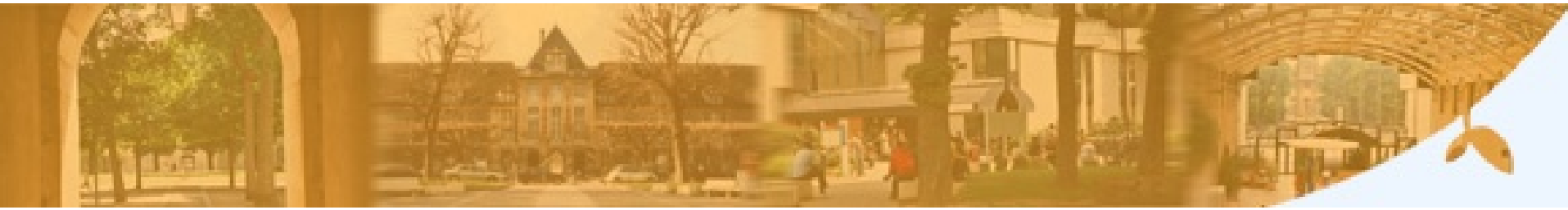
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL



Bases physiques et biologiques de la radiothérapie

L3 Santé
UE2 de Cancérologie

Dr Laurent Quéro
Service de Cancérologie-Radiothérapie
Hôpital Saint Louis, Paris
INSERM U965

Radiothérapie

Incidence des cancers en France = > 300 000 nouveaux cas / an

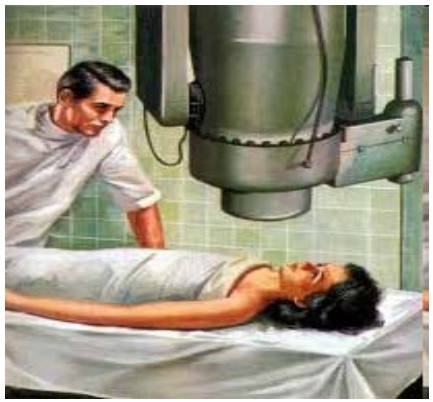
Traitement des cancers
Chirurgie, Radiothérapie, Chimiothérapie / Hormonothérapie/ Thérapie ciblées

70% des patients bénéficieront d'une radiothérapie au cours de leur maladie

Radiothérapie = 200 000 traitements / an en France

40% des patients seront guéris de leur cancer grâce à la radiothérapie

Radiothérapie externe



Bombe au Cobalt
(1950-1980)

Accélérateur de particules
Protonthérapie
1980/90 => actuellement

Production de radiation ionisantes
Désintégration des atomes radioactifs naturels ou artificiels
Electrons et surtout photons γ (gamma)

Accélération artificielle de particules: neutrons, protons, ions lourds
Surtout <u>Photons X</u> et électrons

Radiothérapie

Indications thérapeutiques

Curatives
Radiothérapie pré-opératoire: cancer du rectum

Radiothérapie adjuvante: cancer du sein, cancers ORL, glioblastome

Radiothérapie exclusive: cancer de la prostate, cancer ORL
cancer du col utérin, cancer de l'œsophage,
cancer du poumon

Palliative
Métastases osseuses, métastase cérébrales

Radiothérapie

Modalités

- En monothérapie

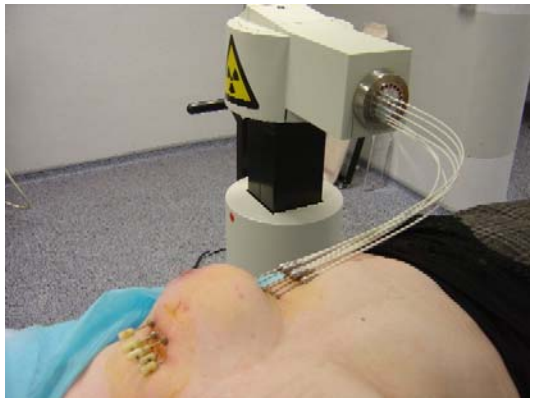
- En association

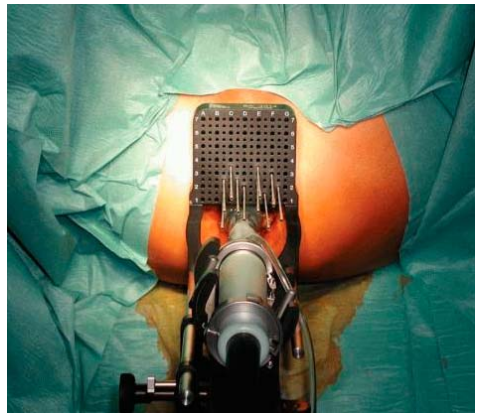
Association chimio-radiothérapie concomitante (5FU, CISPLATINE …)
Cancers ORL, du col utérin, de l'œsophage, du poumon …

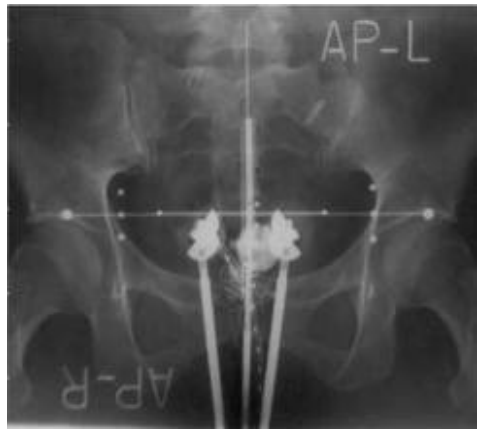
Association radiothérapie-hormonothérapie (agonistes LHRH, antiandrogènes)
Cancers de la prostate localement évolués

Association radiothérapie-thérapie ciblée (cetuximab)
Cancers ORL

Curiethérapie
Brachytherapy







Indications: Cancers du sein, col utérin, prostate, ORL, bronche, œsophage, verge, anus…

Utilisation de fils d'iridium (^{192}Ir) , de grain d'iode (^{125}I) ou de palladium (^{103}Pd)

Curiethérapie (Brachytherapy)

Indications:
Cancers du sein, col utérin, prostate, ORL, peau, bronche, œsophage, verge, anus, sarcome …

Utilisation de sources:
d'iridium (^{192}Ir) , de Césium (^{137}Cs), d'iode (^{125}I) ou de palladium (^{103}Pd)

Différente modalité: Haut débit (HDR), Bas débit (LDR), Débit Pulsé (PDR)

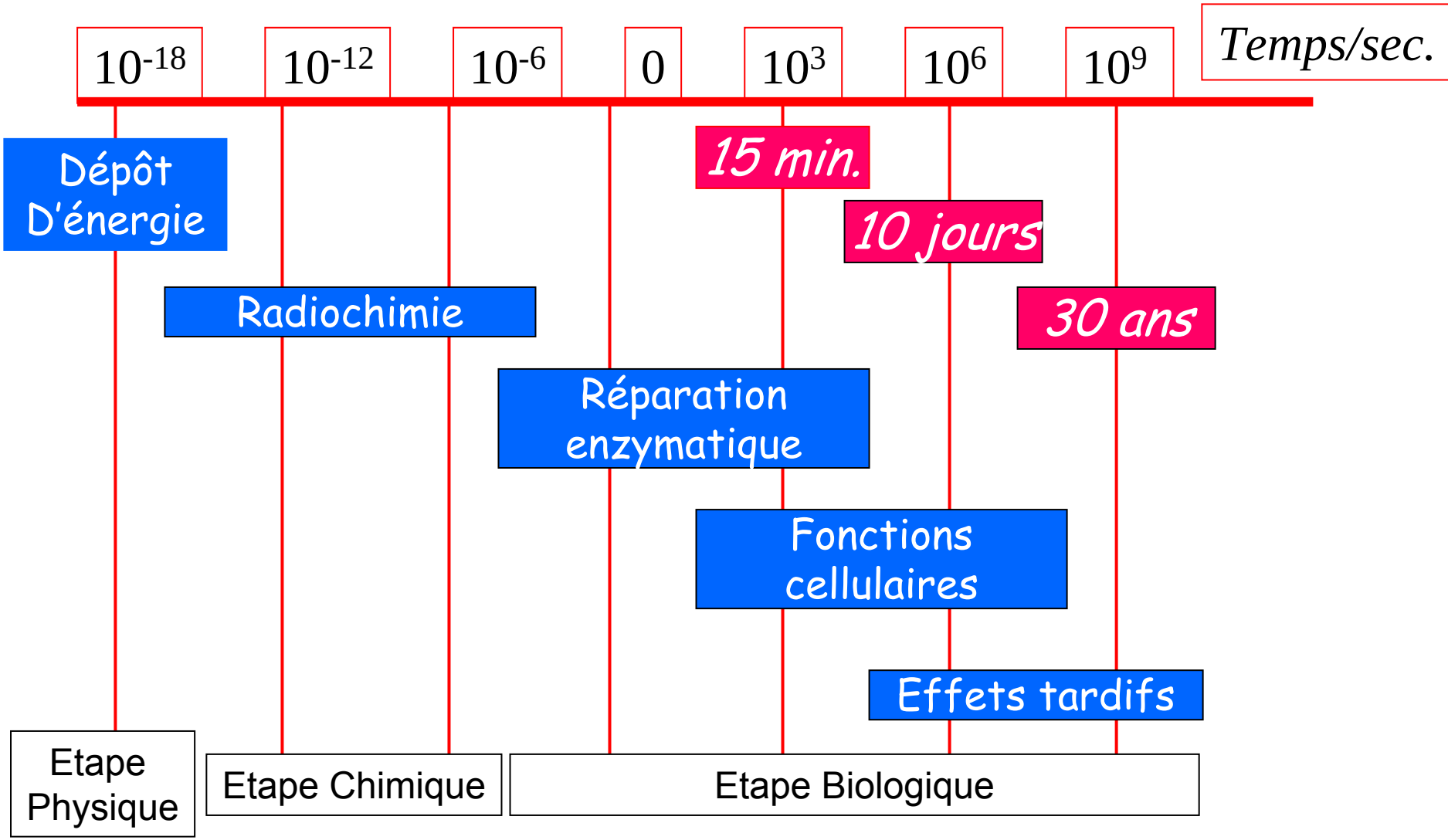
Le radium ^{226}Ra n'est plus utilisé: Problèmes de radioprotection
½ vie longue = 1600 ans, produit de désintégration = Radon

