



Cancer et Traitements



Cancer et Traitements

- 1) **Histoire de la radiothérapie**
- 2) **La radiothérapie en théorie :**
 - **Rayonnement ionisant**
 - **Interaction rayonnement/matière**
- 3) **La radiothérapie en pratique**
- 4) **Les innovations récentes en radiothérapie**
 - **Clinique**
 - **Recherche**
- 5) **Imagerie biomédicale**

1895 : Découverte des Rayons X

Wilhelm Röntgen



Bertha Röntgen



(Source: Archive de l'Université de Freiburg)

1896 : Premières applications cliniques

Antoine Béclère

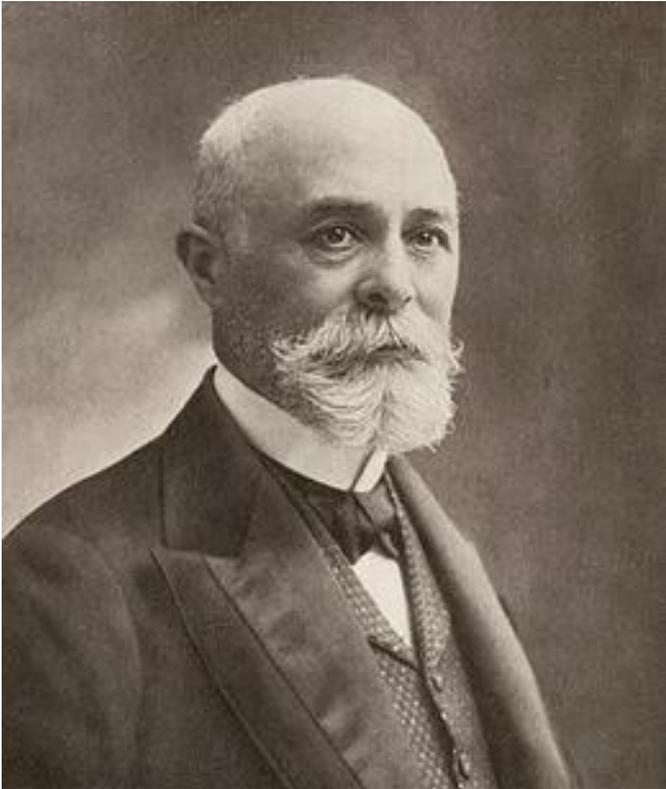


Victor Despeignes



1896 : Découverte de la radioactivité naturelle

Henri Becquerel



1898 : Découverte du radium et du polonium

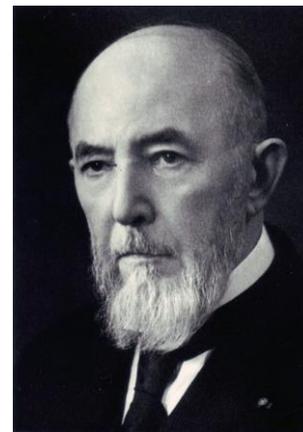
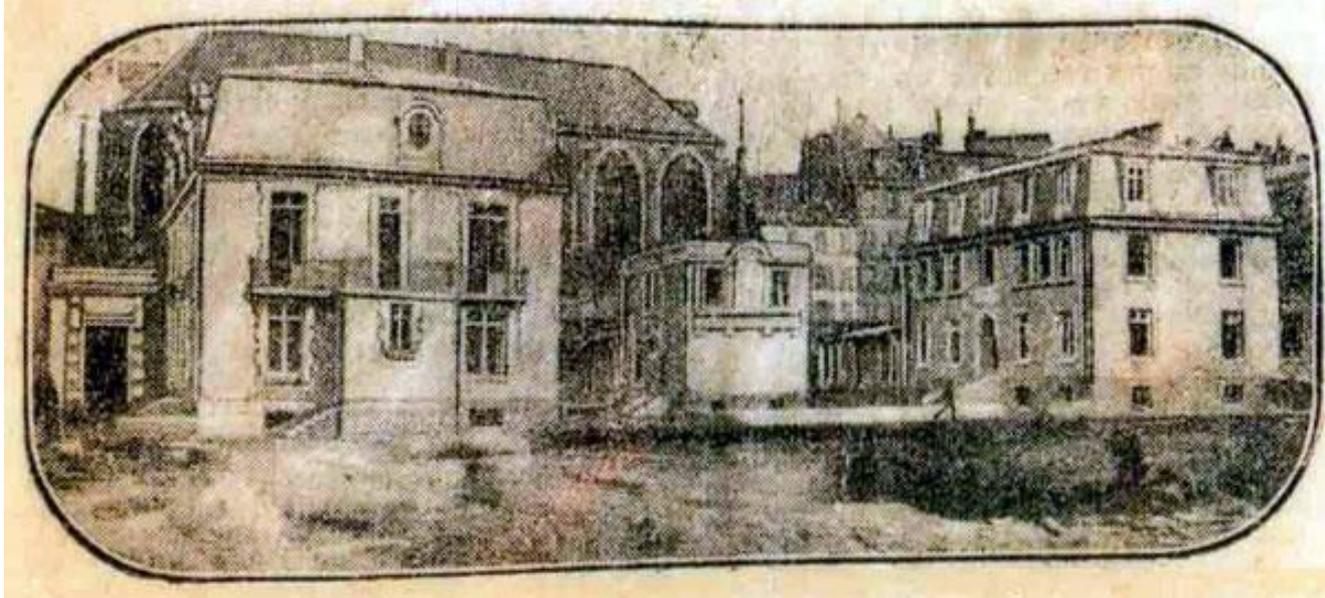
Pierre et Marie Curie



(Source: Musée Curie)



1909 : Création de l'institut du radium



(Source: Musée Curie)



1921 : Ouverture du dispensaire de la Fondation Curie



(Source: Musée Curie)

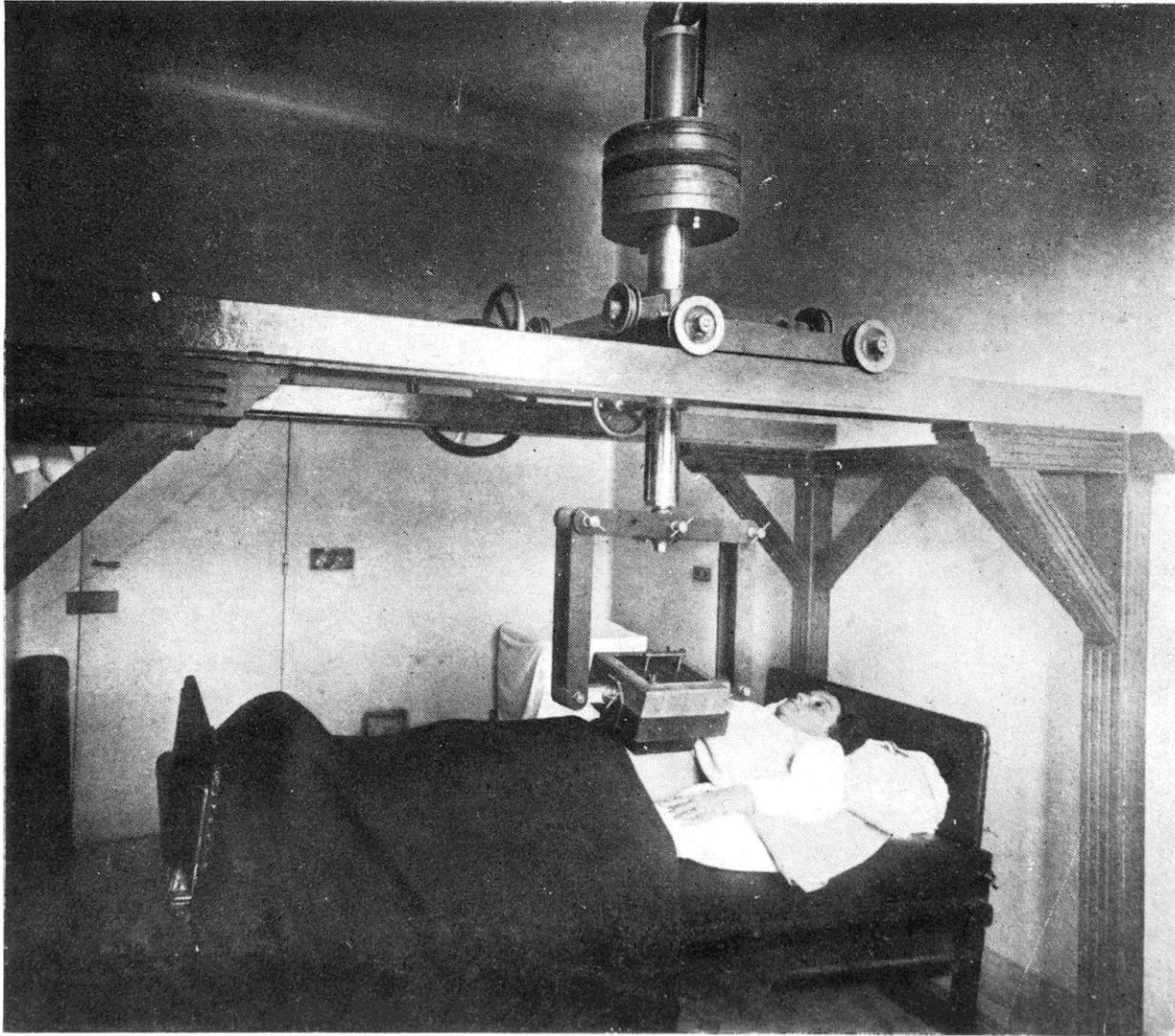
La curiethérapie



(Source: Musée Curie)



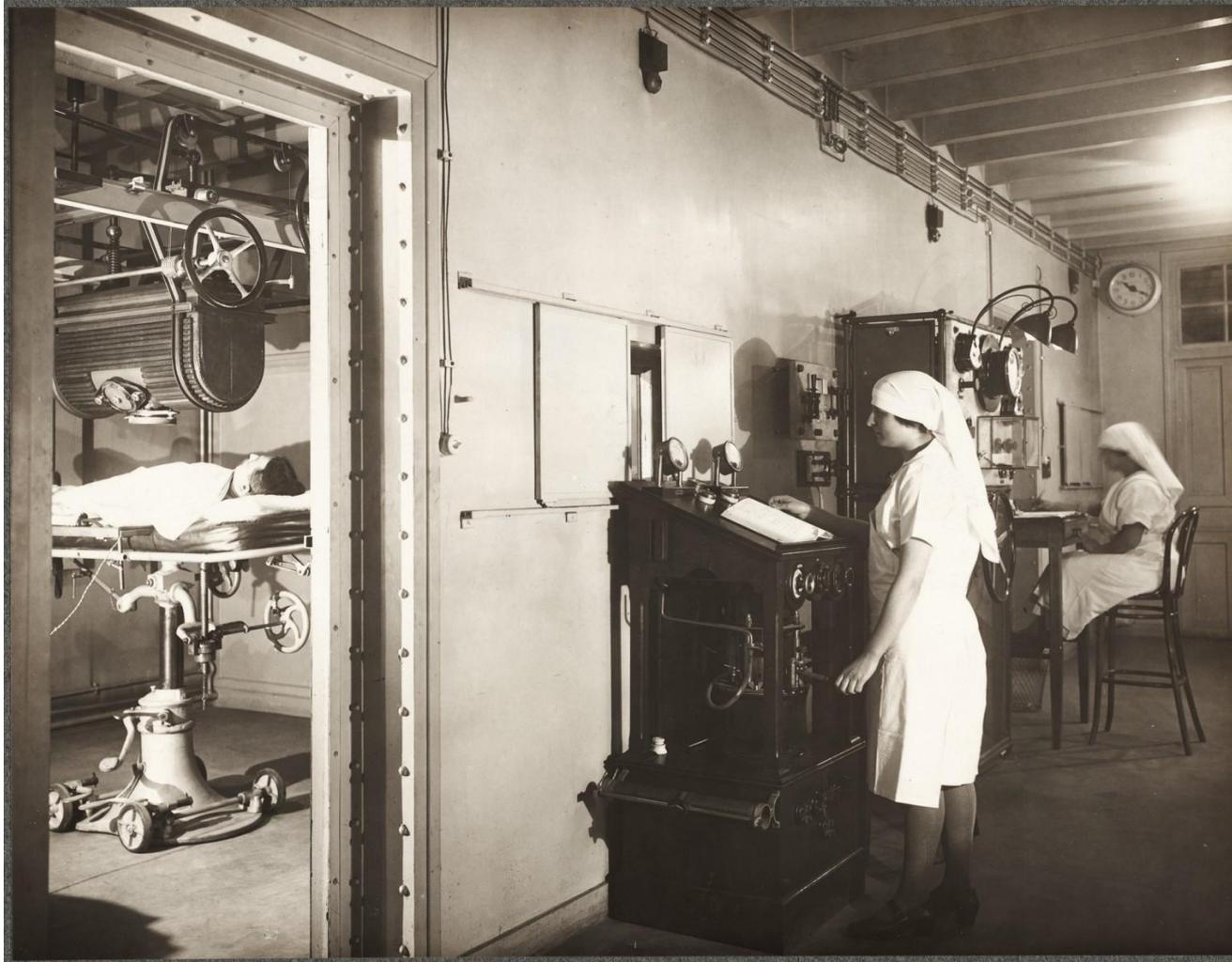
La curiethérapie



(Source: Musée Curie)

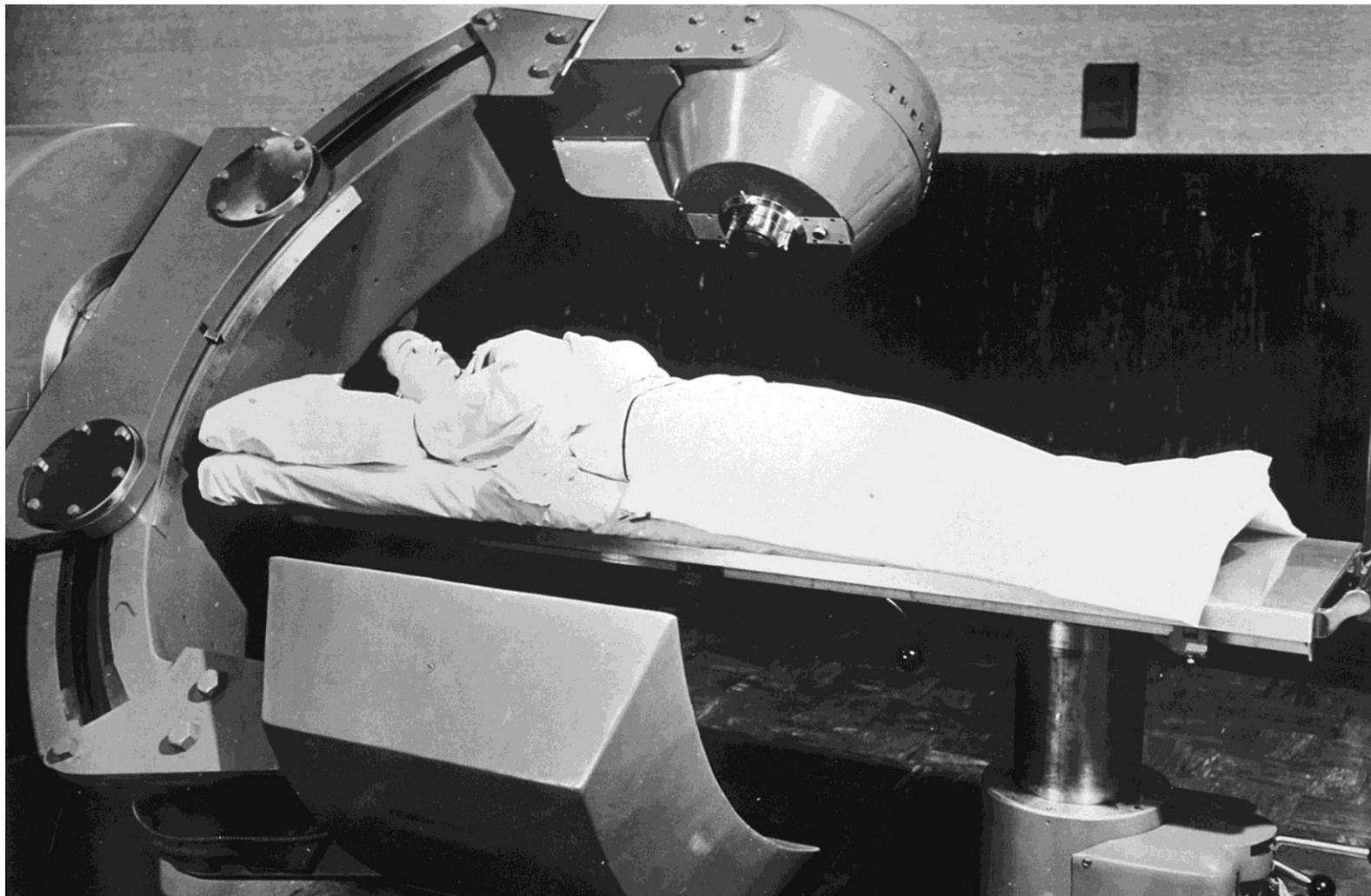


La röntgentherapie

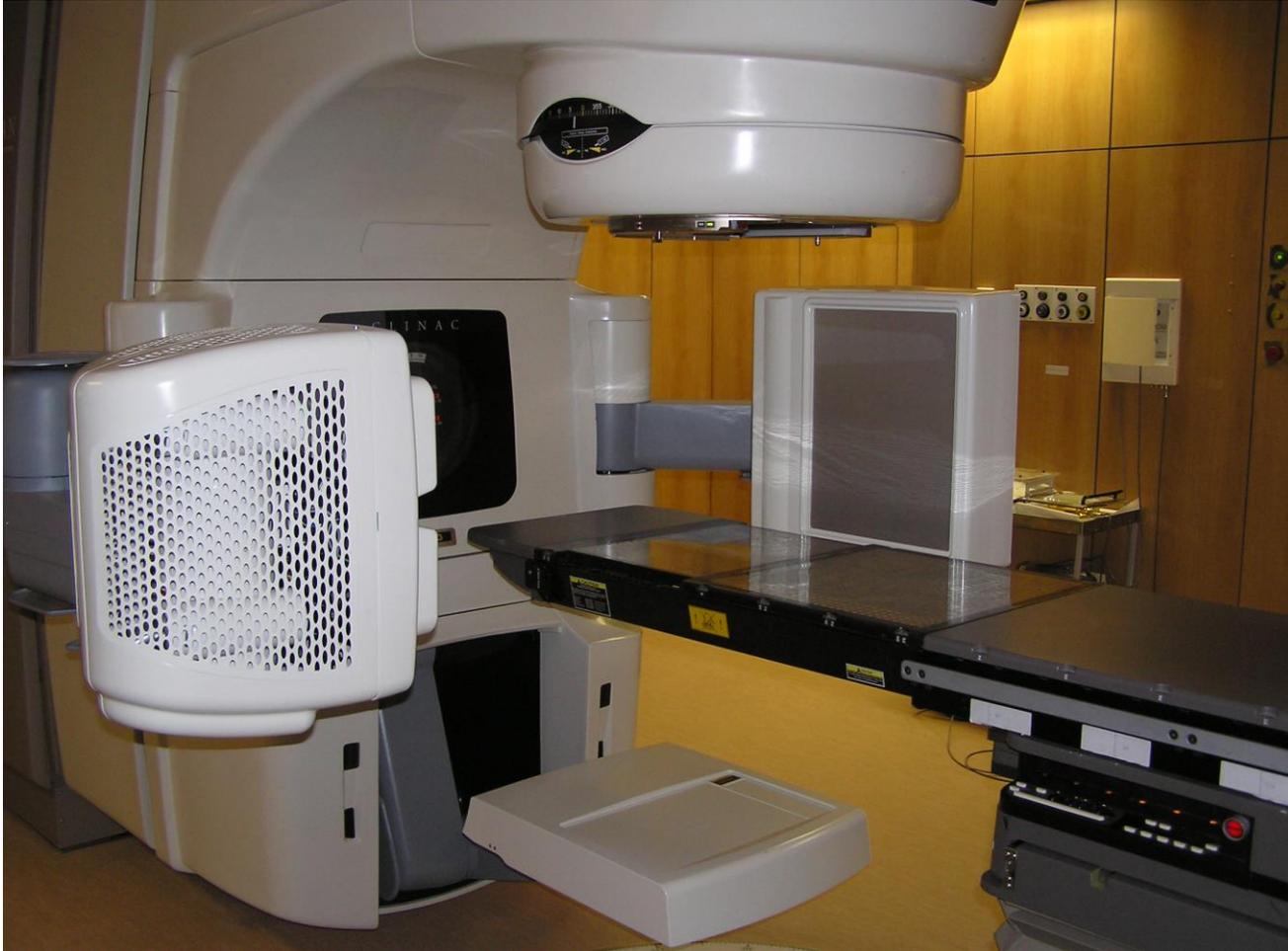


(Source: Musée Curie)

