *Bull Cancer* 2008. 95(10): 895-901 .
57. Petain, A., Kattygnarath, D., Azard, J., Chatelut, E., Delbaldo, C., Georger, B., Barrois, M., Seronie-Vivien, S., LeCesne, A., and Vassal, G. Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Imatinib in Children and Adults. *Clin Cancer Res* 2008. 14(21): 7102-7109 .
58. Querleu, D., Gladieff, L., Delannes, M., Mery, E., Ferron, G., and Rafii, A. Préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques.. *Bull Cancer* 2008. 95(5): 487-494 .
59. Querleu, D., Bonnier, P., Morice, P., Narducci, F., Lhomme, C., Haie-Meder, C., Aubard, Y., Baldauf, J. J., Barillot, I., Castelain, B., Cuisenier, J., Duvillard, P., Genestie, C., Houvenaeghel, G., Leblanc, E., Lefranc, J. P., Lejeune, C., Mathevet, P., Pautier, P., Romestaing, P., Tubiana, N., and Villet, R. [Initial management of gynecologic cancers: reference guides of the Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique (SFOG)]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008. 36(3): 338-352 .
60. Querleu, D., Ferron, G., Rafii, A., Bouissou, E., Delannes, M., Mery, E., and Gladieff, L. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: Description of a technique. *Gynecol Oncol* 2008. 109(1): 81-85 .
61. Querleu, D., Mery, E., Ferron, G., Benito, V., Rafii, A., and Gladieff, L. Pitfalls of CA-125 levels in the preoperative work-up of ovarian masses. *J Clin Oncol* 2008. 26(3): 512 .
62. Querleu, D. and Morrow, C. P. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008. 9(3): 297-303 .
63. Rafii, A., Mirshahi, P., Poupot, M., Faussat, A. M., Simon, A., Ducros, E., Mery, E., Couderc, B., Lis, R., Capdet, J., Bergalet, J., Querleu, D., Dagonnet, F., Fournie, J. J., Marie, J. P., Pujade-Lauraine, E., Favre, G., Soria, J., and Mirshahi, M. Oncologic trogocytosis of an original stromal cells induces chemoresistance of ovarian tumours. *PLoS ONE* 2008. 3(12): e3894 .
64. Rasmussen, B. B., Regan, M. M., Lykkesfeldt, A. E., Dell'Orto, P., Del, Curto B., Henriksen, K. L., Mastropasqua, M. G., Price, K. N., Mery, E., Lacroix-Triki, M., Braye, S., Altermatt, H. J., Gelber, R. D., Castiglione-Gertsch, M., Goldhirsch, A., Gusterson, B. A., Thurlimann, B., Coates, A. S., and Viale, G. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008. 9(1): 23-28 .
65. Ravel, D., Dubois, V., Quinonero, J., Meyer-Losic, F., Delord, J., Rochaix, P., Nicolazzi, C., Ribes, F., Mazerolles, C., Assouly, E., Vialatte, K., Hor, I., Kearsley, J., and Trouet, A. Preclinical Toxicity, Toxicokinetics, and Antitumoral Efficacy Studies of DTS-201, a Tumor-Selective Peptidic Prodrug of Doxorubicin. *Clin Cancer Res* 2008. 14(4): 1258-1265 .

66. Rhodin, M. M., Anderson, B. J., Peters, A. M., Coulthard, M. G., Wilkins, B., Cole, M., Chatelut, E., Grubb, A., Veal, G. J., Keir, M. J., and Holford, N. H. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2008.
67. Richl, M., Duarte, L. R., Mauriès, V., and Izard, P. Alimentation et fin de vie. *Information Diététique* 2008. 1: 4-6 .
68. Riedinger, J. M., Eche, N., Basuyau, J. P., Dalifard, I., Hacene, K., and Pichon, M. F. Prognostic value of serum CA 125 bi-exponential decrease during first line paclitaxel/platinum chemotherapy: A French multicentric study. *Gynecol Oncol* 2008. 109(2): 194-198 .