Curiethérapie (Brachytherapy)

Radionucléides	Type	Demi-vie	Énergie
Césium 137 (^{137}Cs)	Rayons γ	30,17 ans	0,662 MeV
Iridium 192 (^{192}Ir)	Rayons γ	74,0 jours	0,38 MeV (moyenne)
Iode 125 (^{125}I)	Rayons X	59,6 jours	27,4 ; 31,4 et 35,5 keV
Palladium 103 (^{103}Pd)	Rayons X	17,0 jours	21 keV (moyenne)
Cobalt 60 (^{60}Co)	Rayons γ	5,26 ans	1,17 ; 1,33 MeV

Interaction
Rayonnements ionisants / organisme

effet des rayonnements ionisant sur l'organisme en fonction du temps

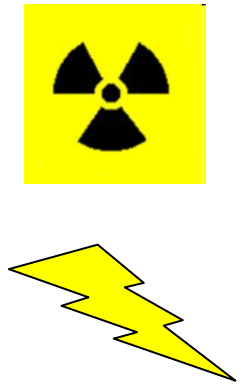


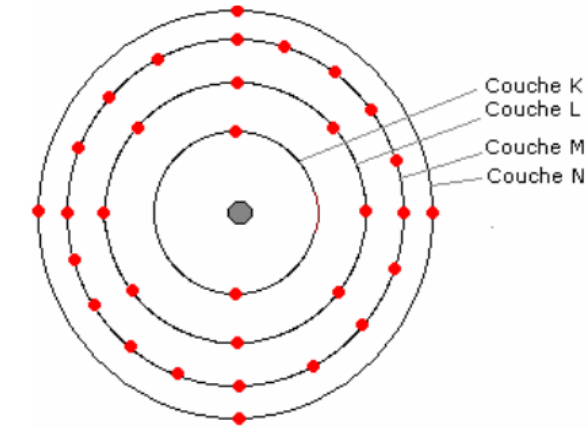
Cible cellulaire des radiations ionisantes

- Etape physique:
  Dépôt de l'énergie dans la matière
- Etape chimique:
  Création des ionisations:
  - Sur les macromolécules
  - De l'eau
- Formation de radicaux libres
- Attaque des macromolécules (ADN)

Etape physique
(1)

Effet des rayonnement sur le milieu





Les rayonnements ionisants vont créer des transferts d'énergie au sein des molécules composant l'organisme conduisant à des:

Ionisations (éjection d'un électron)

Excitations (passage d'un électron sur une couche supérieure)

(Transferts thermiques) = négligeable

Effet des rayonnement sur le milieu

Au niveau cellulaire, les rayonnements ionisants vont agir au niveau

-**De l'eau (l'organisme est constitué de 65 % d'eau)**
=> Siège le plus fréquent des lésions moléculaires
= Effet indirect

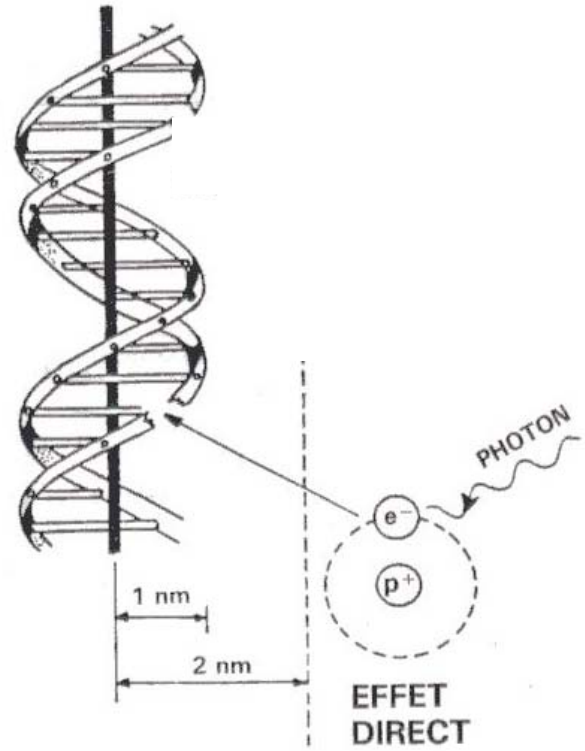
-**De l'ADN**
= Effet direct

Effet des rayonnement sur le milieu

Effet direct

Dépôt d'énergie au niveau des molécules cibles (ADN)

=> lésions au niveau de l'ADN



Etape Chimique
(2)

Etape Chimique

Effet indirect

Dépôt d'énergie au niveau des molécules d'eau

(cellule = 90% d'eau)

Radiolyse de l'eau

$h\nu + H_2O \rightarrow OH° + H°$

Les radicaux libres peuvent réagir soit

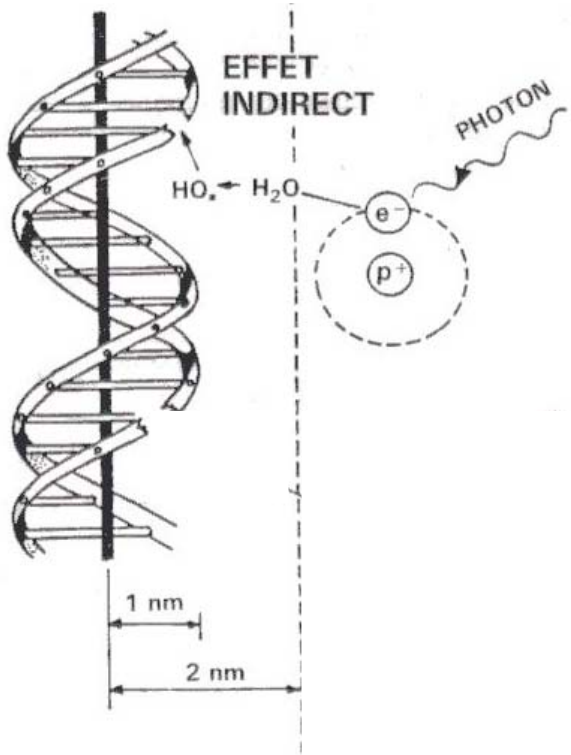
⇒ **entre eux** (H_2O_2 / H_2 / H_2O)