1951 : La télécobalthérapie



La radiothérapie actuelle



Cancer et Traitements

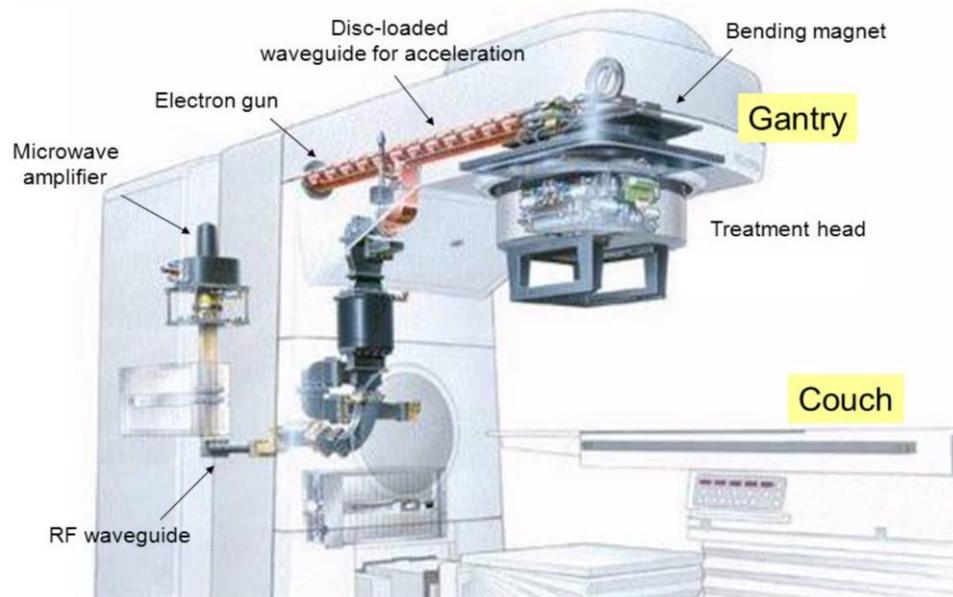
- 1) Histoire de la radiothérapie
- 2) La radiothérapie en théorie :
 - **Rayonnement ionisant**
 - **Interaction rayonnement/matière**
- 3) La radiothérapie en pratique
- 4) Les innovations récentes en radiothérapie
 - **Clinique**
 - **Recherche**
- 5) Imagerie biomédicale

Les principales particules utilisées en clinique

Electrons

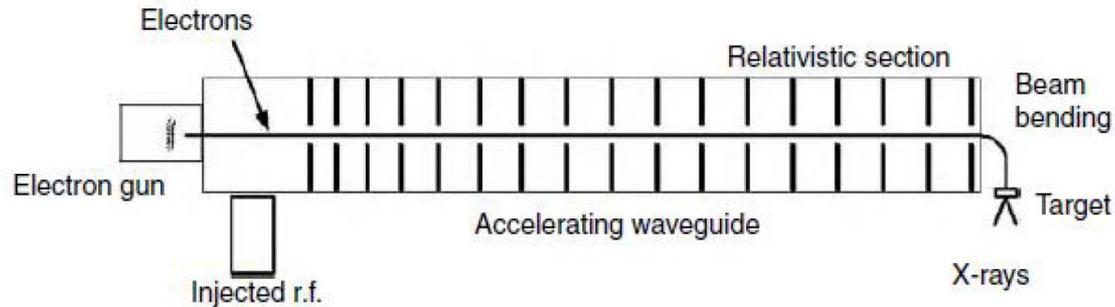
Photons

Accélérateur linéaire



Accélérateur linéaire d'électrons (LINAC)

- **Principe générale**



- **Canon à électrons**
- **Section accélératrice**
- **Section de déviation**
- **Cible**

Canon à électron

- **Emission d'électrons par effet thermo-ionique: chauffage d'un filament de tungstène qui libèrent des électrons qui sont ensuite soumis à une haute tension dans un vide poussé**

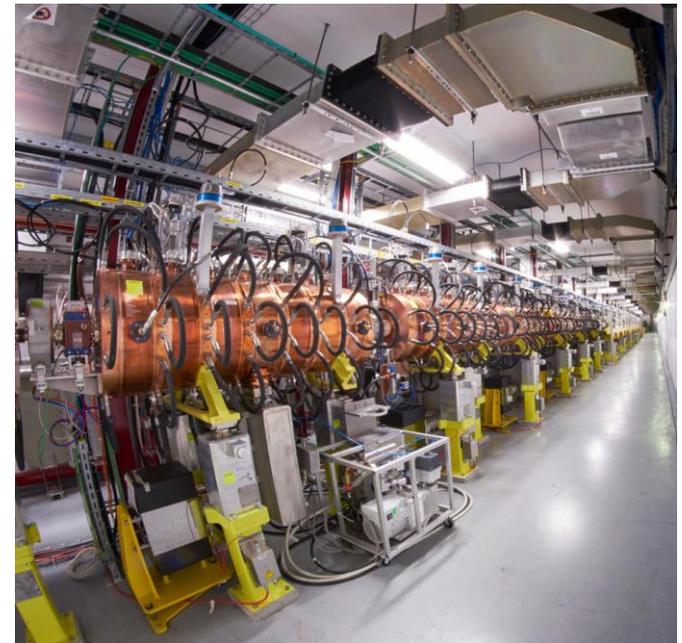
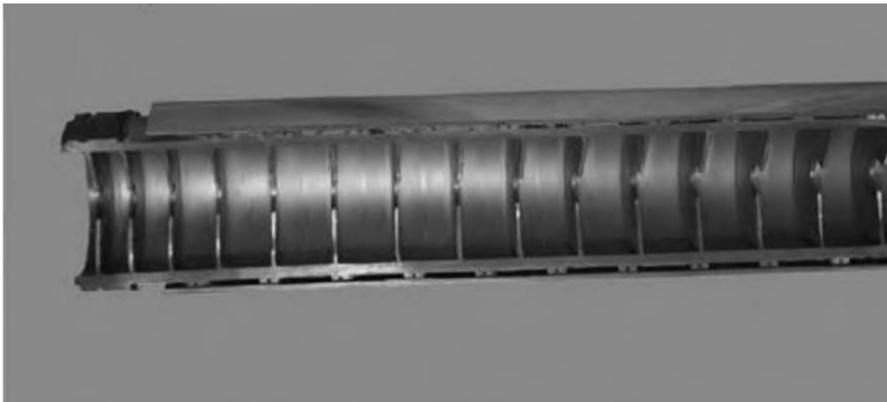


Energie cinétique

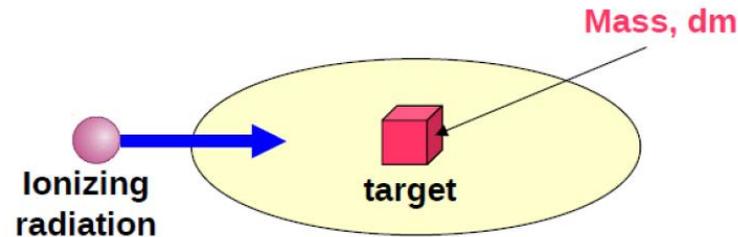
- **eV** est l'énergie cinétique qu'acquiert un électron soumis à une tension de 1V
- En **radiologie**, les énergies mises en œuvre sont de l'ordre de quelques dizaines de keV à une centaine de **keV (1000 eV)**
- En **radiothérapie**, les énergies mises en jeu sont de l'ordre du **MeV (1 000 000 eV)**
- En radiothérapie, il est nécessaire d'accélérer les électrons à l'aide d'**une section accélératrice** placée entre le canon à électron et la cible

Section accélératrice

- Après le canon, les électrons doivent être accélérés pour obtenir une énergie cinétique suffisante de l'ordre du MeV
- Pour cela, ils traversent une section accélératrice (toujours sous vide pour éviter des interactions avec la matière)



Interaction rayonnement/matière



la dose absorbée D :
grandeur dosimétrique

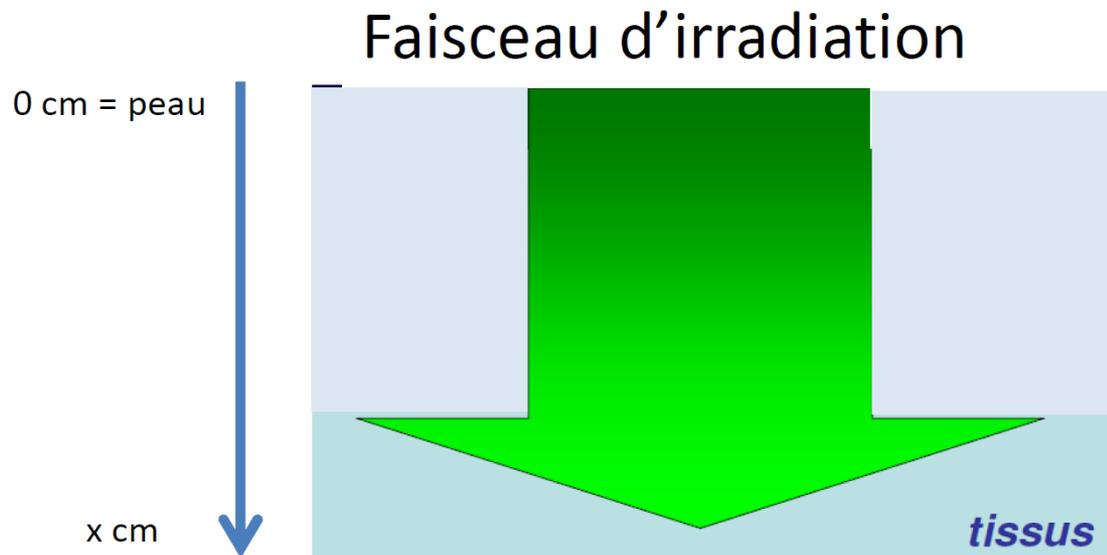
énergie absorbée / masse de matière

Unit (S.I.) → **Gray**

1 Gray (Gy) = 1 joule / kilogramme

Atténuation d'un faisceau de photons dans la matière

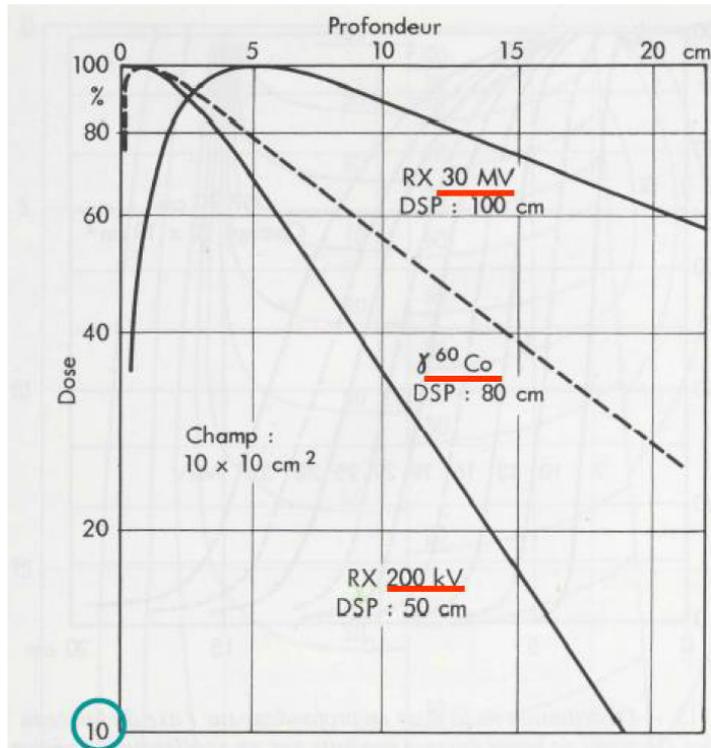
Le faisceau perd son énergie au fur et à mesure de sa pénétration dans les tissus



→ Courbes de rendement en profondeur

Rendement en profondeur et distribution de dose

Cas des photons



- La dose est prescrite à la tumeur
- La dose diminue avec la profondeur de pénétration
- Plus la tumeur est profonde, plus l'énergie utilisée sera élevée pour éviter de surdoser les tissus sains en surface

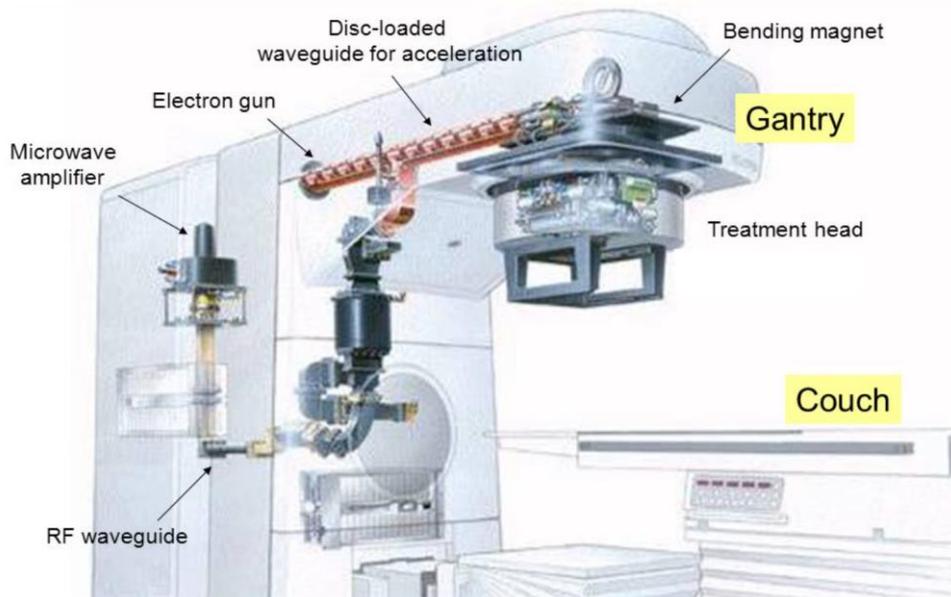
Les principales particules utilisées en clinique

Electrons

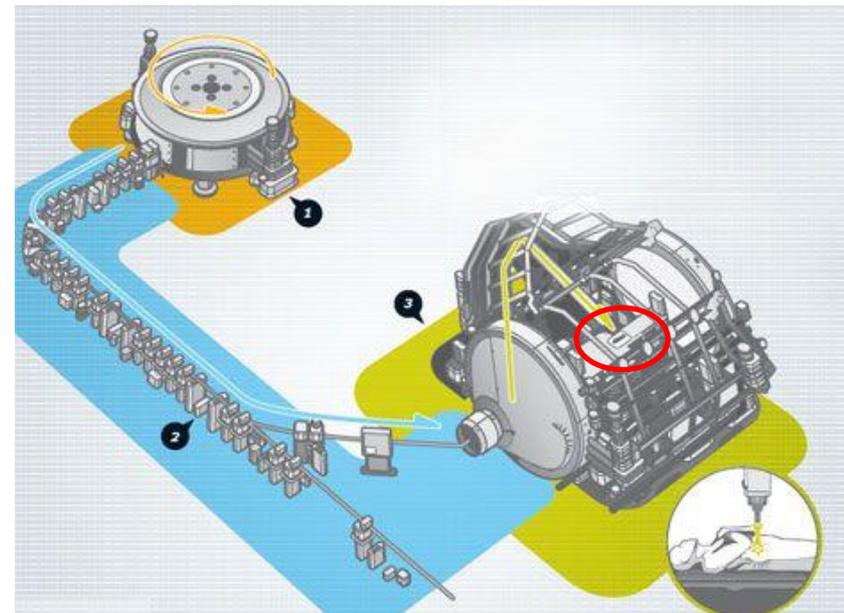
Photons

Protons

Accélérateur linéaire

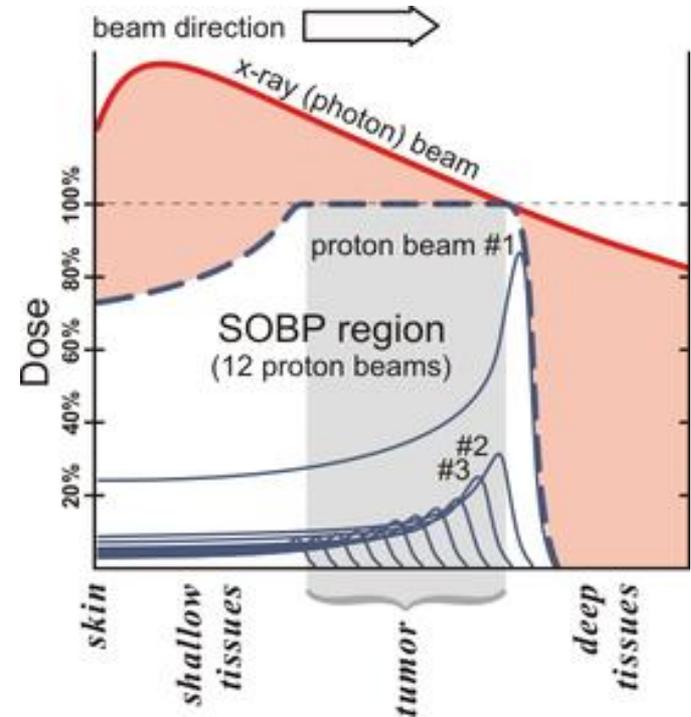


Cyclotron



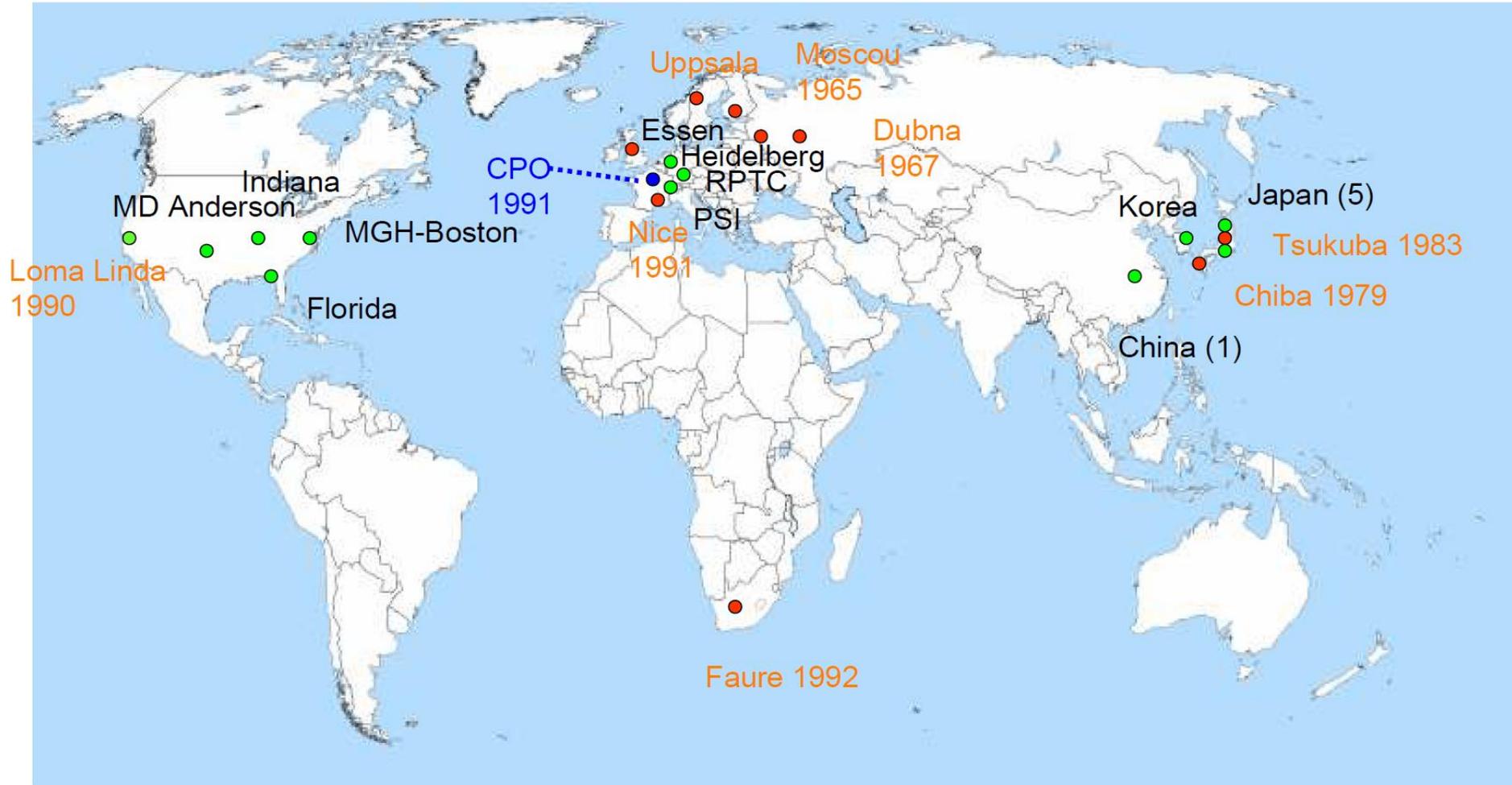
Faisceau de protons : un intérêt balistique