69. Rouits, E., Charasson, V., Petain, A., Boisdron-Celle, M., Delord, J. P., Fonck, M., Laurand, A., Poirier, A. L., Morel, A., Chatelut, E., Robert, J., and Gamelin, E. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008.
70. Seronie-Vivien, S., Pieroni, L., Galteau, M. M., Carlier, M. C., Hanser, A. M., and Cristol, J. P. [Consequences for clinical biochemists of the modifications of the creatinine-based evaluation of glomerular filtration rate between 2005 and 2008.]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008. 66(3): 263-268 .
71. Seronie-Vivien, S., Delanaye, P., Pieroni, L., Mariat, C., Froissart, M., and Cristol, J. P. [Cystatin C: current step and future prospects.]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008. 66(3): 301-323 .
72. Seronie-Vivien, S., Bouissou, F., Dattez, S., Coulais, Y., Hanser, A. M., Hym, B., and Chatelut, E. Modeling the variability of creatinine measurements improves estimates of the glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2008. 46(2): 215-218 .
73. Thomas, N., Tirand, L., Chatelut, E., Plenat, F., Frochot, C., Dodeller, M., Guillemain, F., and Barberi-Heyob, M. Tissue distribution and pharmacokinetics of an ATWLPPR-conjugated chlorin-type photosensitizer targeting neuropilin-1 in glioma-bearing nude mice. *Photochem Photobiol Sci* 2008. 7(4): 433-441 .
74. Tillement, V., Lajoie-Mazenc, I., Casanova, A., Froment, C., Penary, M., Tovar, D., Marquez, R., Monsarrat, B., Favre, G., and Pradines, A. Phosphorylation of RhoB by CK1 impedes actin stress fiber organization and epidermal growth factor receptor stabilization. *Exp Cell Res* 2008. 314(15): 2811-2821 .
75. Toulas, C., Guimbaud, R., Gladieff, L., and Feillel, V. L'oncogénétique : pour qui, pourquoi, comment ? *Médecine & Culture* 2008.(9): 20-24 .
76. Truchet, I., Jozan, S., Baron, S., Frongia, C., Balaguer, P., Richard-Foy, H., and Valette, A. Estrogen and antiestrogen-dependent regulation of breast cancer cell proliferation in multicellular spheroids: Influence of cell microenvironment. *Int J Oncol* 2008. 32(5): 1033-1039 .
77. Van, Cutsem E., Verslype, C., Beale, P., Clarke, S., Bugat, R., Rakhit, A., Fettner, S. H., Brennscheidt, U., Feyereislova, A., and Delord, J. P. A phase Ib dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2008. 19(2): 332-339 .
78. Verger, D., Mihura, J., Salle, F., Sarini, J., and Colin, V. [The management by the processes in a cancer center, an utopian initiative?]. *Bull Cancer* 2008. 95(7): 661-671 .
79. Walschaerts, M., Huyghe, E., Muller, A., Bachaud, J. M., Bujan, L., and Thonneau, P. Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. *Cancer Causes Control* 2008. 19(2): 155-161

80. Ychou, M., Viret, F., Kramar, A., Desseigne, F., Mitry, E., Guimbaud, R., Delpero, J. R., Rivoire, M., Quenet, F., Portier, G., and Nordlinger, B. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008. 62(2): 195-201 .
81. Zamith, M., anghe-Destrac, M., Domingo, L., Salle, F., and Desclaux, B. [The trustworthy person: from the law to the real practice]. *Bull Cancer* 2008. 95(7): 679-682 .
82. Zerdoud, S., Dierickx, L., Benlyazid, A., Sarini, J., Caselles, O., Dahimene, S., Brillouet, S., Caron, P., Bastie, D., and Courbon, F. Le morphoTEP au FDG est un examen utile dans les cancers différenciés de la thyroïde avec élévation des anticorps antithyroglobuline.. *Médecine Nucléaire* 2008. 32(9): 463-472 .