H_2O_2 = Eau oxygénée => toxicité cellulaire

⇒ **avec les molécules du milieu à proximité**

⇒ Ex ADN : ADN°

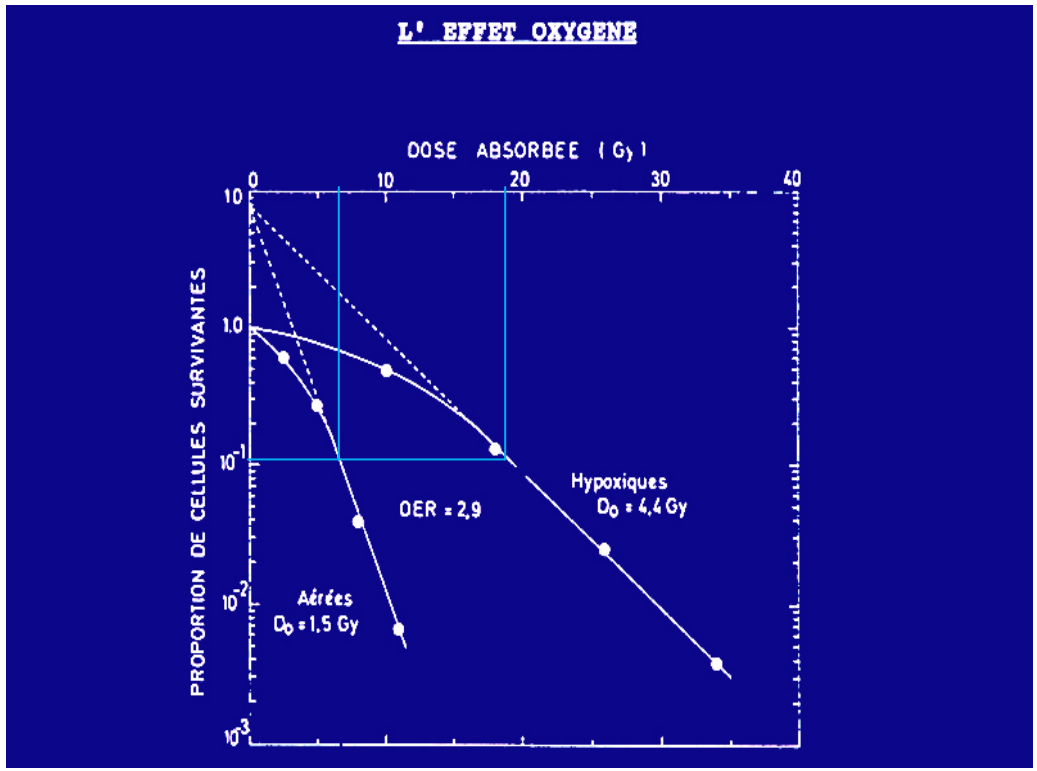
=> Lésion au niveau de l'ADN



Effet oxygène

Oxygène = radiosensibilisant
NB: tumeur hypoxique = moins radiosensible

L'oxygène augmente l'effet biologique des RI
(effet potentialisateur x 2 à 3)

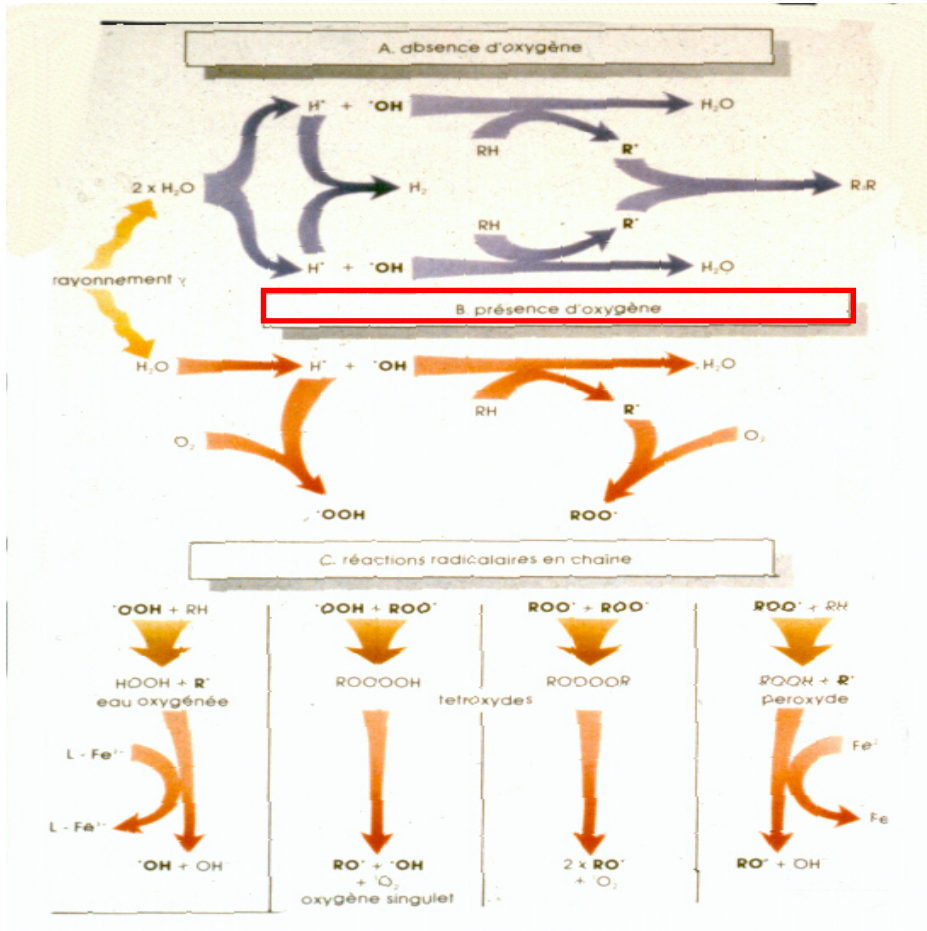


Hypoxia and radioresistance

	Tumor		Efficiency		p
	site	Pts	Hypoxia	Normoxia	
Kolstad, 1963	Cervix	20	5/7	8/13	< 0.05
Höckel, 1996	Cervix	44	43% (1)	71% (1)	0.048
Fyles, 1998	Cervix	74	34% (2)	69 % (2)	0.02
Gatenby, 1988	H&N	31	2/13 (3)	16/18 (3)	< 0.001
Nordsmark, 1996	H&N	35	33% (4)	77% (4)	0.01
Brizel, 1997	H&N	28	22% (5)	78% (5)	0.009

(1) 5-yrs DFS; (2) 2-yrs DFS; (3) Complete responses
(4) Local control at 2 yrs; (5) 1-yr DFS

Effet oxygène



Création de radicaux libres $HO_2°$
Beaucoup <u>plus stables</u> que OH° et H°

$\Rightarrow$ Formation d'eau oxygénée
$HO_2° + HO_2° \rightarrow H_2O_2 + O_2$
ou $HO_2° + H° \rightarrow H_2O_2$

$\Rightarrow$ Créations de radicaux péroxydes
(toxiques à demie vie longue, persistants après l'irradiation):
$R° + O_2 \rightarrow ROO°$