- Les protons traversent la matière pour déposer quasiment toute leur énergie à une profondeur donnée → le **pic de Bragg**
- L'énergie initiale des protons détermine la profondeur atteinte
- **Intérêts** du traitement protonothérapie :
 - ✓ Meilleur contrôle de la dose dans la tumeur
 - ✓ Diminution de la dose au niveau des tissus sains adjacents



Installations de protonthérapie (2007)

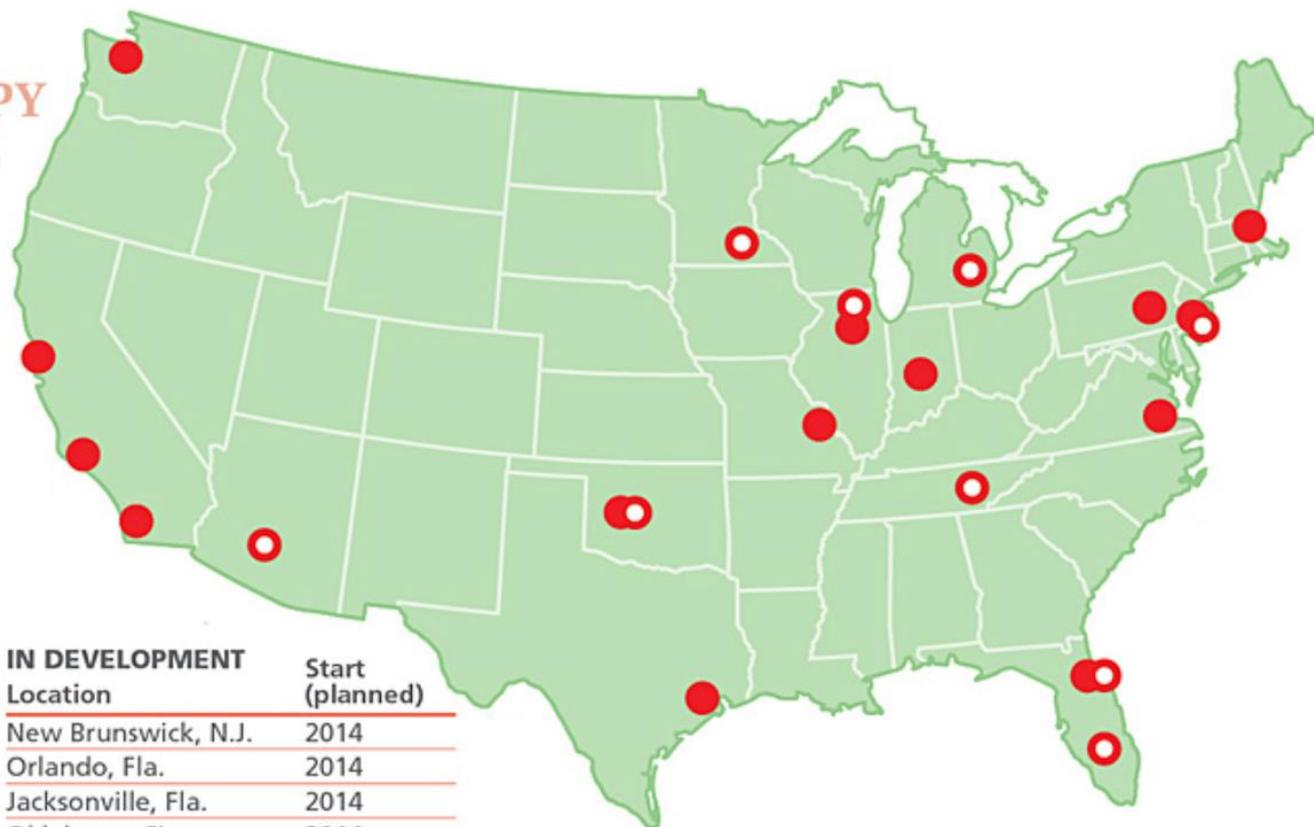
- Historiques
- Modernes



Essor de la protonthérapie

PROTON THERAPY CENTERS IN THE UNITED STATES

- In operation
- In development



IN OPERATION	Start of treatment
Loma Linda, Calif.	1990
San Francisco	1994
Boston	2001
Bloomington, Ind.	2004
Houston	2006
Jacksonville, Fla.	2006
Oklahoma City	2009
Philadelphia	2010
Warrenville, Ill.	2010
Hampton, Va.	2010
Somerset, N.J.	2012
Seattle	2013
St. Louis	2013
San Diego	2014

IN DEVELOPMENT	Start (planned)
New Brunswick, N.J.	2014
Orlando, Fla.	2014
Jacksonville, Fla.	2014
Oklahoma City	2014
Knoxville, Tenn.	2014
Flint, Mich.	2014
Rochester, Minn.	2015
Chicago	2015
Phoenix	2016

Le centre de protonthérapie d'Orsay



Cyclotron IBA 230 MeV



Salle Y2 – 76 MeV
Œil et tumeurs intra-craniennes



Salle Y1 – 201 MeV
Tumeurs intra-craniennes



Gantry – 230 MeV
Toutes localisations

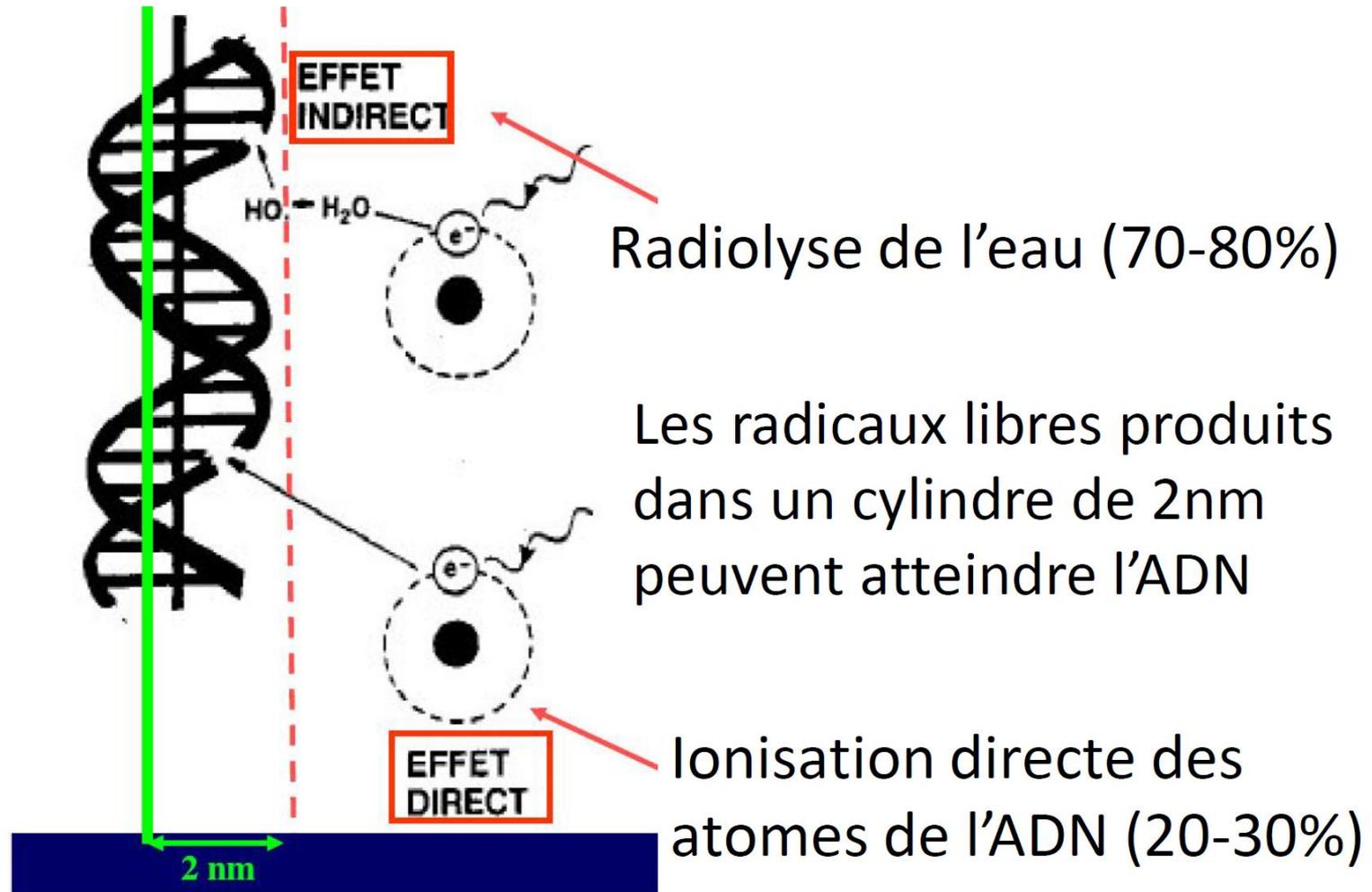
Cancer et Traitements

- 1) Histoire de la radiothérapie
- 2) La radiothérapie en théorie :
 - Rayonnement ionisant
 - Interaction rayonnement/matière
- 3) La radiothérapie en pratique
- 4) Les innovations récentes en radiothérapie
 - Clinique
 - Recherche
- 5) Imagerie biomédicale

Impact du rayonnement sur la matière biologique

- **Cible principale** de l'irradiation : l'ADN
- **Effet** d'un rayonnement ionisant :
 - **Direct** → Le rayonnement casse l'ADN
 - **Indirect** → Le rayonnement crée à partir de l'eau des radicaux libres très réactifs qui réagissent avec l'ADN
- **Un radical** est une espèce chimique qui possède un électron non apparié → composé chimique extrêmement réactif.

Impact du rayonnement sur la matière biologique



Conséquences de l'irradiation sur l'ADN

- **Cassures double brin**  **Principales responsables de la létalité**
- **Cassures simples**
- **Altérations de bases**
- **Destruction des sucres**
- **Formation de pontages (inter-brins, intra-brins ou ADN-protéines)**

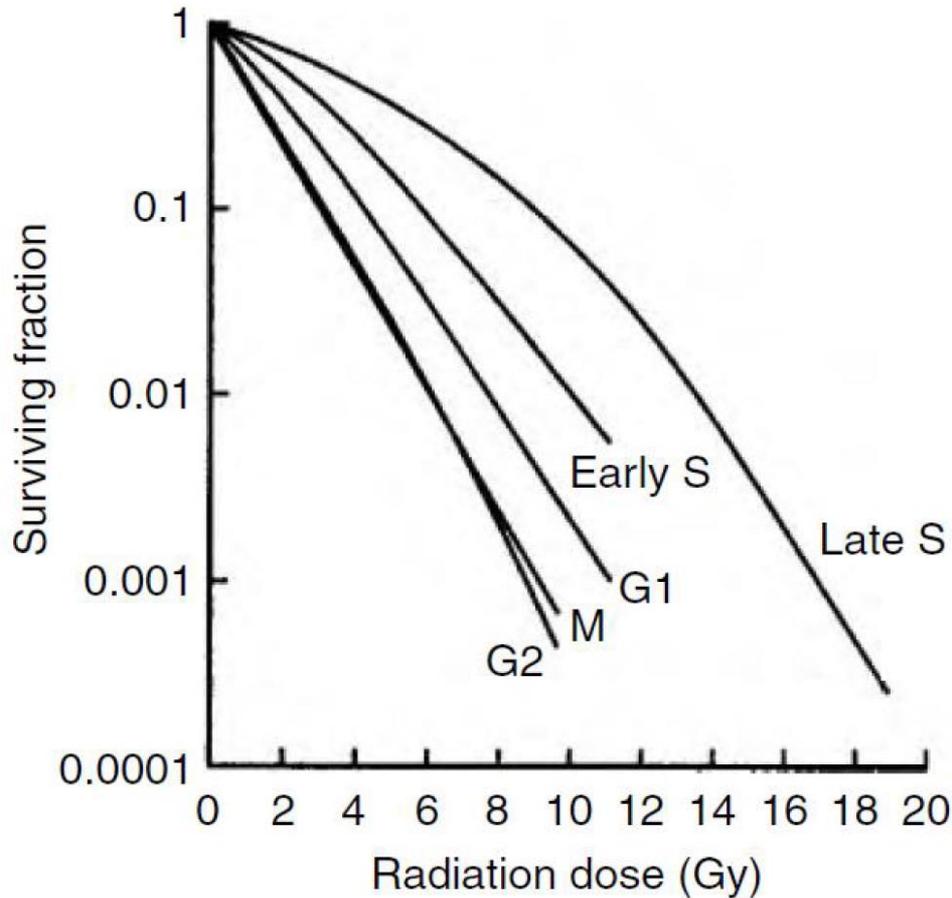
Conséquences de l'irradiation sur la cellule

- **Mort mitotique** (prédominante) :
 - Les cellules irradiées n'expriment pas de modification morphologique jusqu'au moment où elles se préparent à la division et meurent du fait des aberrations chromosomiques rendant la mitose impossible.
- **Apoptose** :
 - "Suicide" de la cellule incapable de réparer les lésions de l'ADN
- **Sénescence** :
 - Les cellules ne se divisent plus et sécrètent des facteurs pro-inflammatoires (SASP = Senescence Associated Secretory Phenotype)

Facteurs influençant la radiothérapie (5R)

- **Réparation** des lésions moléculaires
 - ➔ Capacité de la cellule à réparer les lésions de l'ADN
- **Repopulation**
 - ➔ Capacité des cellules tumorales à se diviser en cours de traitement
- **Radiosensibilité intrinsèque** varie en fonction du type de tumeurs et du type de tissu irradié
- **Réarrangement** dans le cycle
- **Reoxygénation**

Réarrangement dans le cycle



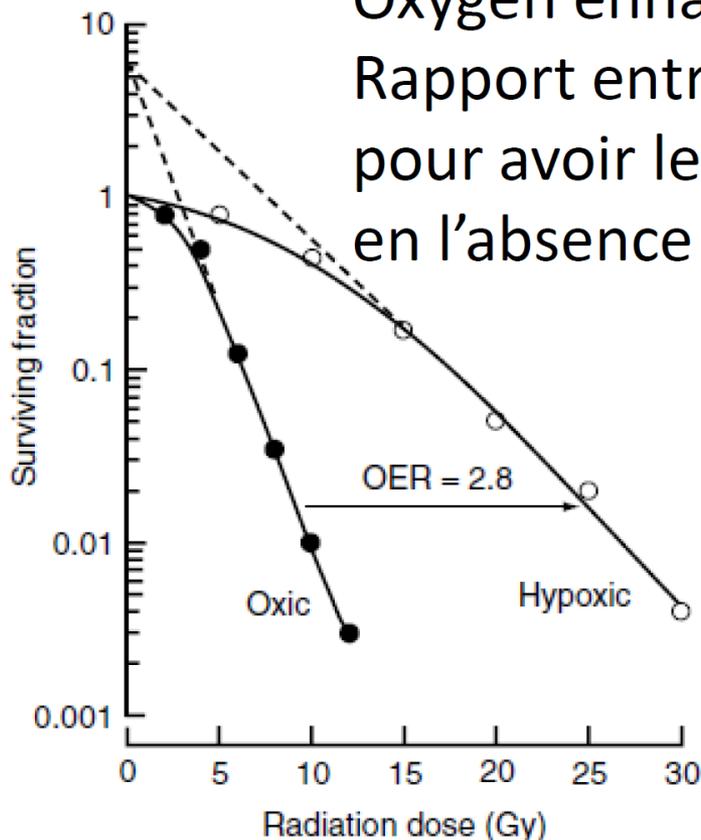
- **Maximum** en
G2 et M

- **Minimum** en S

From Sinclair, W.K. and Morton, R.A., Biophys. J., 5, 1-25, 1965

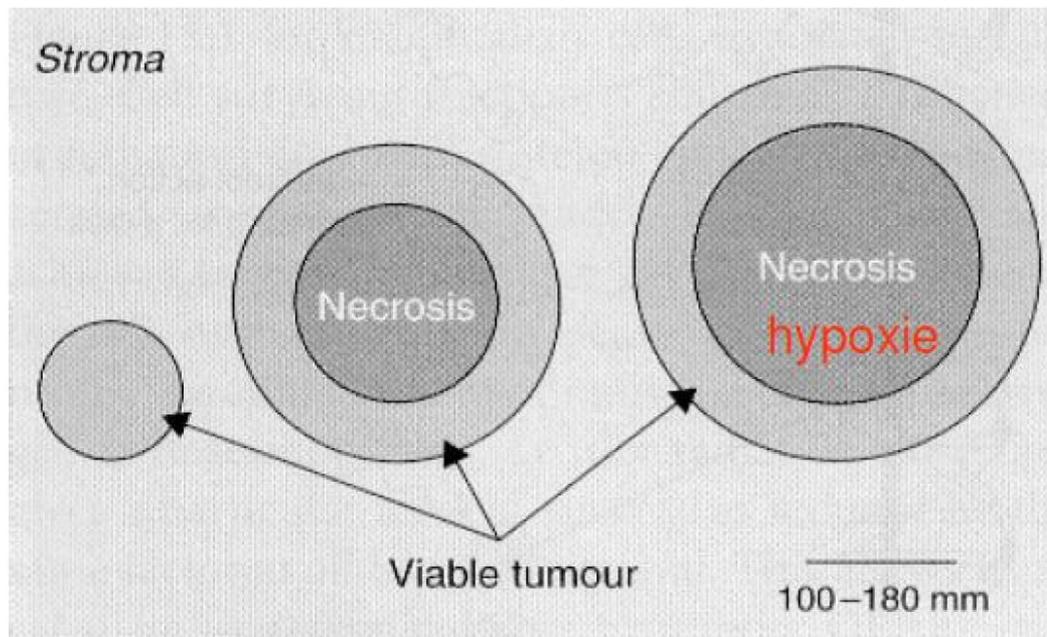
Réoxygénation

Oxygen enhancement ratio (OER) :
Rapport entre les doses indispensables
pour avoir le même effet biologique
en l'absence et en présence d'oxygène



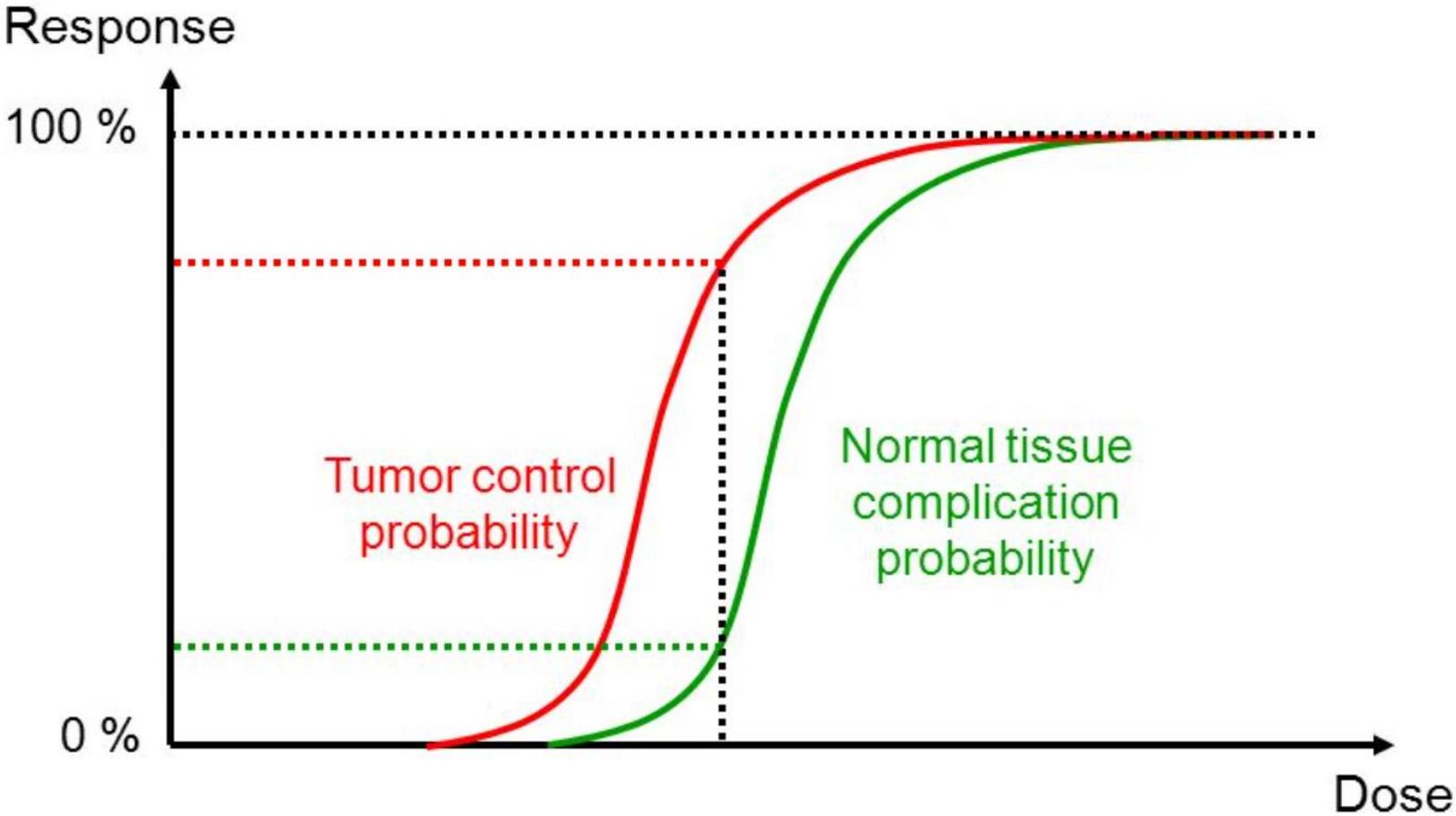
- L'hypoxie diminue la radiosensibilité

- Le « degré » d'oxygénation des cellules tumorales est un facteur important de radiosensibilité



Les tumeurs sont souvent nécrotiques hypoxiques dans leur région centrale

Effet différentiel tissu sain vs tumeur

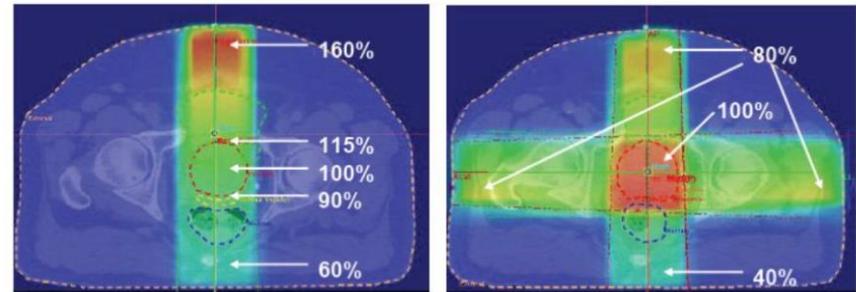


Augmenter l'efficacité et Réduire la toxicité

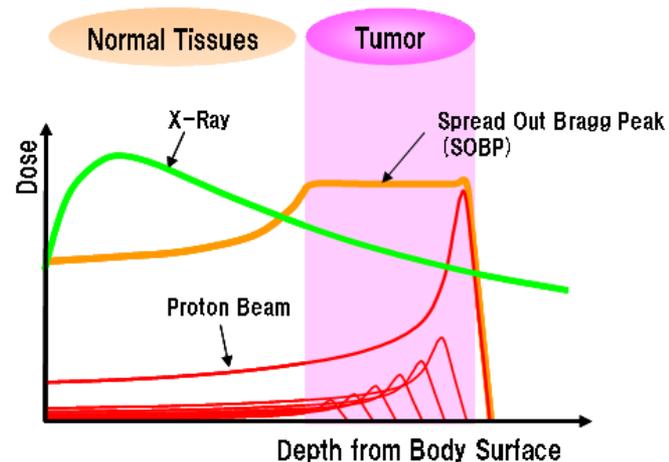
- Fractionner

→ 50 Gy en 25 séances de 2 Gy

- Multiplier les portes d'entrée



- Protonthérapie



Cancer et Traitements

- 1) Histoire de la radiothérapie
- 2) La radiothérapie en théorie :
 - Rayonnement ionisant
 - Interaction rayonnement/matière
- 3) La radiothérapie en pratique
- 4) Les innovations récentes en radiothérapie
 - Clinique
 - Recherche
- 5) Imagerie biomédicale

Un travail d'équipe: médecins, physiciens, dosimétristes et manipulateurs

- **Le radiothérapeute** définit :
 - ✓ La dose totale
 - ✓ Le nombre de fractions
 - ✓ La technique d'irradiation
 - ✓ La dose par fraction
- **Le physicien** met en place la dosimétrie en fonction :
 - ✓ Du type de rayonnement
 - ✓ De l'énergie du rayonnement
 - ✓ De la balistique
- **Les dosimétristes** réalisent la planification du traitement et les **manipulateurs** assurent la mise en contention et l'irradiation

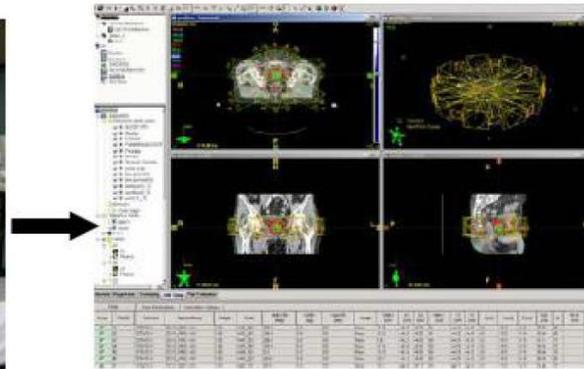
Schéma global de préparation et de traitement : 3 étapes



TDM

après définition d'une position de traitement, et réalisation d'une contention

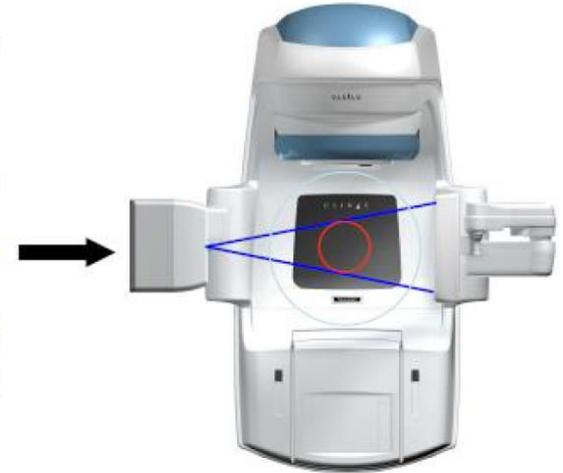
J1



Planification:

- Simulation des faisceaux
- Calcul de distribution de la dose

J4

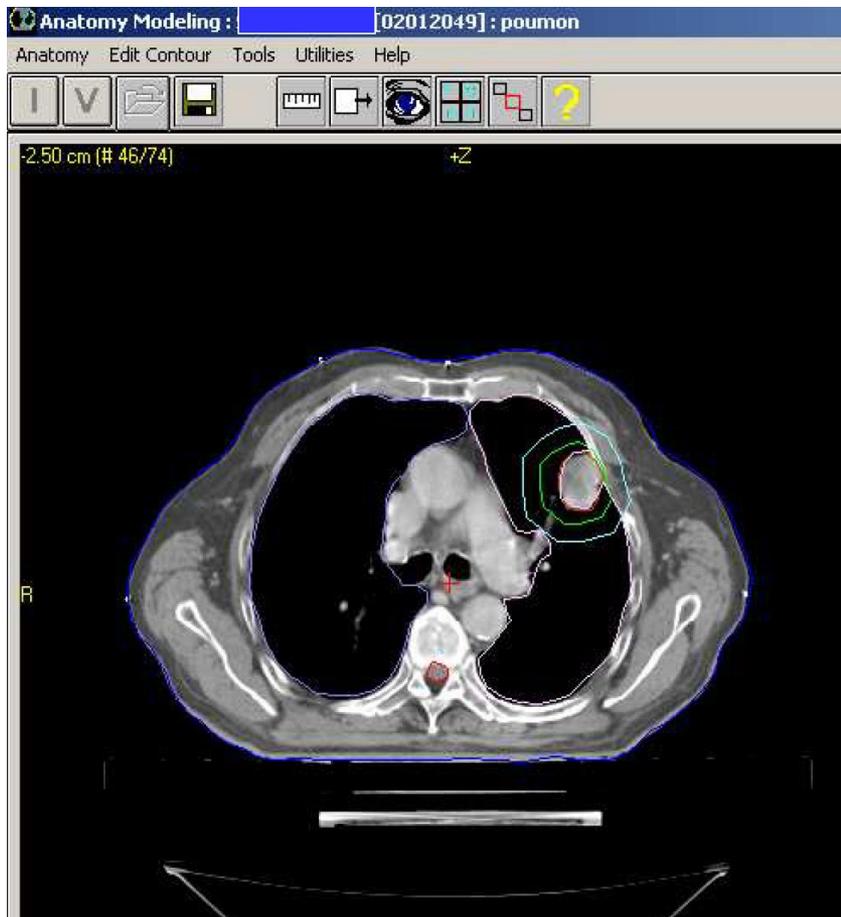


Traitement

(après vérification de la bonne position du pt)

J6

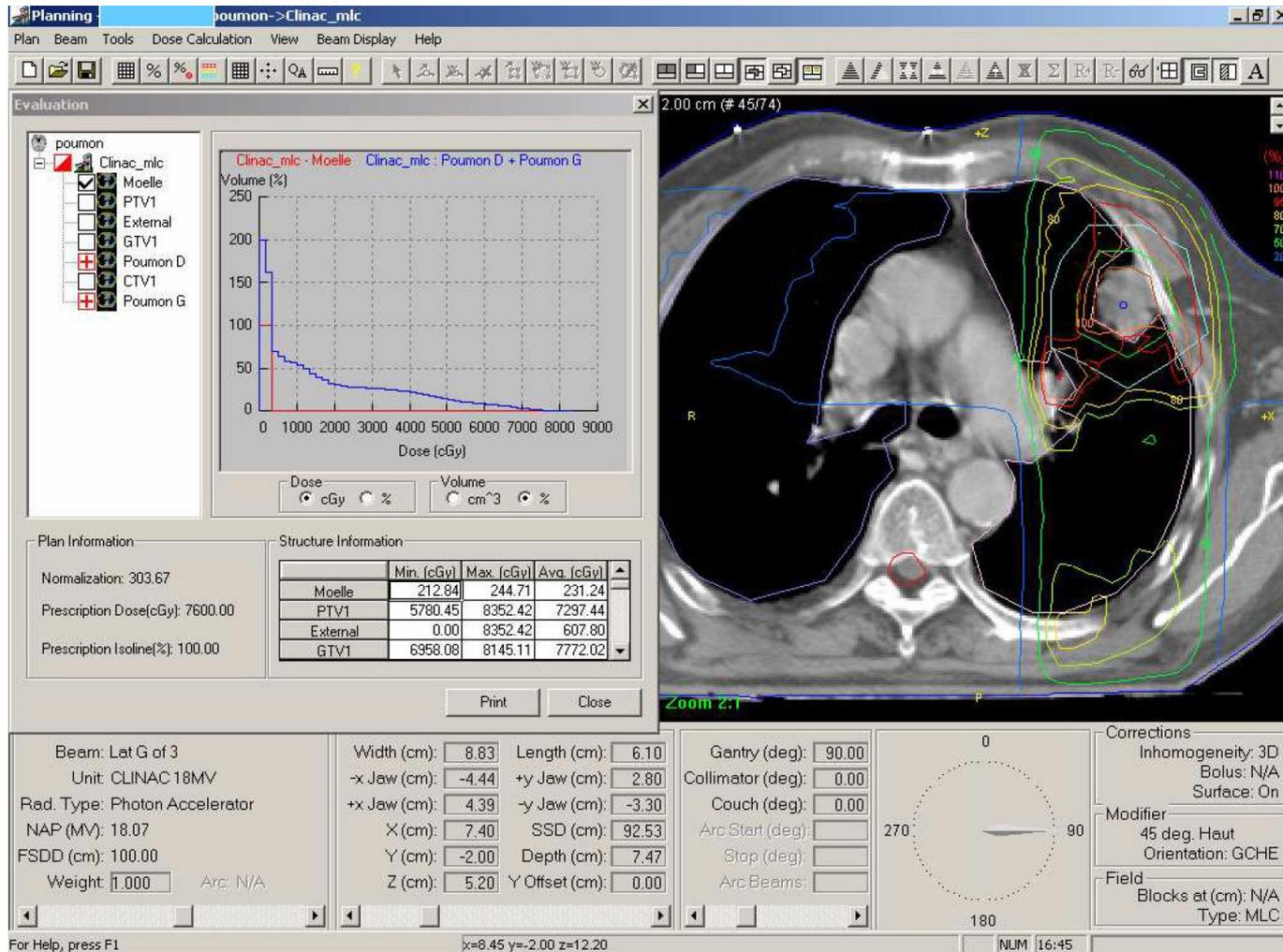
Le scanner dosimétrique



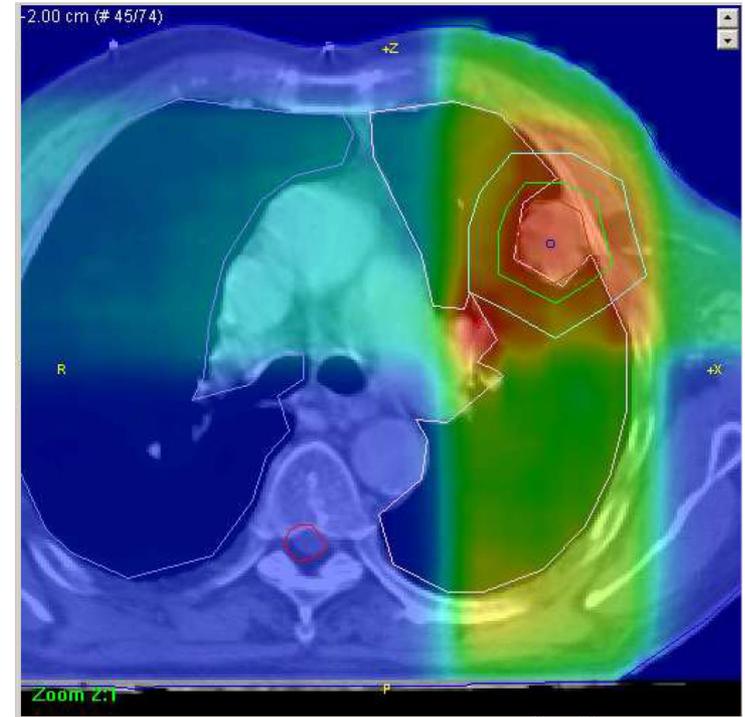
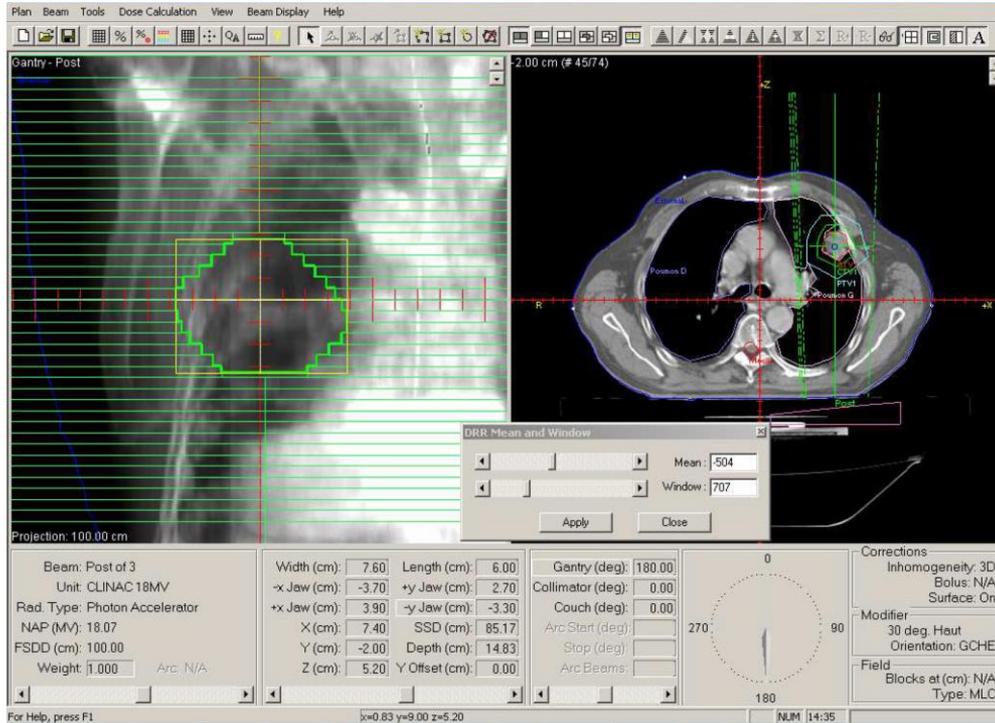
Organes à risque (OAR) :