Hypoxia and Radiation response

Head and Neck carcinomas

35 pts

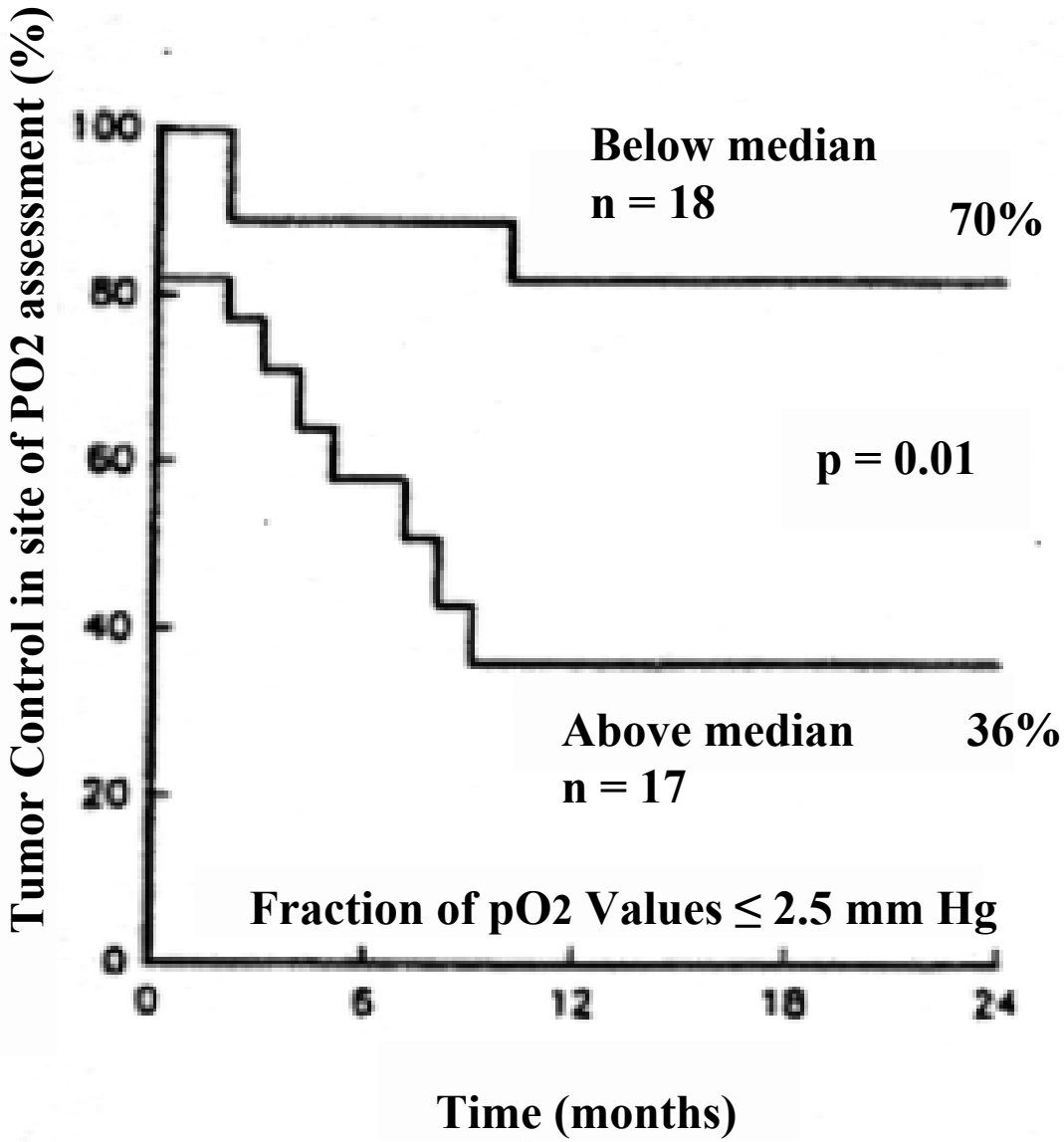
Conventional external radiotherapy

Median PO2 value: 2.5 mm Hg

Evaluation of the acturial tumor control probability
in the site of pO2 assessment at 2 years
using the Kaplan-Meier estimates.

Nordsmark, Radioth. Oncol., 1996

Effet oxygène



Nordsmark, 1996

Molécules radioprotectrices.

Molécules possédant un pouvoir radioprotecteur
Ex: Molécules ayant un radical thiol (-SH)

Etape biologique
(3)

Expression de la dose en Radiothérapie

- Quantité d'énergie absorbée par le tissu

<===> Quantité de lésions crées

<===> Nombres de cellules tuées

<===> Effet des radiations

Un Gray (1 Gy) = 1 J/Kg de matière

1 Gy = 100 rads

Réparation de l'ADN après irradiation

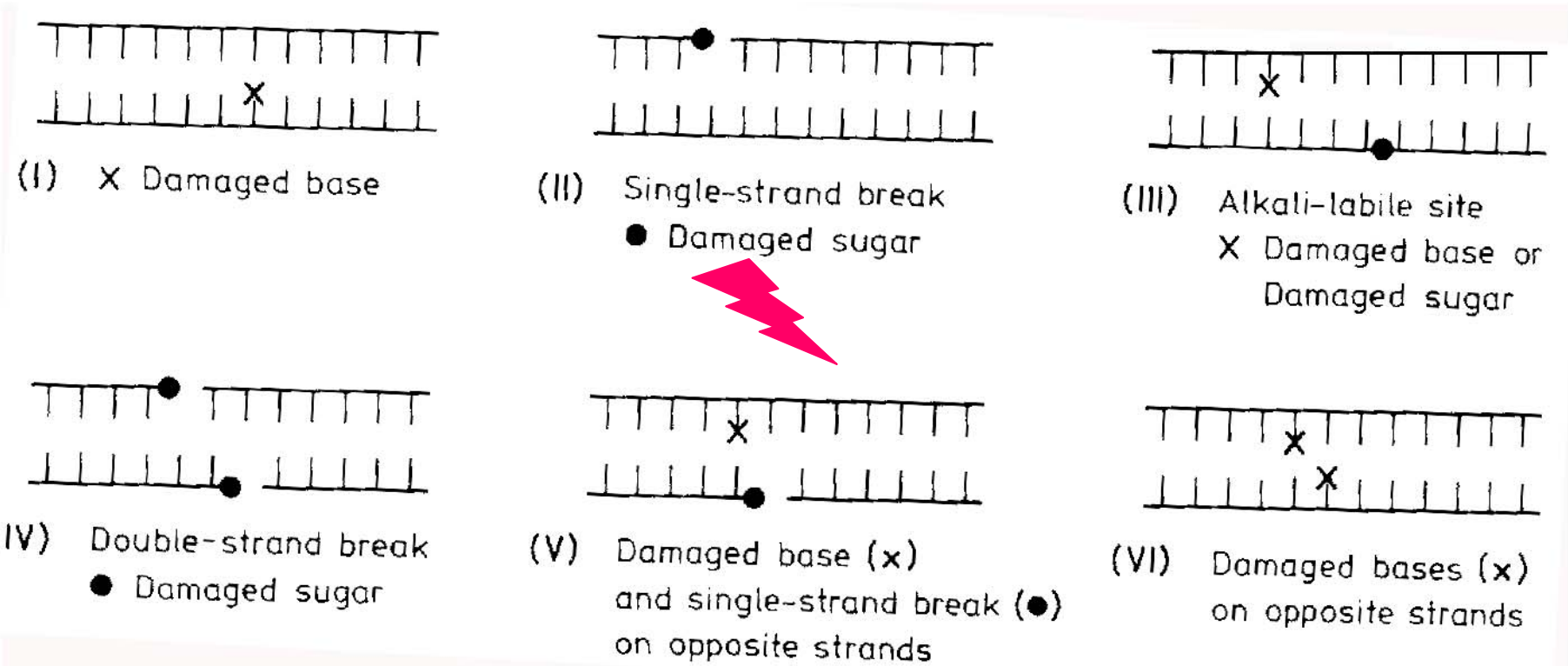
Activation de systèmes spécifiques

Pour chaque lésion:

1 ou plusieurs enzymes ou voies métaboliques

- Réparation des bases
- Réparation des nucléotides
- Réparation des cassures simple-brin
- Réparation des cassures double-brins
- …

Lésions sur l'ADN provoquées par les RI



Lésions sur l'ADN provoquées par les RI

1 Gy produit dans chaque cellule

dommages de bases = environ 2 000

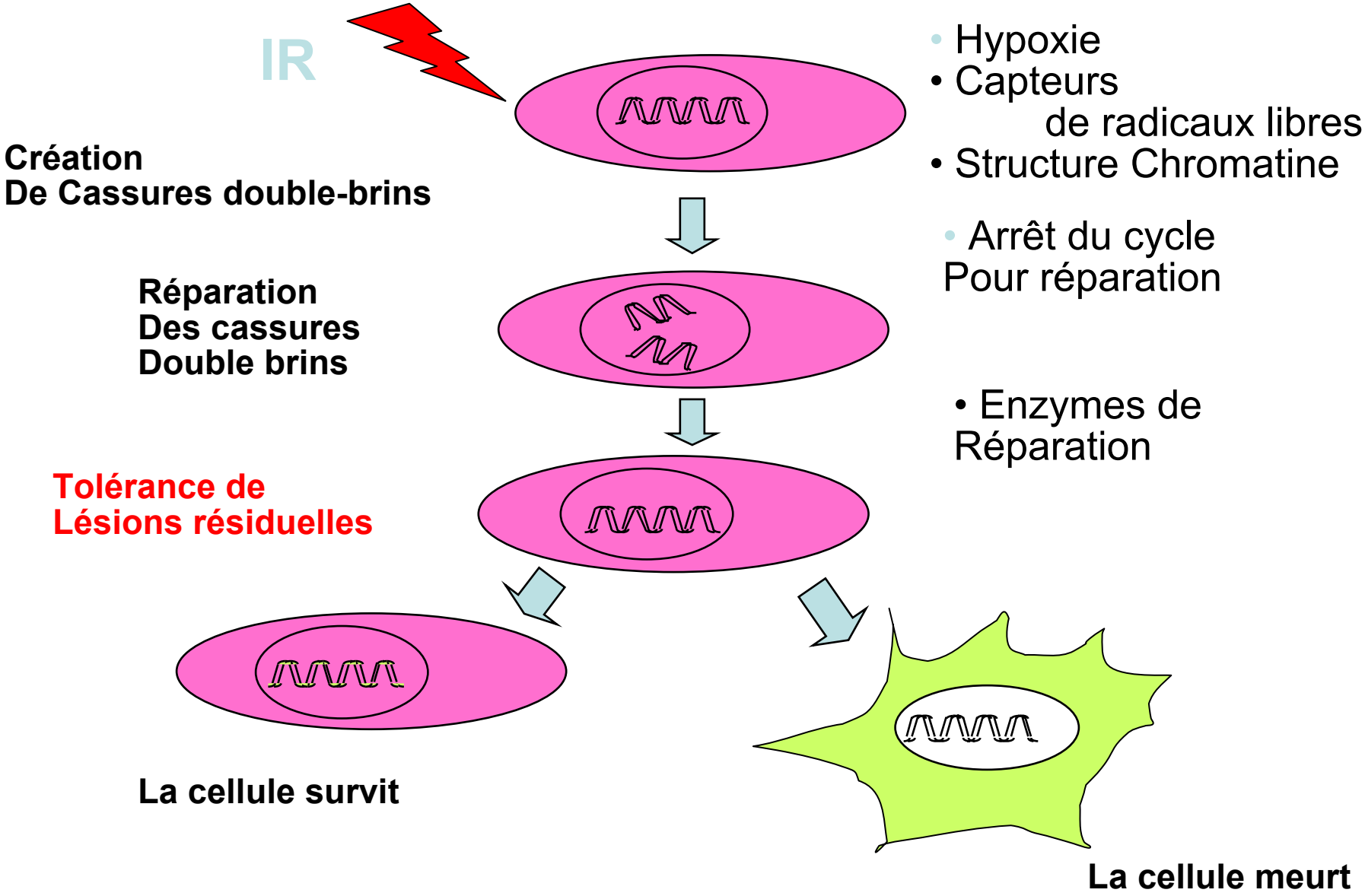
SSB = 1 000

pontages ADN-protéine = 150

DSB= 40

pontages ADN-ADN = 30

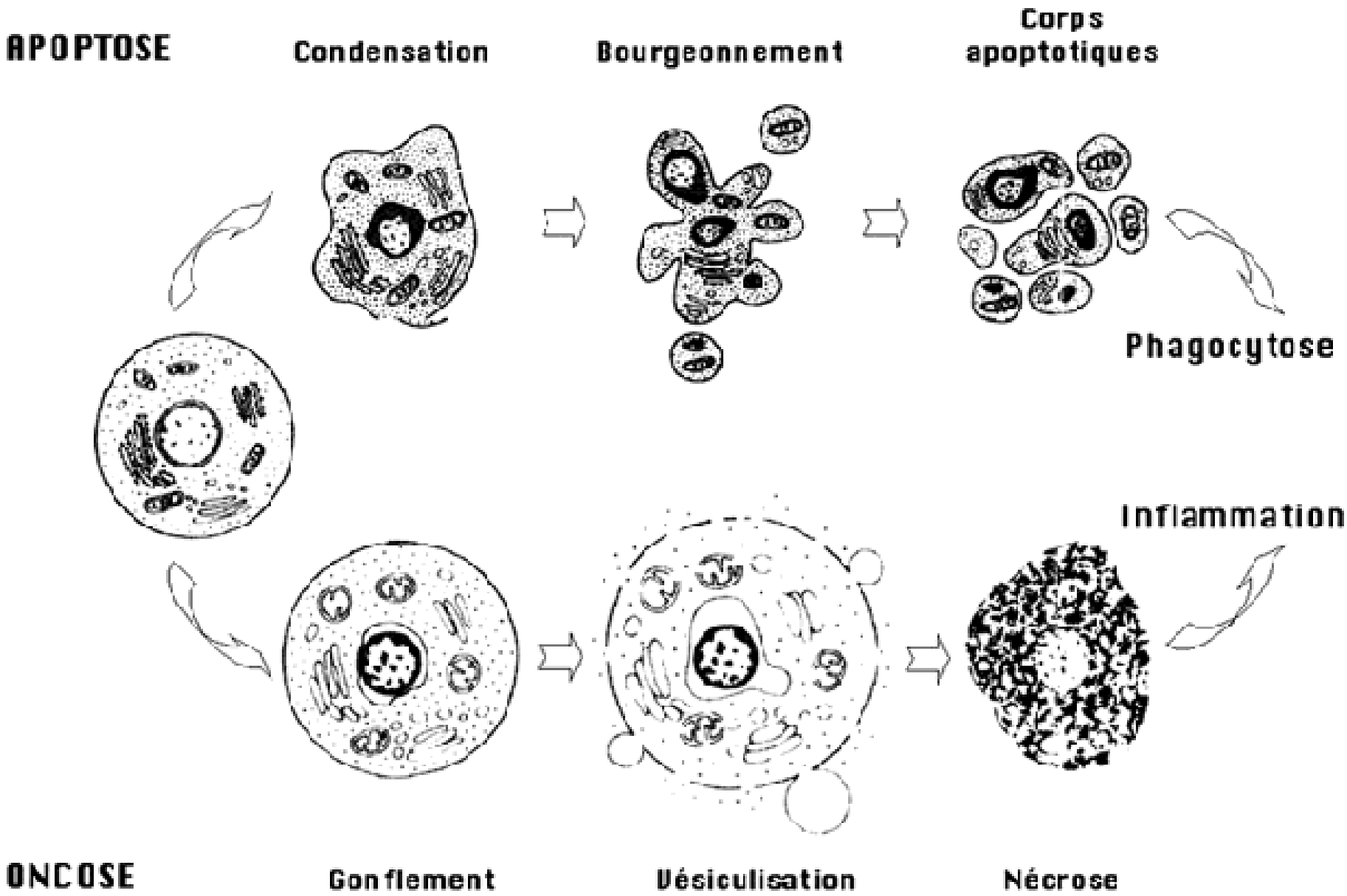
Réponse cellulaire aux radiations ionisantes



Mort cellulaire

- Nécrose (oncose):
  - o Mort après une ou plusieurs division cellulaires (mort différée)
  - o secondaires à des aberrations chromosomiques
  - o Eclatement de la cellule et inflammation

- Apoptose
  - o Mort programmée (« suicide cellulaire »)
  - o Sans inflammation


APOPTOSE
Condensation
Bourgeonnement
Corps apoptotiques
Phagocytose
Inflammation
ONCOSE
Gonflement
Vésiculisation
Nécrose

Reparation de l'ADN

ADN: molécule biologiquement active
(réplication, transcription, …)
=> Possibilité d'erreurs des processus