- Poumons
- Moëlle épinière

Simulation de la dose



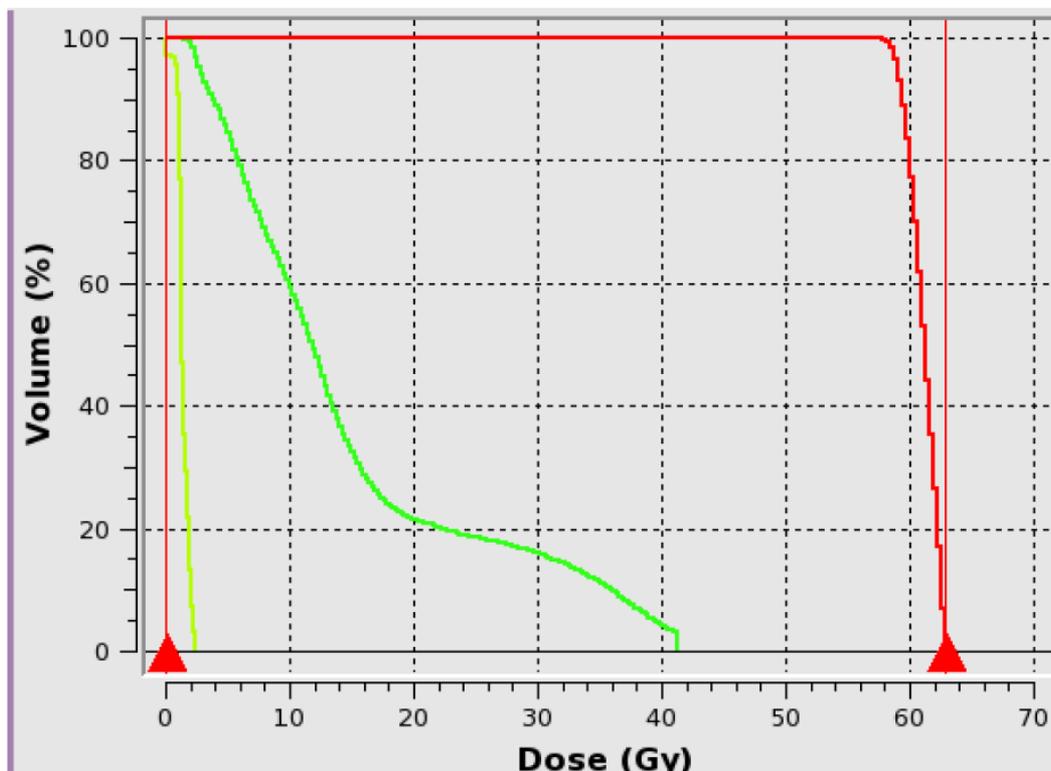
La dosimétrie



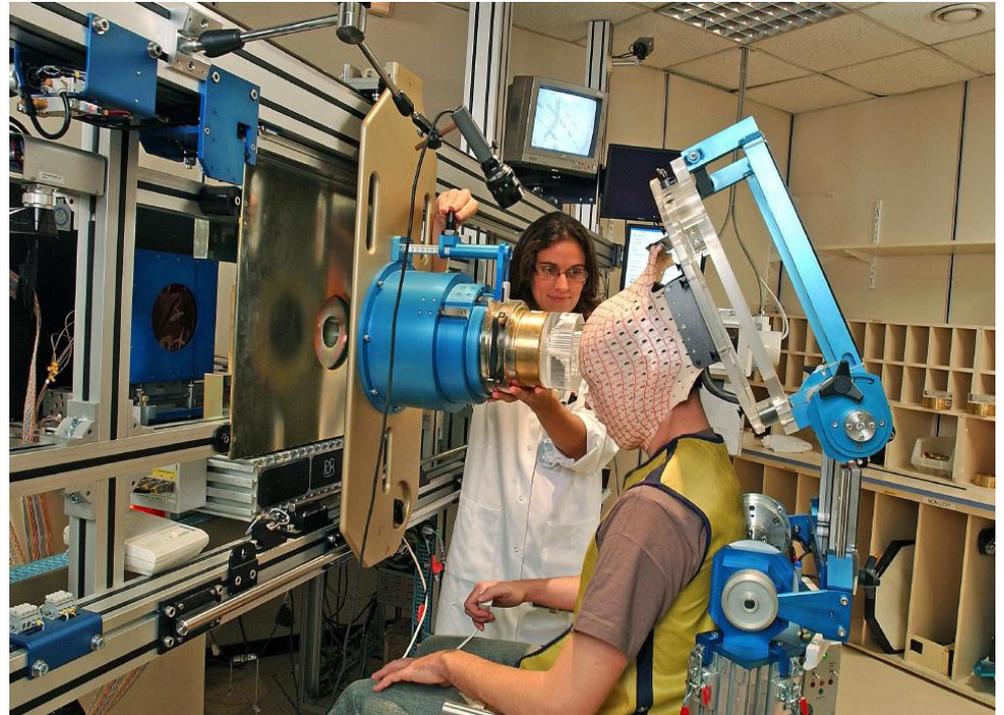
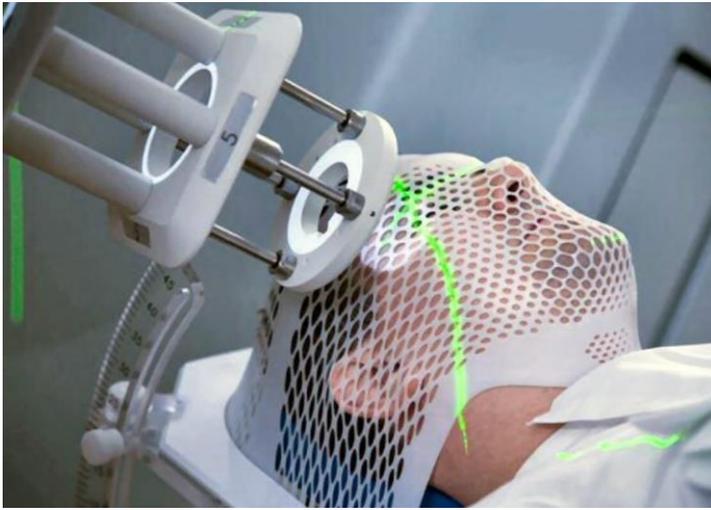
Validation médicale de la dosimétrie

Histogramme Dose Volume (HDV)

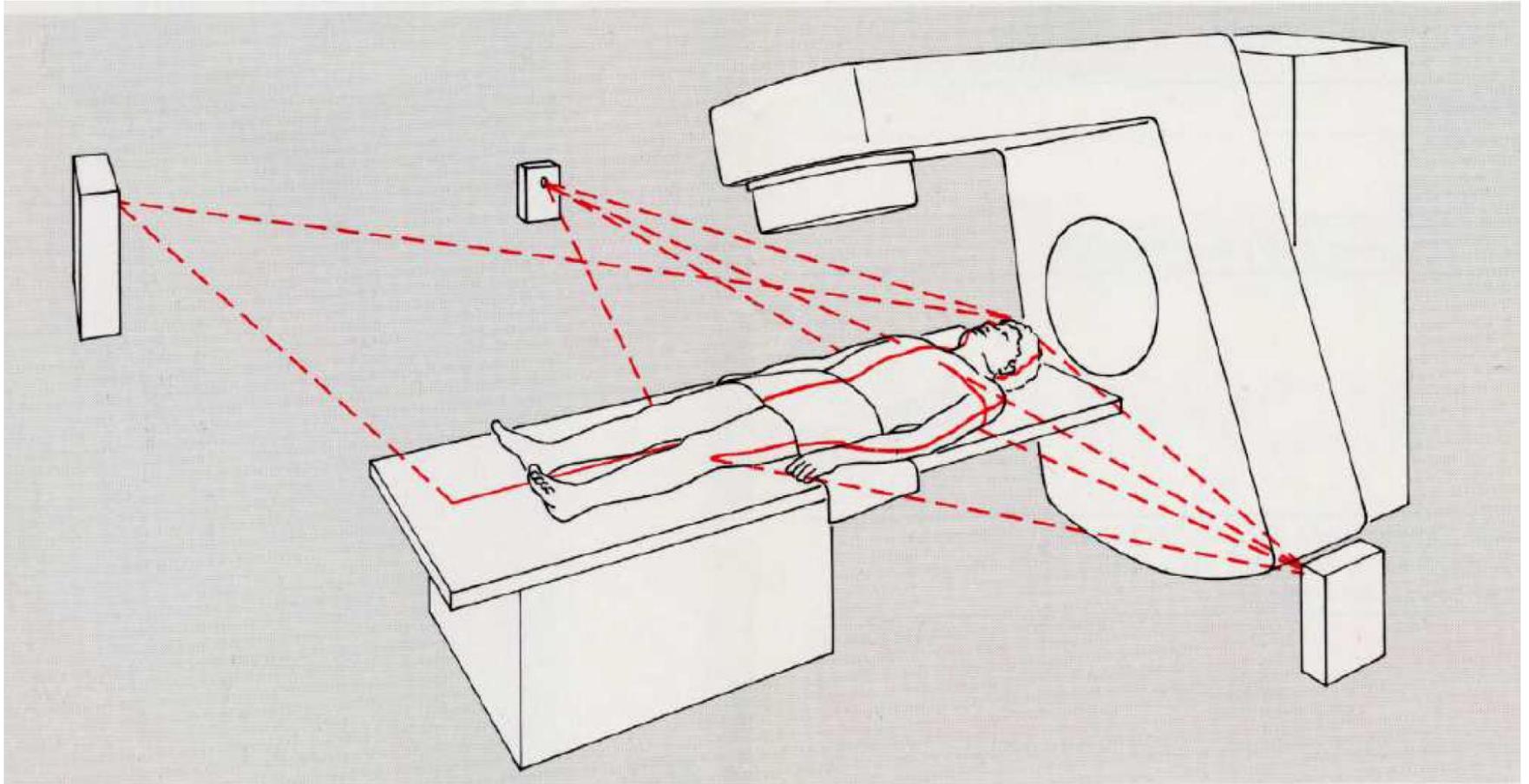
Structure	Lit T	Moelle	poumon drt
Vol. Géom. (cm3)	6.4	24.7	959.1
Points Aléatoires	3807	4489	7619
Dose Min. (Gy)	57.51	0.00	1.19
Dose Max. (Gy)	63.16	2.62	47.43
Dose Med. (Gy)	61.06	1.33	11.73
Dose Moy. (Gy)	60.96	1.43	14.84
Ecart Type	1.17	0.45	11.25
Borne Dose Min. (Gy)	0.00	0.00	0.00
Borne Dose Max. (Gy)	63.16	63.16	63.16
Vol. sélection (cm3)	6.4	24.7	959.1
Vol. sélection (%)	100.0	100.0	100.0
Dose à 95% (Gy)	58.88		2.66
Dose à 2% (Gy)	62.78	2.35	41.97



Mise en contention



Positionnement par lasers



Validation du positionnement par imagerie



Corrections à effectuer

Écarts entre billes

1 - 2 :	0.7
1 - 3 :	0.3
1 - 4 :	1.2
1 - 5 :	0.9
2 - 3 :	2
2 - 4 :	1.2
2 - 5 :	1.5
3 - 4 :	1.6
3 - 5 :	2
4 - 5 :	2.4

Recherche des mauvaises billes

Choix des billes

Écarts types

Patient éloigné de

Corrections à appliquer

X :	0.3	mm
Y :	-2.1	mm
Z :	1.2	mm
a :	-0.1	°
b :	0.2	°
c :	-0.1	°

Décalage collimateur

Dy : 0.5

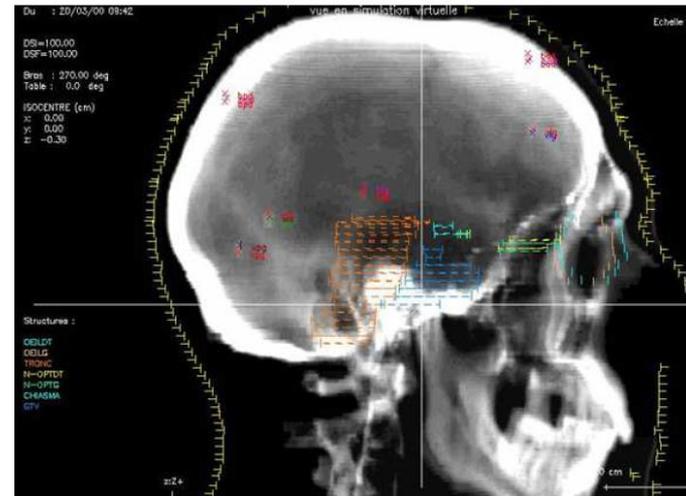
Dz : 0.5

Re-digitaliser les billes réelles

On traite !

Annuler

Attention il y a de grandes chances qu'une ou plusieurs billes ait bouqué



Suivi des complications

- **Une consultation hebdomadaire en cours de traitement**
→ **Toxicités aiguës**

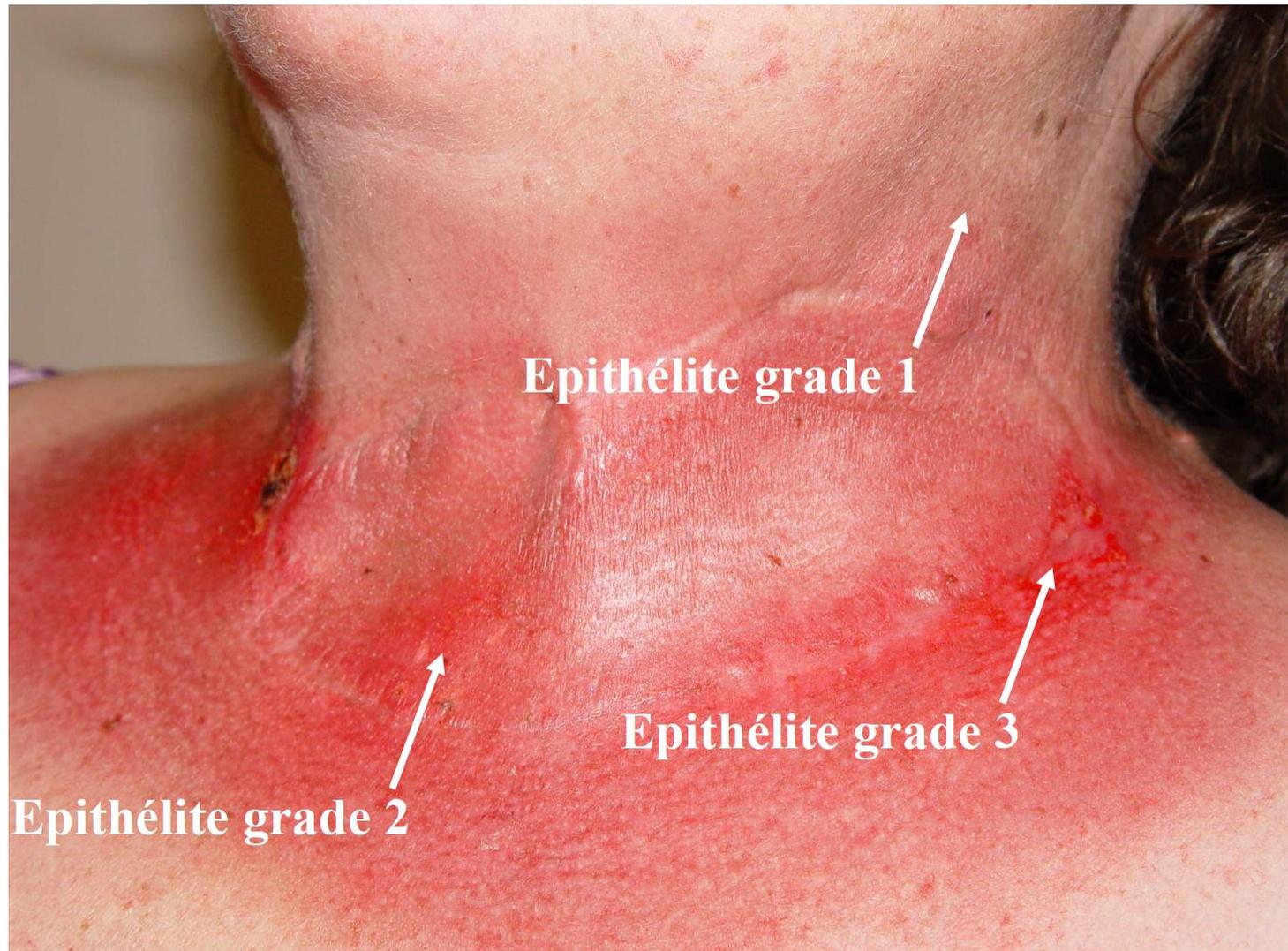
- **Patient revu 4 semaines après la radiothérapie**
→ **Toxicités aiguës retardées**

- **Suivi à long terme**
→ **Toxicités tardives**

Toxicités aiguës

- **Tissus à renouvellement rapide (peau, intestin)**
- **Quelques jours à quelques semaines après début du traitement**
- **Causées par la mort d'un grand nombre de cellules**
- **Réactions d'autant plus sévère que la dose est forte**
- **Dose seuil variable selon l'organe ou le tissu**
- **Réversibles → disparaissent en quelques semaines lorsque le tissu s'est régénéré**

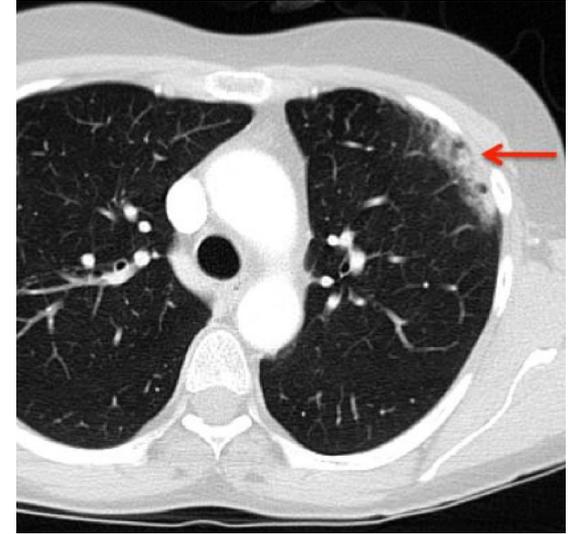
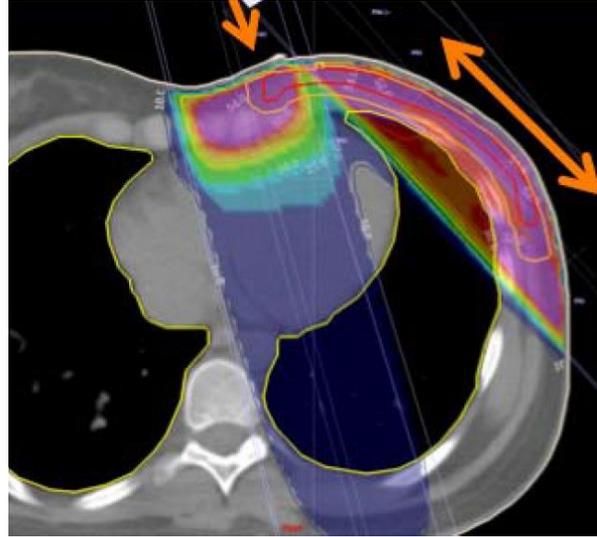
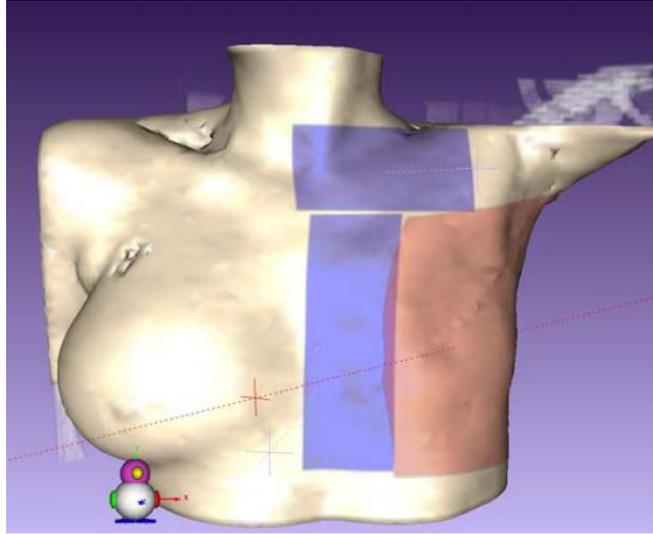
Exemple de toxicité cutanée ORL



Complications tardives

- **Tissus à renouvellement lent (poumon, cerveau)**
- **Apparaissent quelques mois à plusieurs années**
- **Peu voire pas réversibles**
- **Dystrophies : fibroses, atrophies, rétractions tissulaires**
- **Dose seuil: variable selon l'organe ou le tissu**
- **Facteur limitant de la radiothérapie**

Exemple de complication tardive pulmonaire



- **Exemple de fibrose pulmonaire sous pleurale après radiothérapie d'un carcinome canalaire infiltrant**
- **Fibrose pulmonaire post radique:**
 - ➔ Incidence = 10 à 15 %
 - ➔ Délai d'apparition = 6-12 mois
 - ➔ Irréversible

DOSE MAXIMALE (en Gy) TOLEREE PAR LES TISSUS SAINS AVANT LES EFFETS SECONDAIRES

moelle osseuse	1-5	grêle	45	larynx	60
ovaire	5	foie partiel	45	vessie	65
cristallin	5	coeur partiel	45	encéphale	65
testicule	5-6	phanères	45	peau	65
rein	20	moelle épinière	45-50	prostate	70
poumon	20	thyroïde	50-60	sein	70
foie total	30	hypophyse	50-60	os	>75
cœur total	30	colon rectum	60	uterus	>75

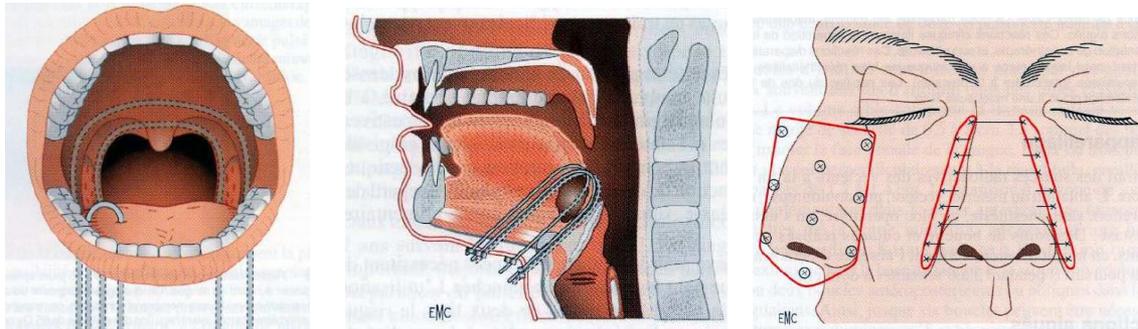
Curiethérapie

- Aussi appelée **brachythérapie** (du grec brachy = distance courte) → la source radioactive scellée est placée à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone à traiter
- **Rayonnement gamma** de l'ordre d'une dizaine/centaine de keV → pénétration de quelques mm
- **Indications** : cancers du col de l'utérus, prostate, sein, peau
- Traitement efficace avec **peu de complications**
→ Irradiation très localisée
- **Deux grandes types** :
 - Curiethérapie interstitielle
 - Curiethérapie endocavitaire

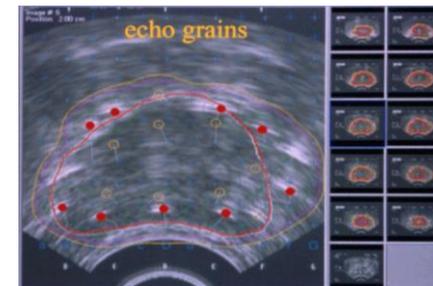
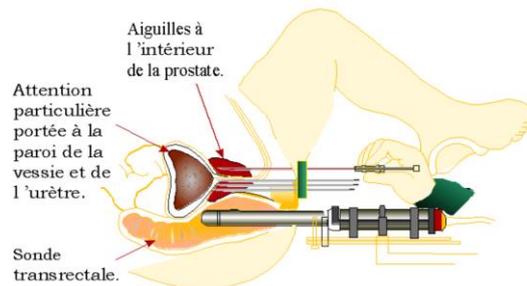
Curiethérapie interstitielle

Les sources sont implantées dans le tissu à traiter :

- Fils iridium 192 ($t_{1/2}=74j$) cousus autour de la tumeur



- Grains d'iode 125 ($t_{1/2}=60j$) insérés dans la prostate

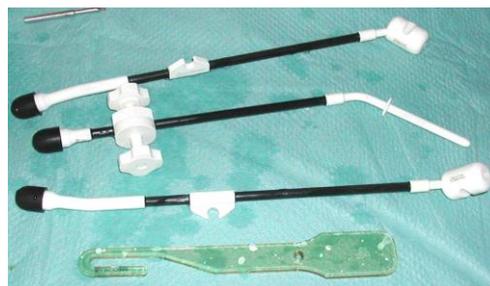


Curiethérapie endocavitaire

Les sources sont placées à l'intérieur de la cavité naturelle dans laquelle se développe la tumeur → **col de l'utérus**



Source = Césium 137



Cancer et Traitements

- 1) Histoire de la radiothérapie
- 2) La radiothérapie en théorie :
 - Rayonnement ionisant
 - Interaction rayonnement/matière
- 3) La radiothérapie en pratique
- 4) Les innovations récentes en radiothérapie
 - Clinique
 - Recherche
- 5) Imagerie biomédicale

Les développements technologiques

Accélérateurs linéaires d'électrons

Concept de l'IMRT

Brahme

1980



IGRT

Tomothérapie

Mackie

1990



CyberKnife

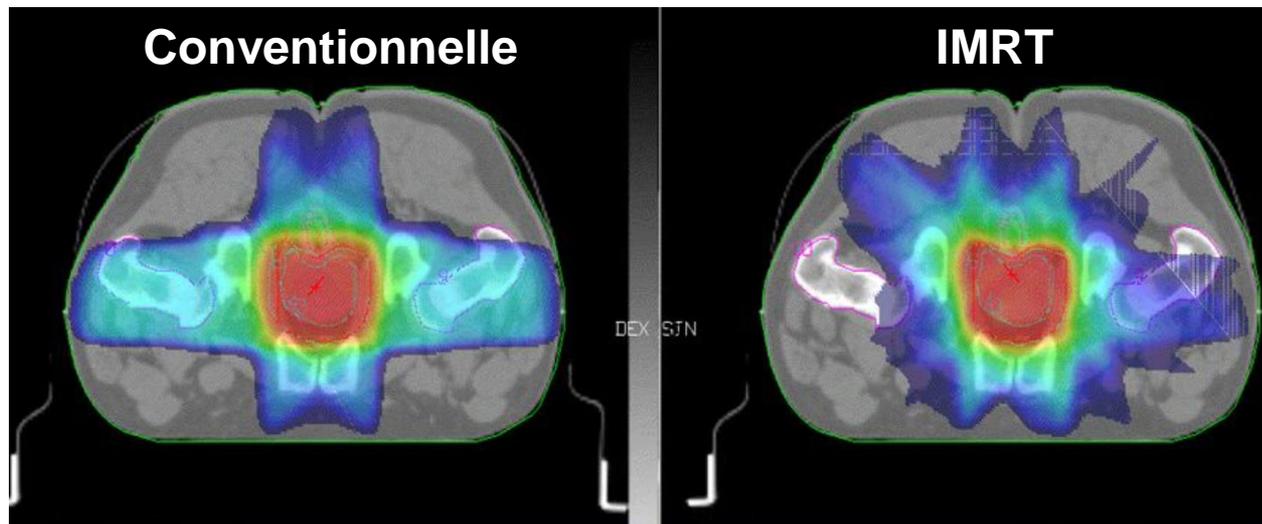
Adler

1997



IMRT/RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

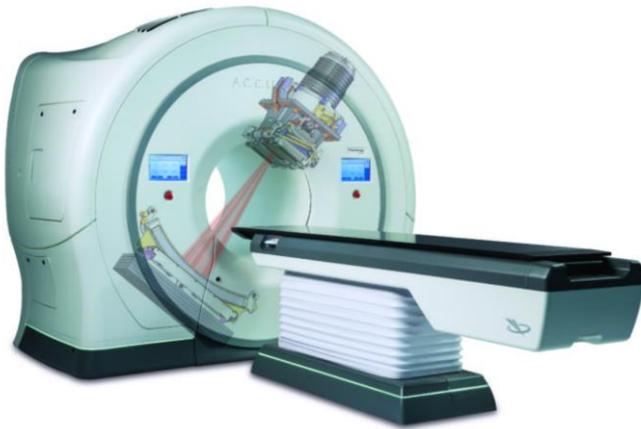
- Consiste à faire varier la forme du faisceau en cours de traitement → permet de « conformer » le faisceau à la forme de la tumeur (formes concaves)



- Epargne du tissu sain entourant la tumeur

Tomothérapie

- Radiothérapie guidée par l'image couplant :
 - Un scanner
 - Un accélérateur de particules miniaturisé tournant
 - Une table asservie pour contrôler le mouvement du patient



- **Avantages** : meilleur ciblage et meilleure conformation à la tumeur et protection du tissu sain
- **Indications** : cancers de la sphère ORL

Cyberknife

- **Radiothérapie stéréotaxique robotisée**
 - **Bras manipulateur extrêmement précis guidé par l'imagerie**

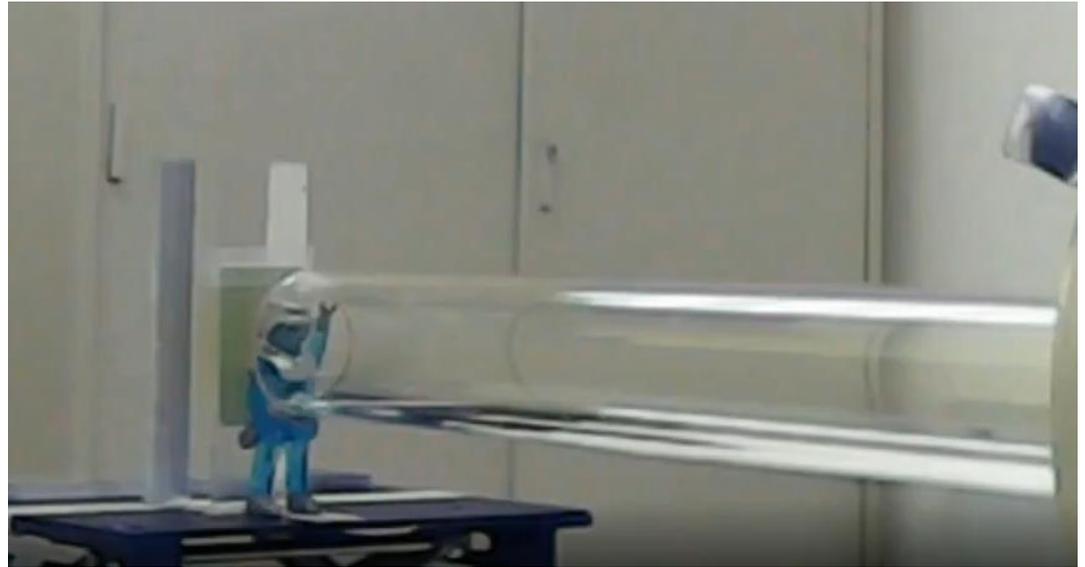
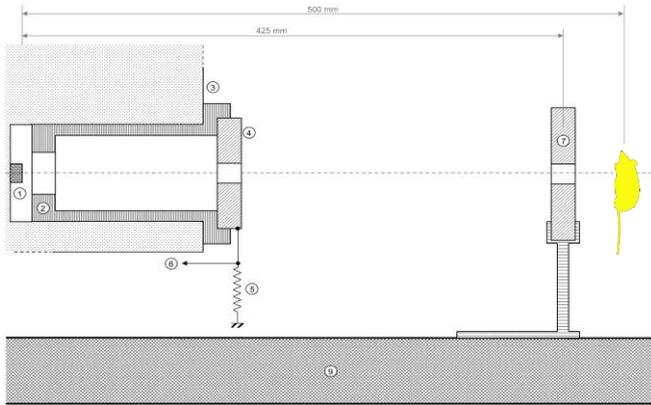


- **Avantages :**
 - **Traitement de plusieurs tumeurs rapidement**
 - **Précision 1 à 2 mm**

Cancer et Traitements

- 1) Histoire de la radiothérapie
- 2) La radiothérapie en théorie :
 - Rayonnement ionisant
 - Interaction rayonnement/matière
- 3) La radiothérapie en pratique
- 4) Les innovations récentes en radiothérapie
 - Clinique
 - Recherche
- 5) Imagerie biomédicale

La radiothérapie FLASH



Accélérer le débit de dose

- ➔ Débit clinique : 2-4 Gy par minute
- ➔ Débit FLASH : 60 à 100 Gy par seconde

(Vincent Favaudon/Sophie Heinrich)

Suivi des complications tardives

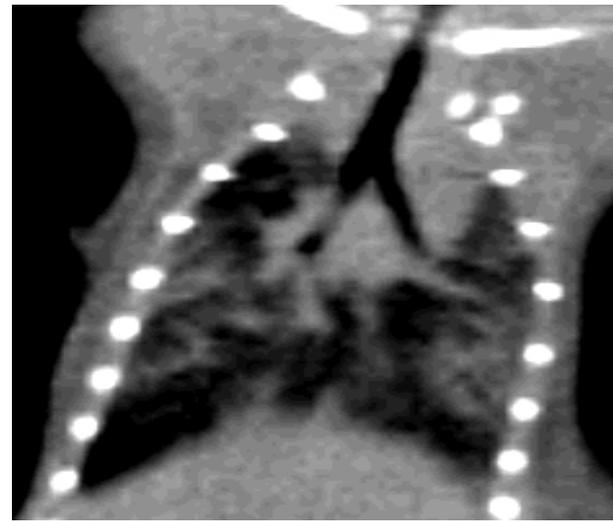
3 Mois



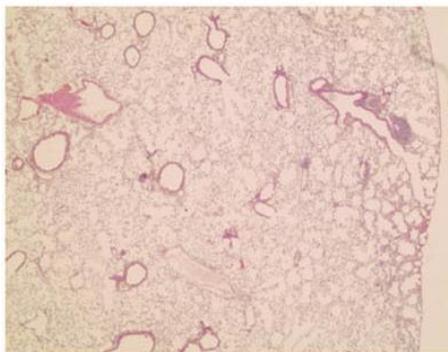
4 Mois



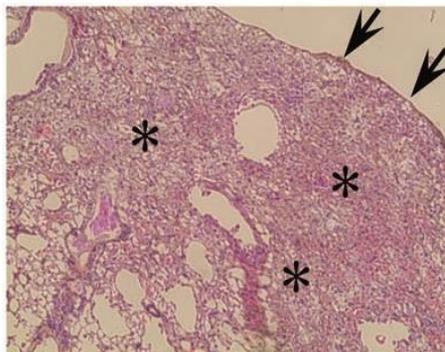
5 Mois



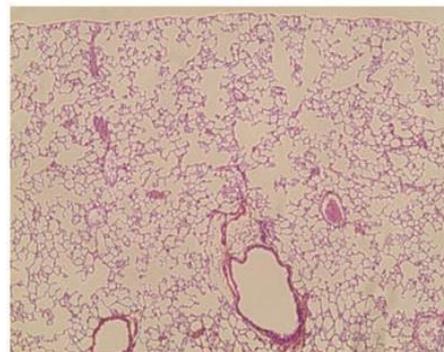
Contrôle



17 Gy CONV



17 Gy FLASH



30 Gy FLASH



(Vincent Favaudon)

Le fractionnement spatial de la dose

Standard RT

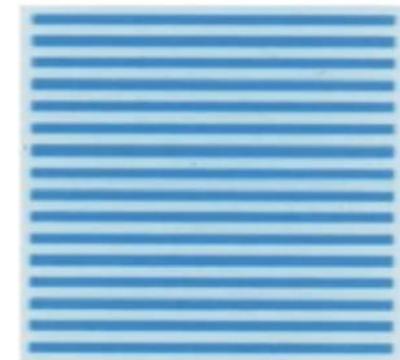
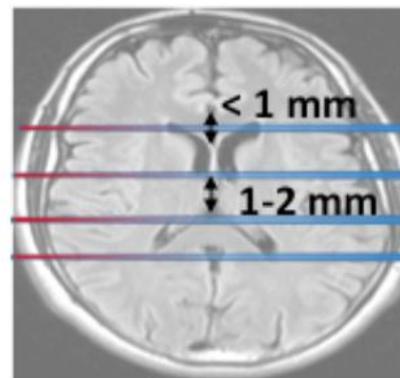
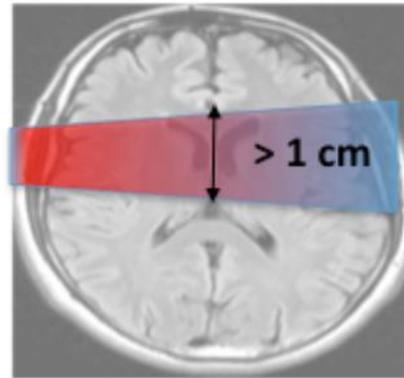
Spatial fractionated RT

x-rays minibeam radiation therapy

Large beam sizes
($> 1 \text{ cm}^2$)