ADN: molécule agressée en permanence
=> son intégrité doit être maintenue

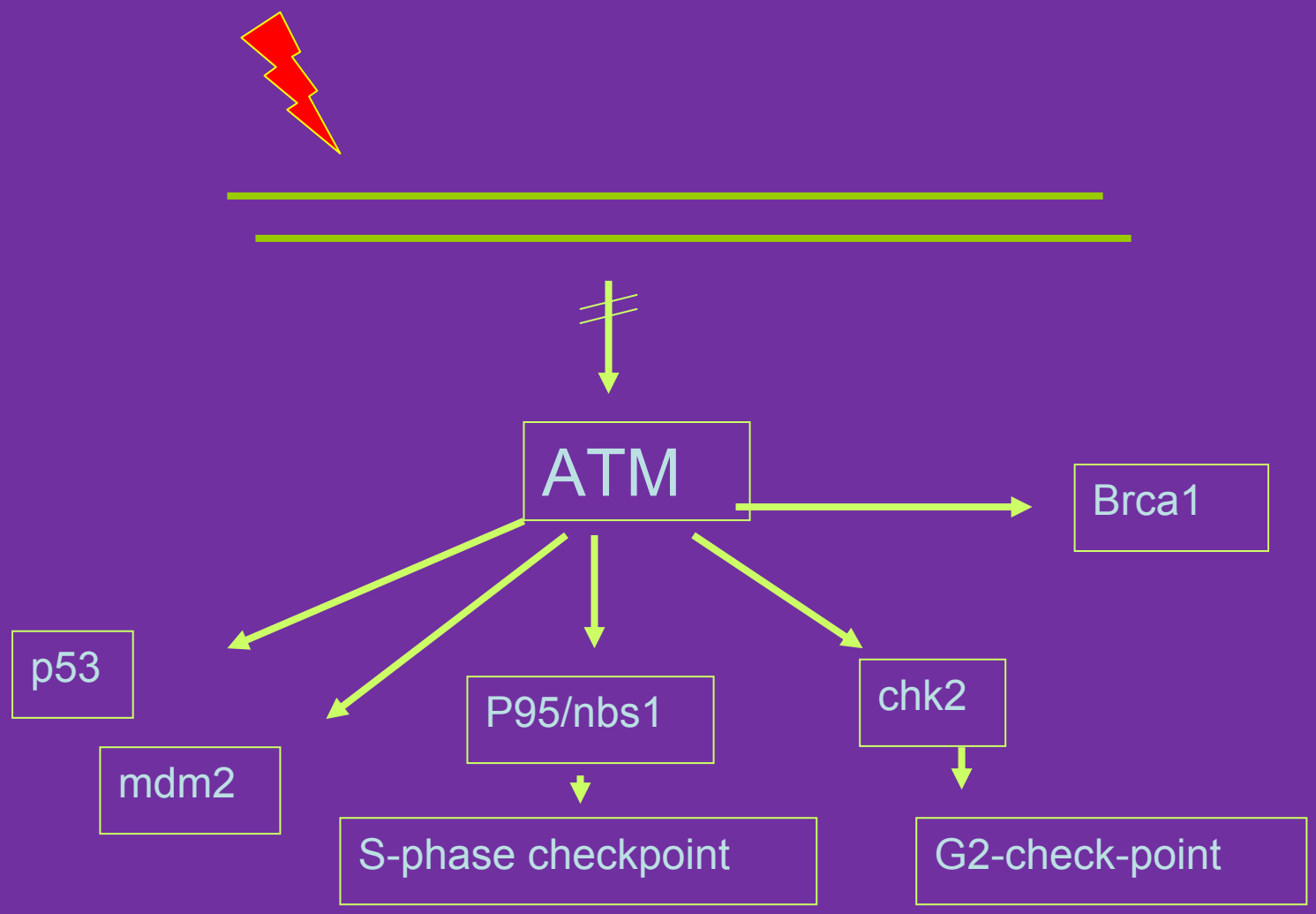
Systèmes de réparation de l'ADN

Réparation de l'ADN

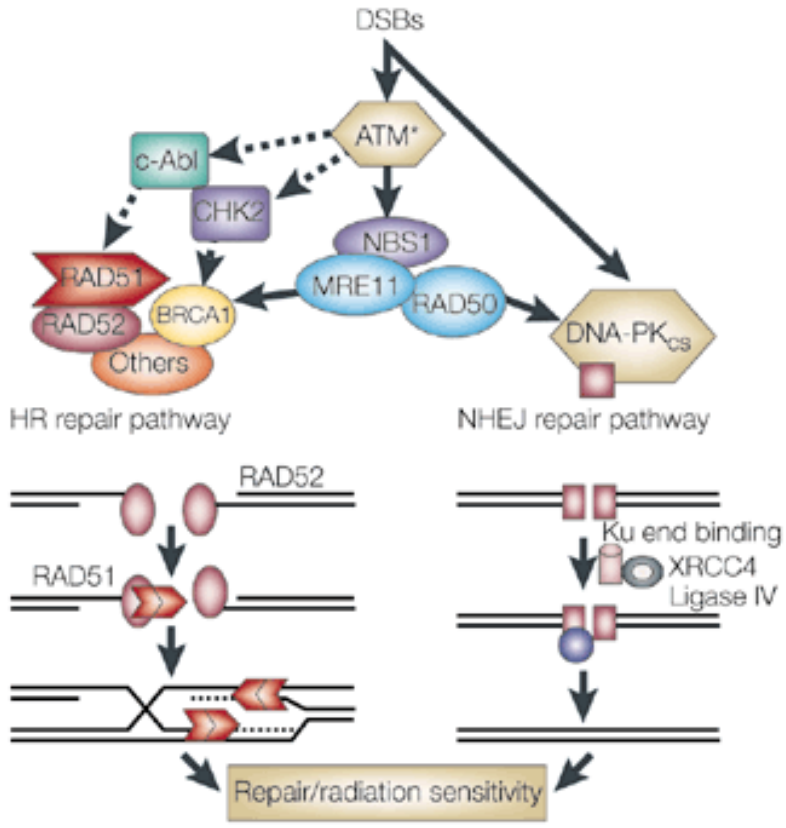
- Détection des lésions de l'ADN:
  - hRAD1, hRAD9 et hRAD7
- Transmission de l'information
  - ATM
- Arrêt du cycle cellulaire et

Activation des enzymes de réparation

Rôle de ATM
(gène de l'Ataxie-télangiectasie)

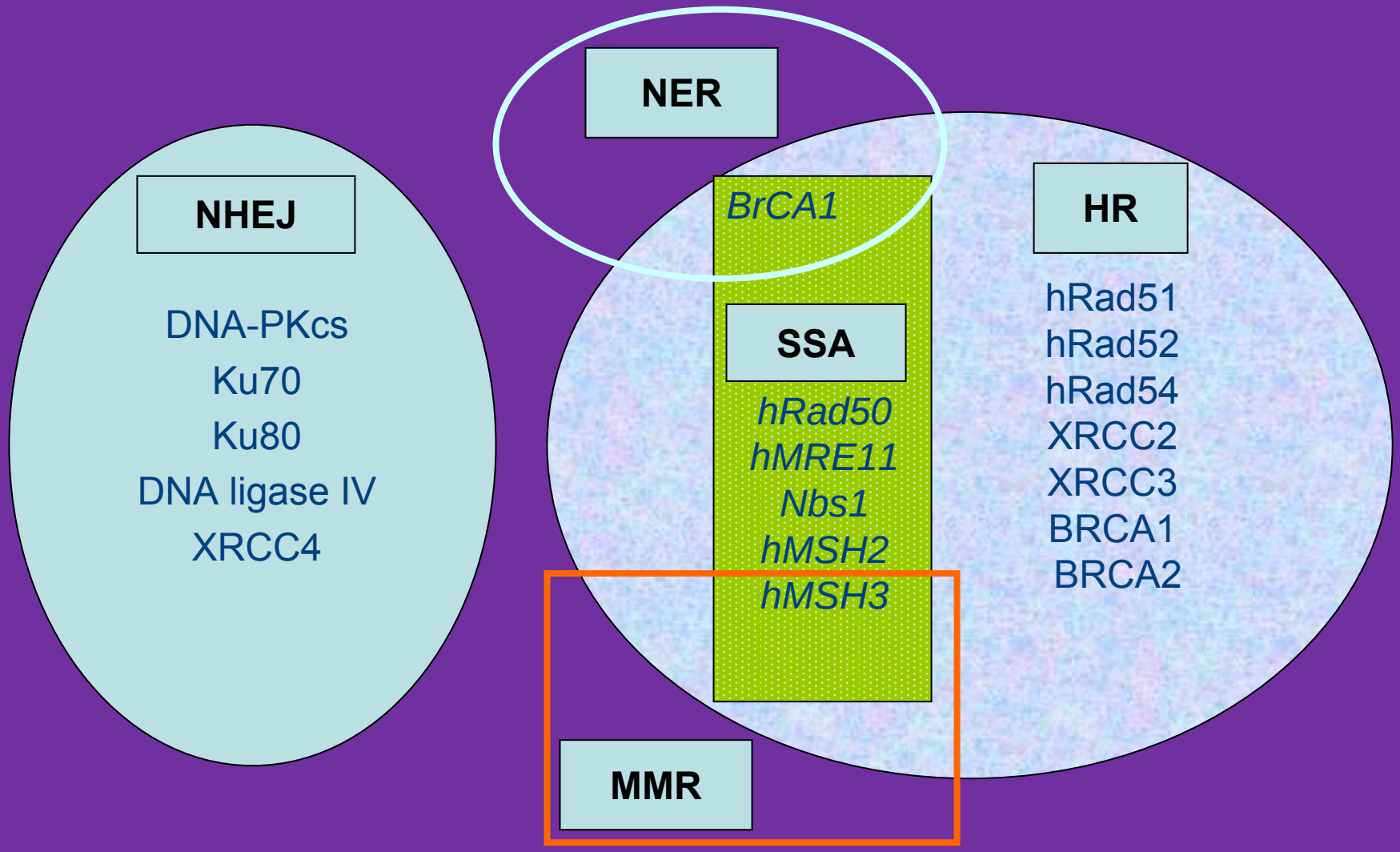


Réparation de l'ADN
Cassures double brin de l'ADN
HR et NHEJ



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Protéines impliquées dans la réparation des cassures double-brins



Association
Radiothérapie
Chimiothérapie

Associations chimio-radiothérapies

- Coopération spatiale
- Coopération temporelle
- Additivité
- Protection des tissus sains
- Supra-additivité