+

Homogeneous
dose distributions



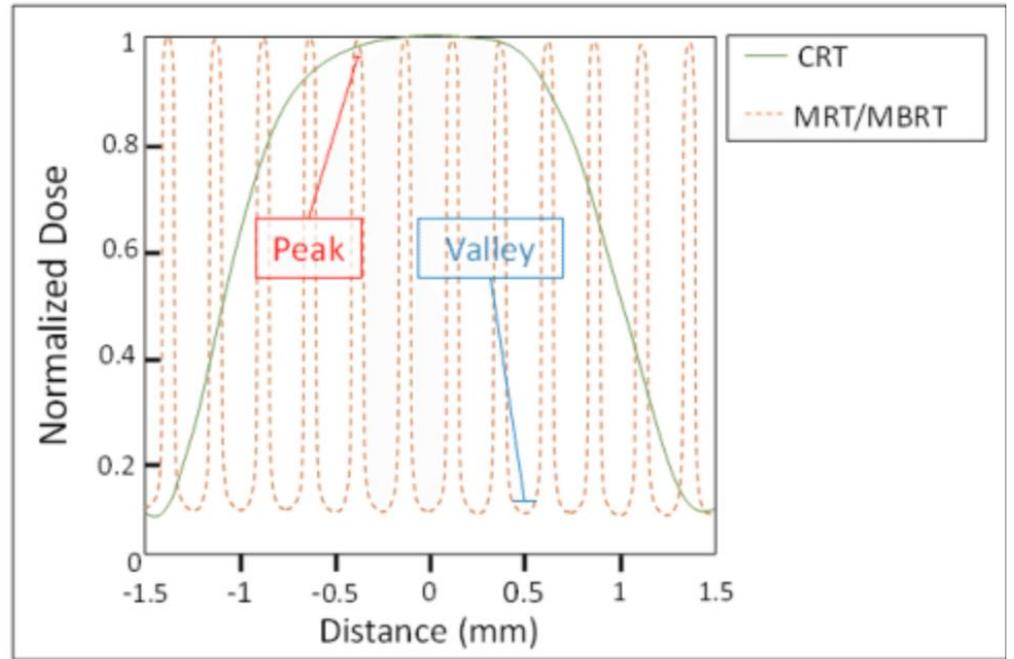
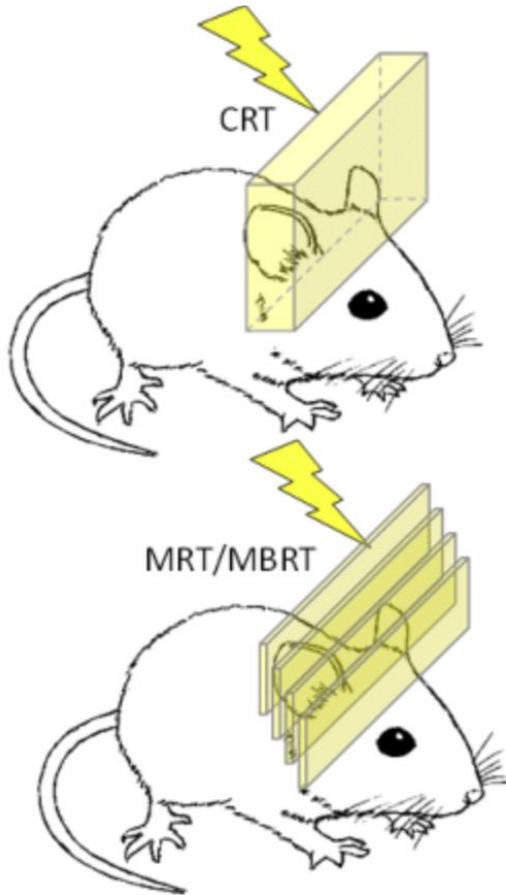
*Narrow beam sizes
spaced by areas of
low dose*

+

*Heterogeneous
distributions*

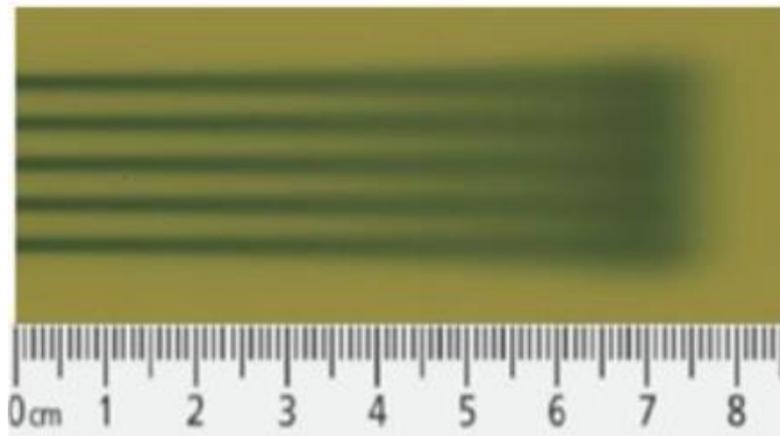
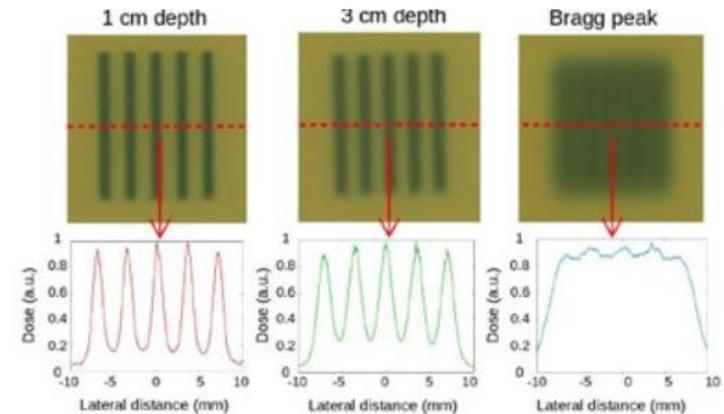
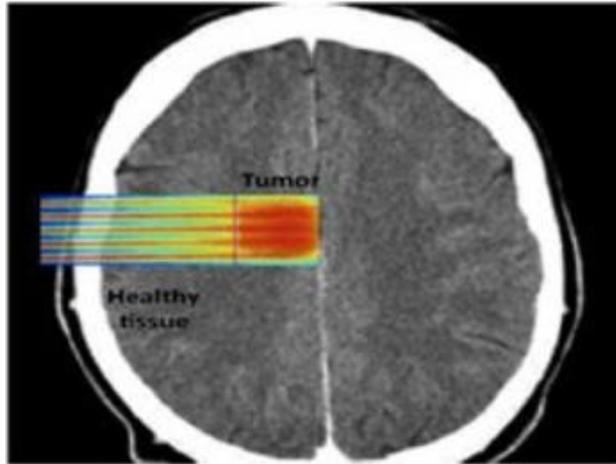
(Yolanda Prezado)

Le fractionnement spatial de la dose



(Yolanda Prezado)

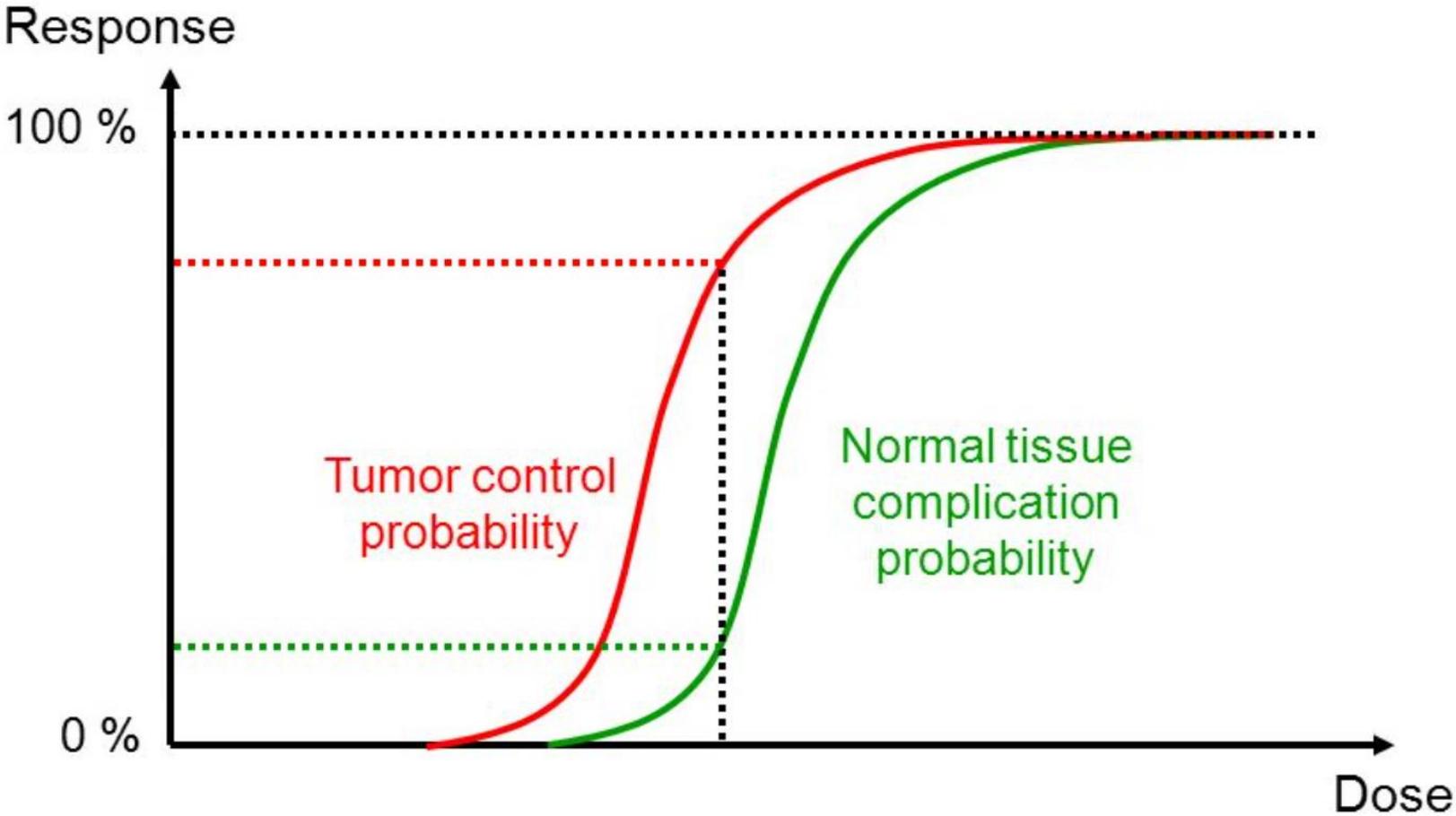
Le fractionnement spatial avec faisceau de protons



- **Epargne du tissu sain** grâce au fractionnement spatial
- **Quasi homogénéité de dose dans la tumeur** grâce la diffusion des protons en fin de parcours

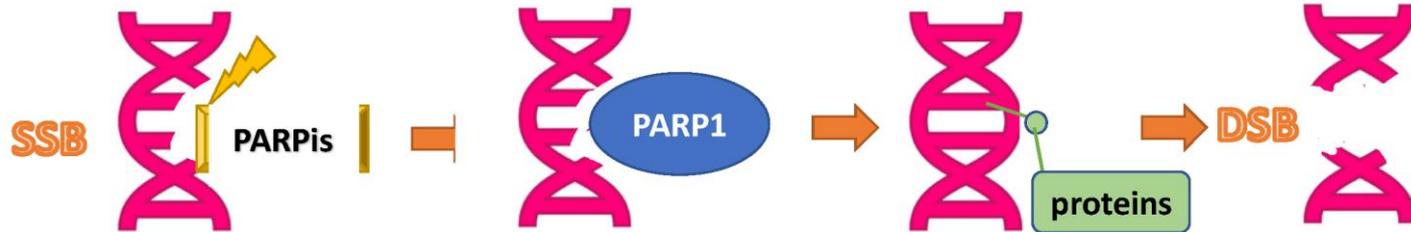
(Yolanda Prezado)

Effet différentiel tissu sain vs tumeur

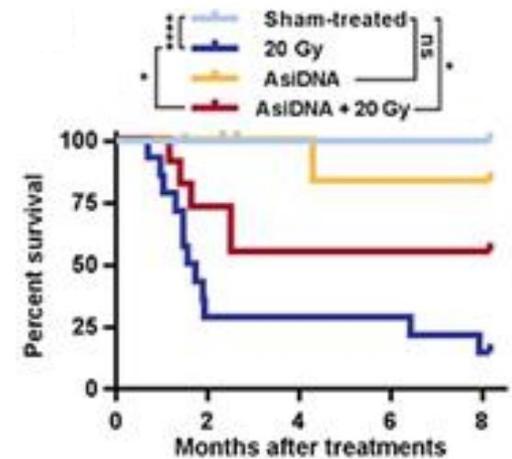
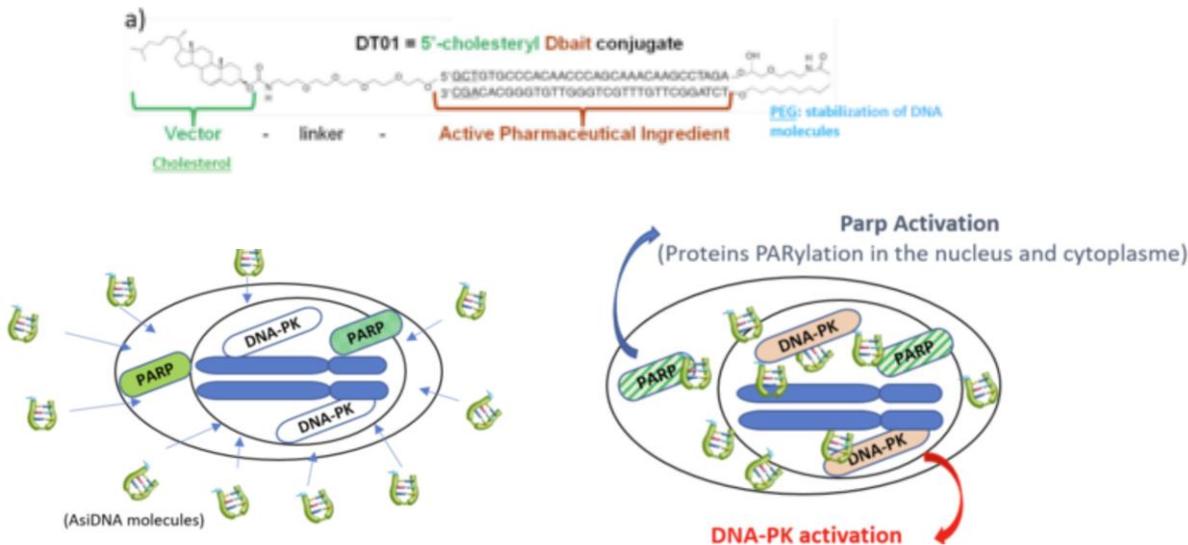


Combinaison des traitements : inhiber la réparation

- Inhibiteurs de PARP

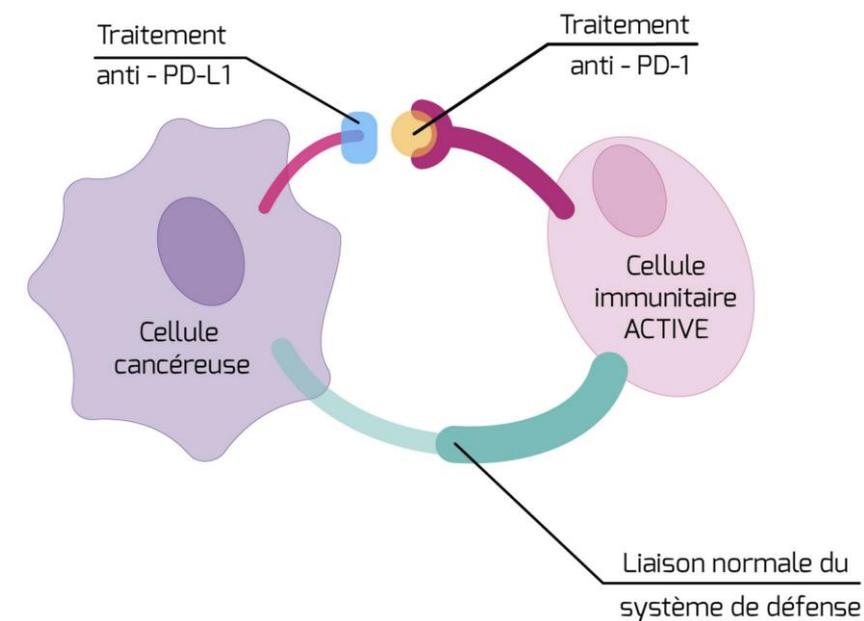
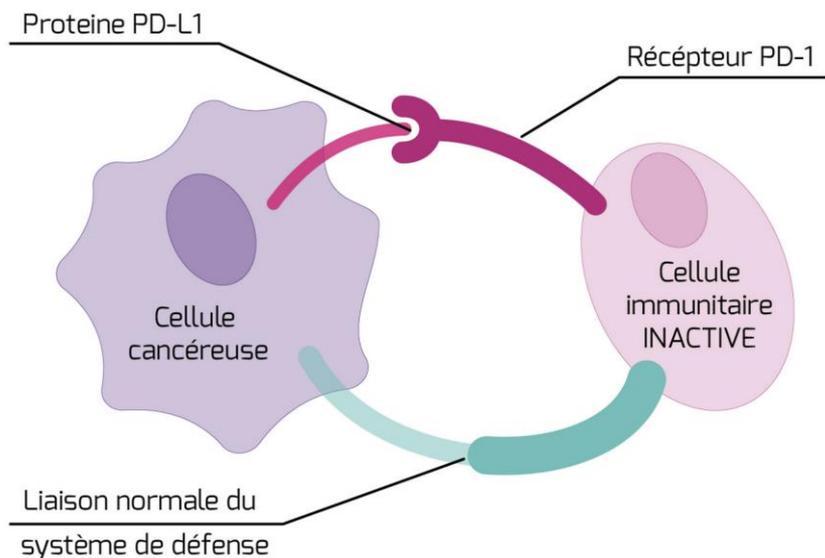


- Molecule « leurre » AsiDNA



Combinaison des traitements : Immunothérapie

L'immunothérapie est une **approche thérapeutique qui agit sur le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie**. Dans le cas du cancer, elle ne s'attaque pas directement à la tumeur, mais stimule les cellules immunitaires impliquées dans sa reconnaissance et sa destruction.

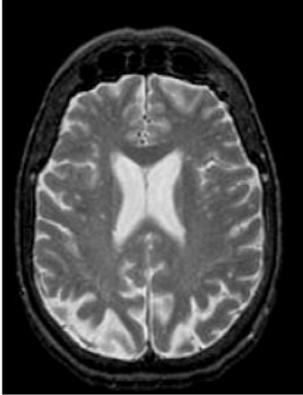


Cancer et Traitements

- 1) Histoire de la radiothérapie
- 2) La radiothérapie en théorie :
 - Rayonnement ionisant
 - Interaction rayonnement/matière
- 3) La radiothérapie en pratique
- 4) Les innovations récentes en radiothérapie
 - Clinique
 - Recherche
- 5) Imagerie biomédicale

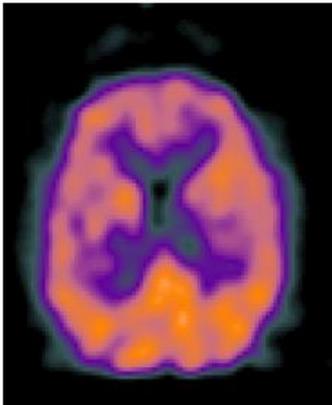
Imagerie biomédicale

- Imagerie **morphologique** : étude de l'anatomie



Radiographie, **IRM**, scanner, échographie
Haute résolution ≈ 1 mm

- Imagerie **fonctionnelle** : étude de processus biochimiques et physiologiques

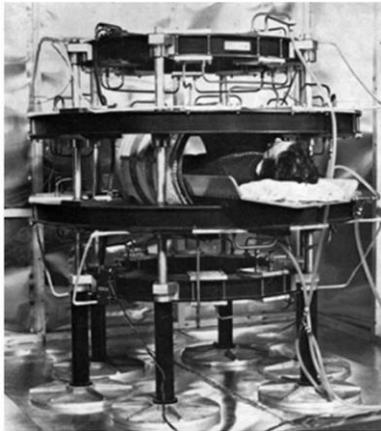


Scintigraphie, **TEP**, IRMf
Résolution ≈ 4 à 12 mm

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

- Technique d'imagerie médicale permettant d'obtenir des images 2D ou 3D de l'intérieur du corps de façon **non-invasive** avec une **résolution élevée** et un **très bon contraste**
- Pas de rayonnement ionisant
- Suivi des patient dans le temps

1973



2018



1973



2018

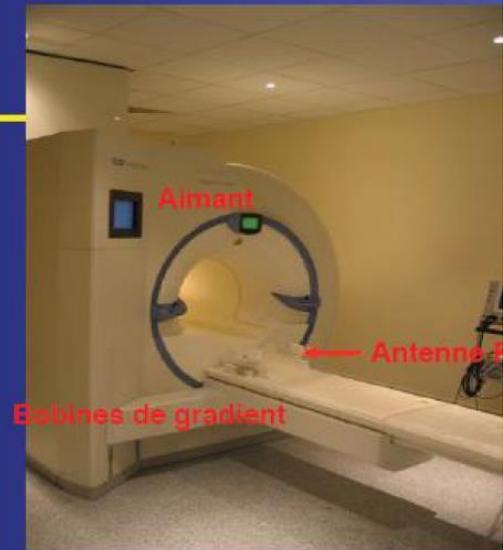


Equipement

Sécurité :

Pas d'objet métallique

Pas de pace-maker, d'implants....



Aimant Bo ~1.5T

Bobines de gradient

Antenne RF



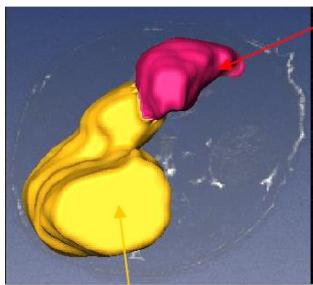
Coût IRM 1.5T ~ 1,5 M€

Indications et contre-indications de l'IRM

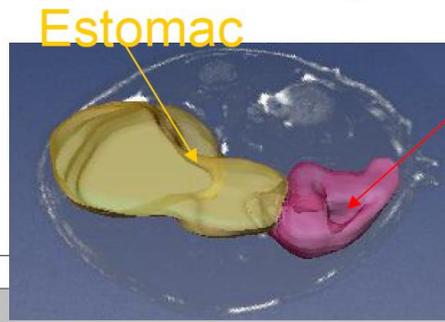
- **Indications :**
 - **Cerveau** pour maladies inflammatoires (ex: sclérose en plaques)
 - **Rachis** pour hernie discale, lésions traumatiques
 - **Articulations**
 - **Tumeurs/métastases**
 - **Aorte, gros vaisseaux** pour plaques athéromes

- **Contre-indications :**
 - **Métaux** (clips vasculaires, agrafes chirurgicales, prothèses)
 - **Dispositifs médicaux** (pacemaker, pompes insuline...)
 - **Etat du patient** (insuffisance cardiaque, allergie, claustrophobie)

Suivi thérapeutique : étude de l'efficacité d'un traitement

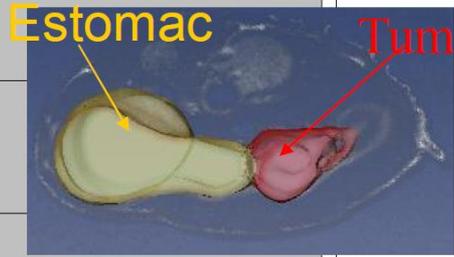
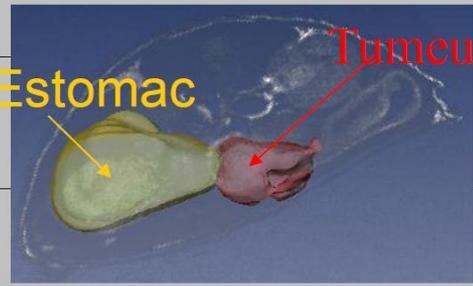
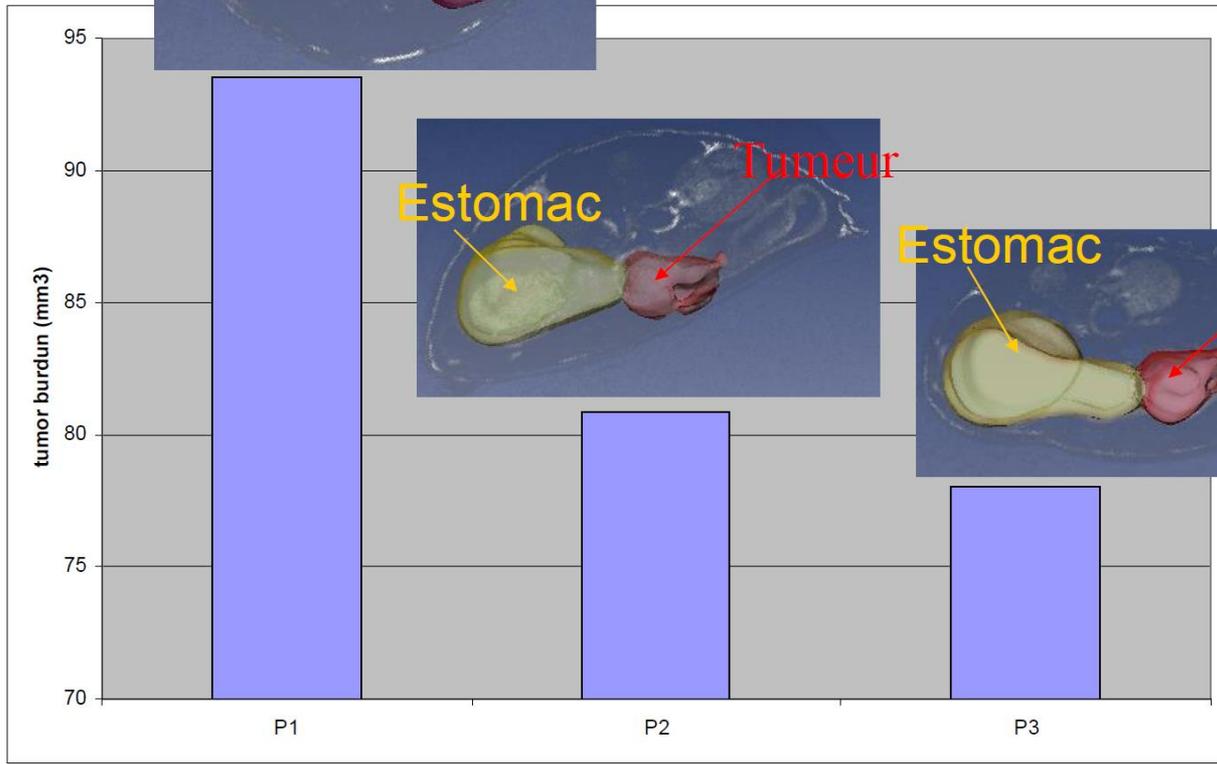


Estomac



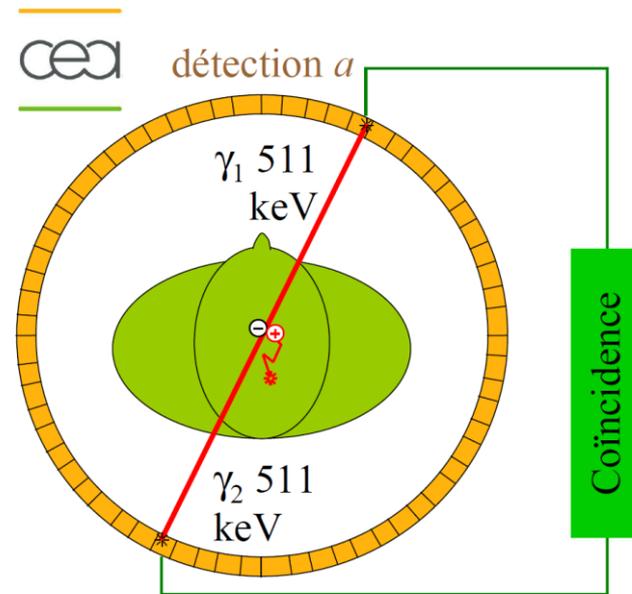
Tumeur

Administration de 5FU, suivi longitudinal par IRM

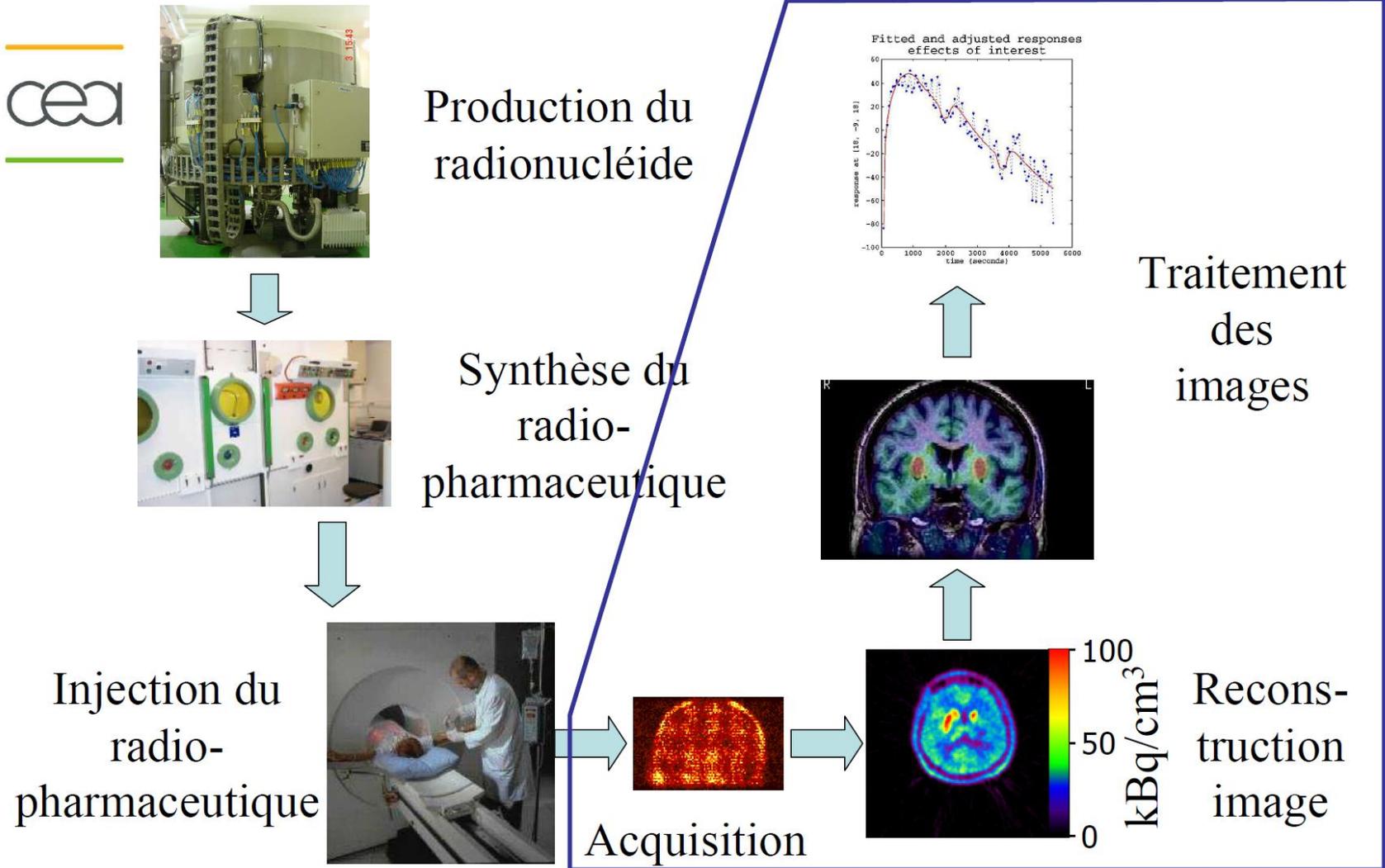


TEP : Tomographie par émission de positons

- Méthode permettant de **mesurer une activité métabolique** d'un organe grâce aux **émission des positons** issus d'un **traceur radioactif** préalablement injecté au patient
- Injecter un traceur marqué par un atome radioactif (C, F, N, O) qui émet des positons dont l'annihilation produit deux photons.
- Détection en coïncidence de ces photons permet de déduire la localisation du lieu de leur émission et donc de la concentration du traceur en chaque point de l'organe.



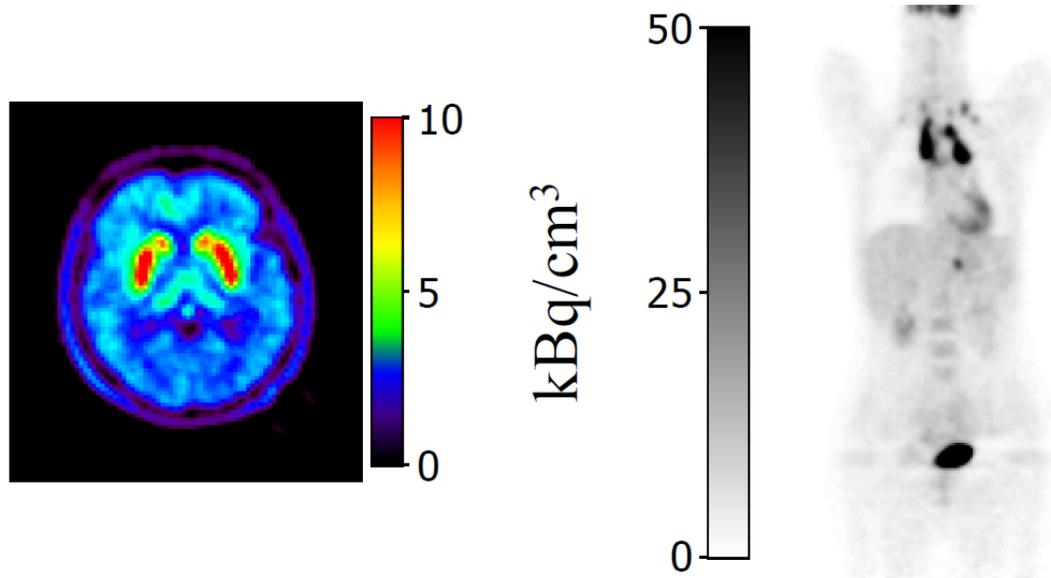
Étapes d'un examen TEP



TEP : Une modalité d'imagerie quantitative

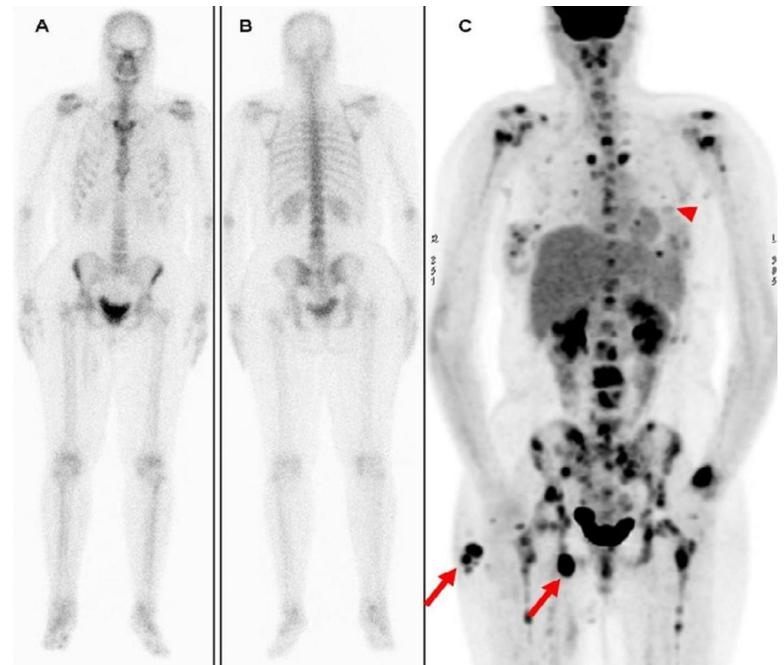
- Distribution volumique de la concentration radioactive du radionucléide injecté

Becquerel / unité de volume [Bq/cm^3]



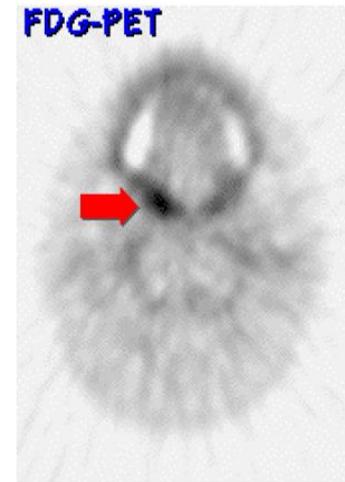
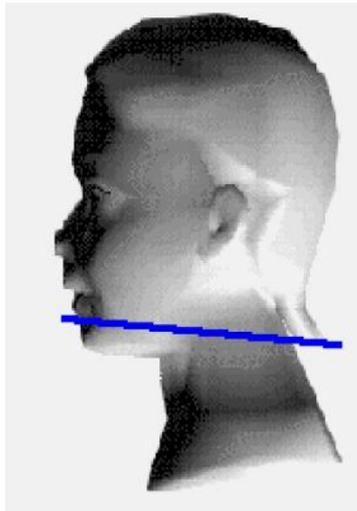
Applications et limites de la TEP

- **Neurologie** : lien entre consommation de glucose et activité neuronale dans une région cérébrale donnée
- **Cancérologie** : accumulation du ^{18}F FDG dans les tissus possédant un métabolisme élevé
 - Diagnostic
 - Bilan d'extension
 - Traitement
 - Suivi
- **Limite majeure** : Demi-vie des traceurs → nécessité d'un cyclotron à proximité



Insuffisance de l'imagerie morphologique

- Imagerie **morphologique normale**

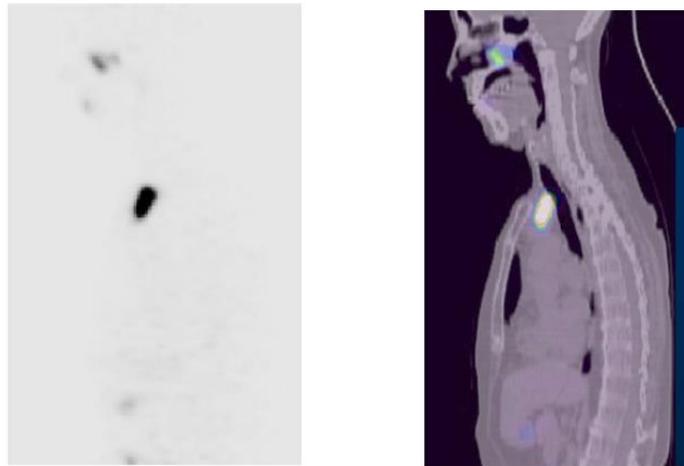


- Imagerie **fonctionnelle anormale**

➔ **Modifications physiologiques précédant les altérations anatomiques**

Insuffisance de l'imagerie fonctionnelle

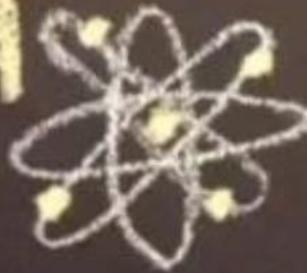
- Imagerie **fonctionnelle anormale**
→ **Absence de repères anatomiques**



- Imagerie **morphologique** nécessaire à la localisation des anomalies fonctionnelles
→ **Complémentarité des différents types d'imagerie**

Think like

a proton



& Stay
positive