Mécanismes moléculaires d'interaction Radiothérapie-Chimiothérapie

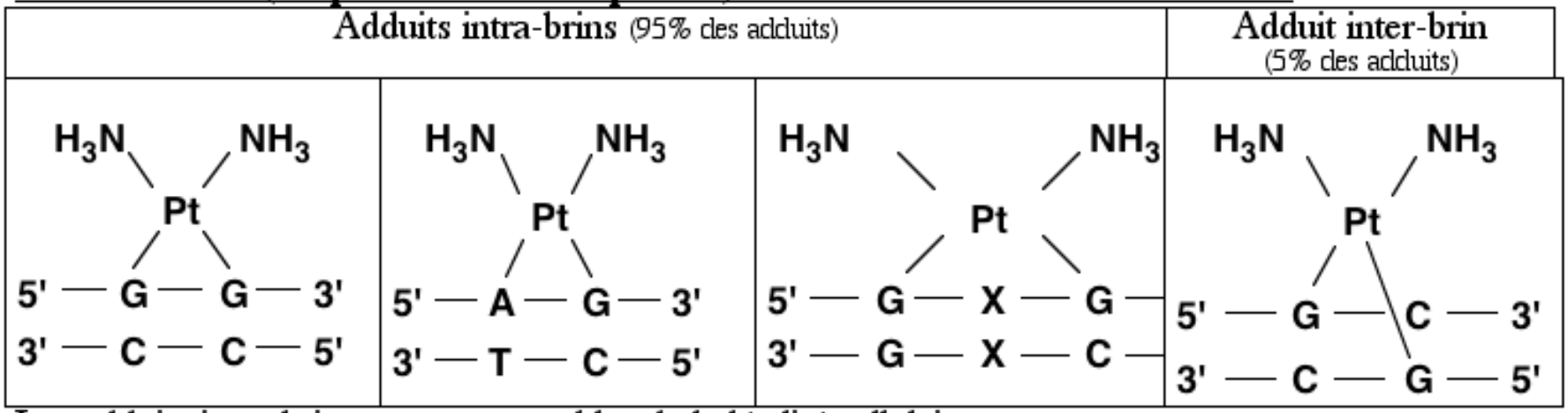
1°) Création de nouvelles lésions

2°) Transformation de lésions sub-létales en lésions létales

3°) Inhibition de la Réparation

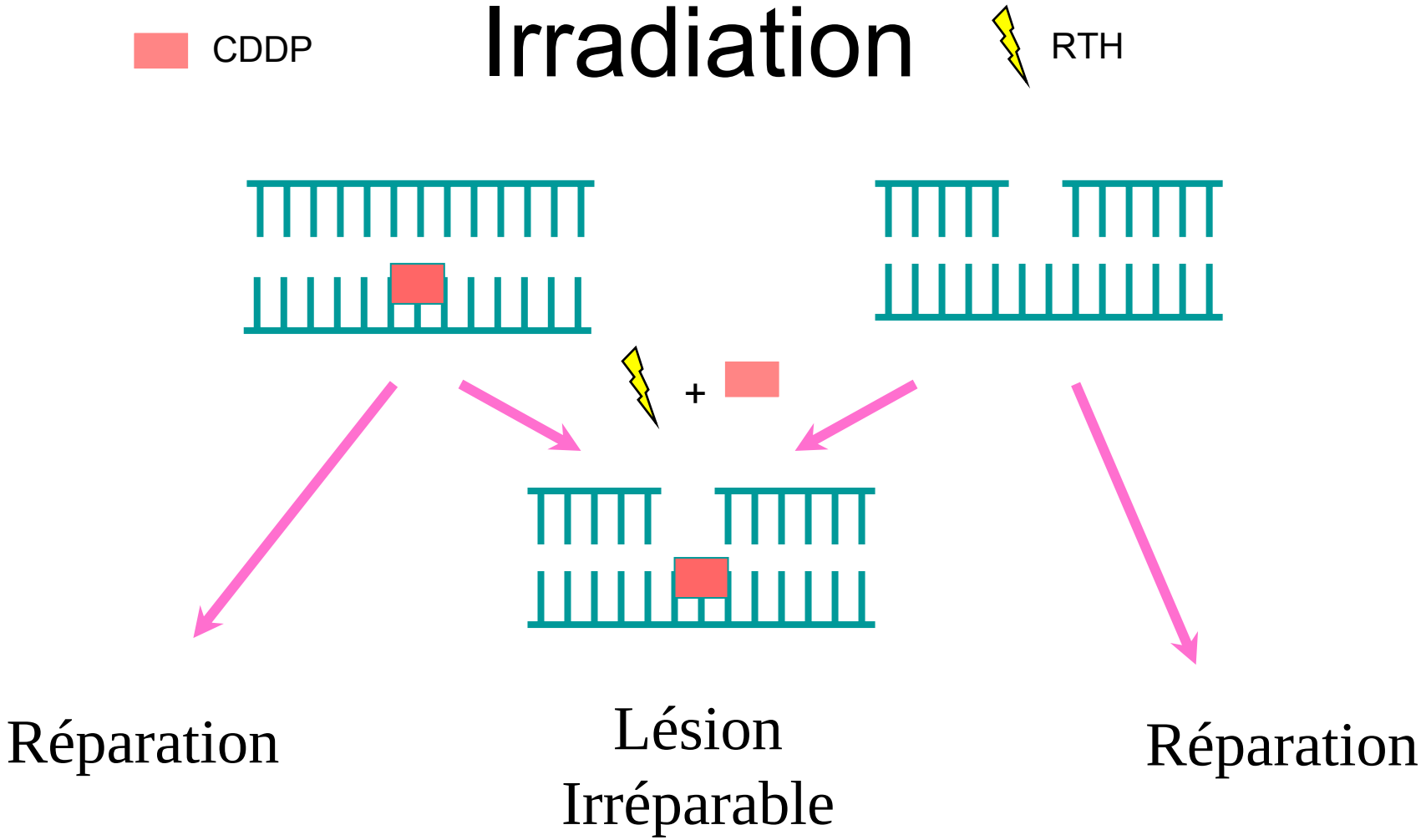
Cisplatine

Sels de Platine (Cisplatine ou Carboplatine) => Création d'adduits sur l'ADN



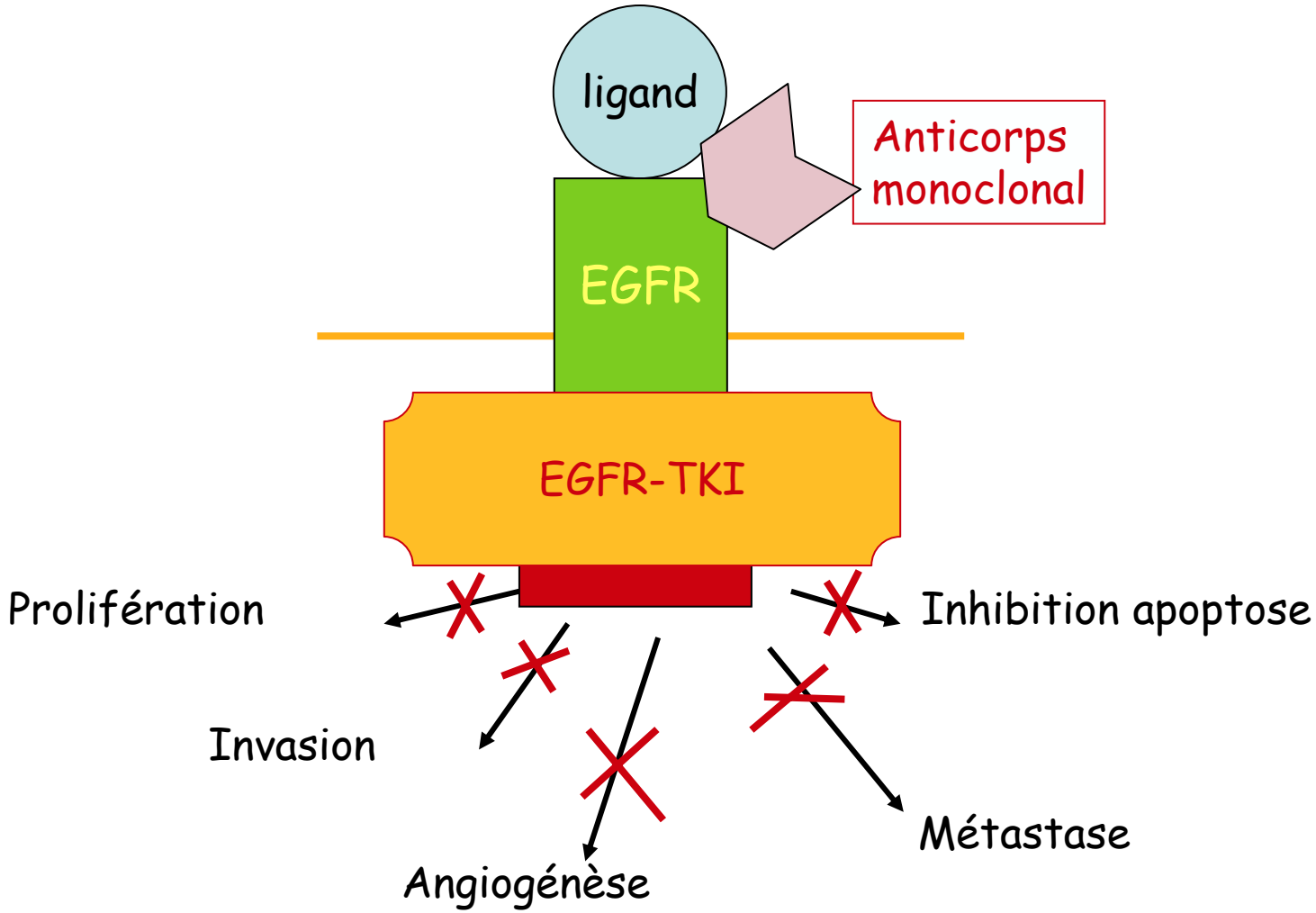
Les adduits inter-brins sont responsables de la létalité cellulaire

Interaction Cisplatine – Irradiation



Association Radiothérapie - Thérapie ciblée

Inhibition de l'EGFR = outil thérapeutique
(EGFR sur-exprimé dans la plupart des cancers humains)



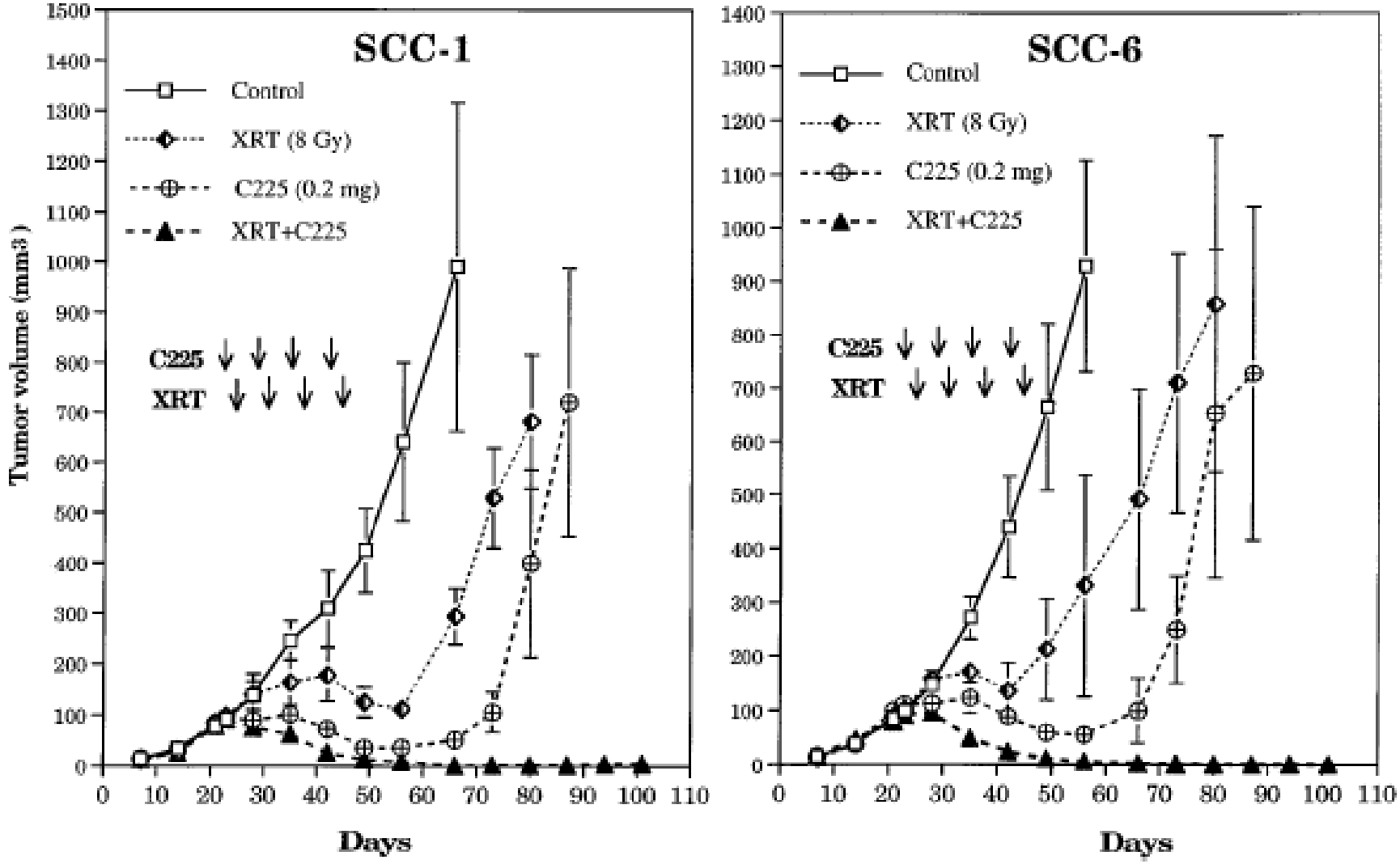


Fig. 2 Antitumor activity of C225 in combination with radiation in well-established SCC xenografts. SCC-1 (10^6) cells (*left panel*) or SCC-6 (10^6) cells (*right panel*) were injected s.c. into the flank of athymic mice as described in "Materials and Methods." After 23 days (tumor mean size of 100 mm^3), treatment was initiated by injecting 0.2 mg of C225 i.p. once a week for a total of four injections. The radiation (*XRT*)-treated group was exposed to a single 8-Gy fraction 24 h after each injection of C225. *Arrows*, specific days of C225 or XRT administration. Values represent mean tumor size (mm^3) ± SE (n = 8/group).

Huang, Clin Cancer Res, 2000

Cetuximab et Radiothérapie: Cancers ORL

- Etude randomisée de phase III
- Cancers ORL stades III-IV
  - Oropharynx, hypopharynx, larynx

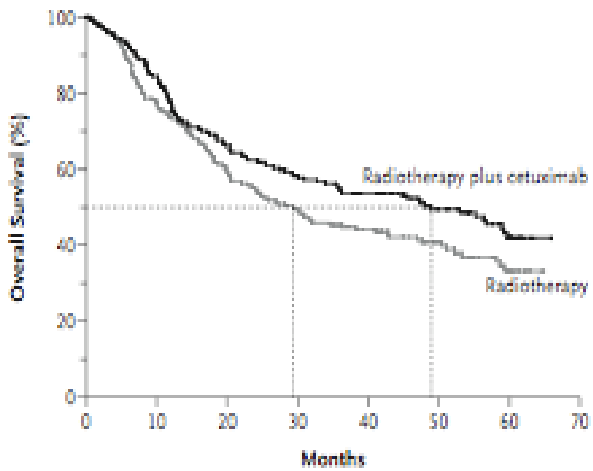
Radiothérapie exclusive

Vs

Radiothérapie + Cetuximab hebdo.

Bonner, NEJM, 2006

Cetuximab et Radiothérapie: Cancers ORL

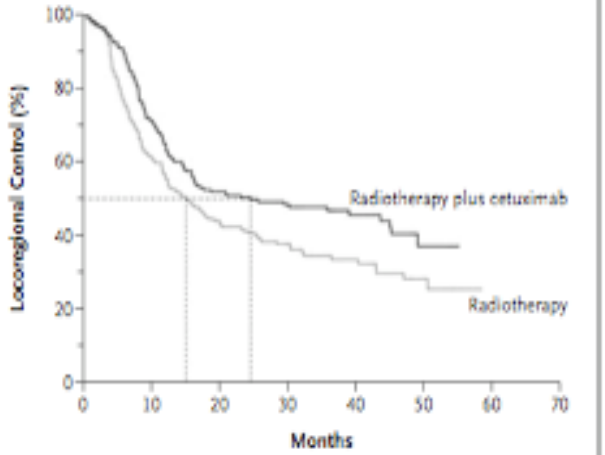


No. at Risk

Radiotherapy	213	162	122	97	73	47	22
Radiotherapy plus cetuximab	211	177	136	116	98	61	24

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival among All Patients Randomly Assigned to Radiotherapy plus Cetuximab or Radiotherapy Alone.

The hazard ratio for death in the radiotherapy-plus-cetuximab group as compared with the radiotherapy-only group was 0.74 (95 percent confidence interval, 0.57 to 0.97; P=0.03 by the log-rank test). The dotted lines indicate the median survival times.



No. at Risk

Radiotherapy	213	122	80	51	30	10
Radiotherapy plus cetuximab	211	143	101	66	35	9

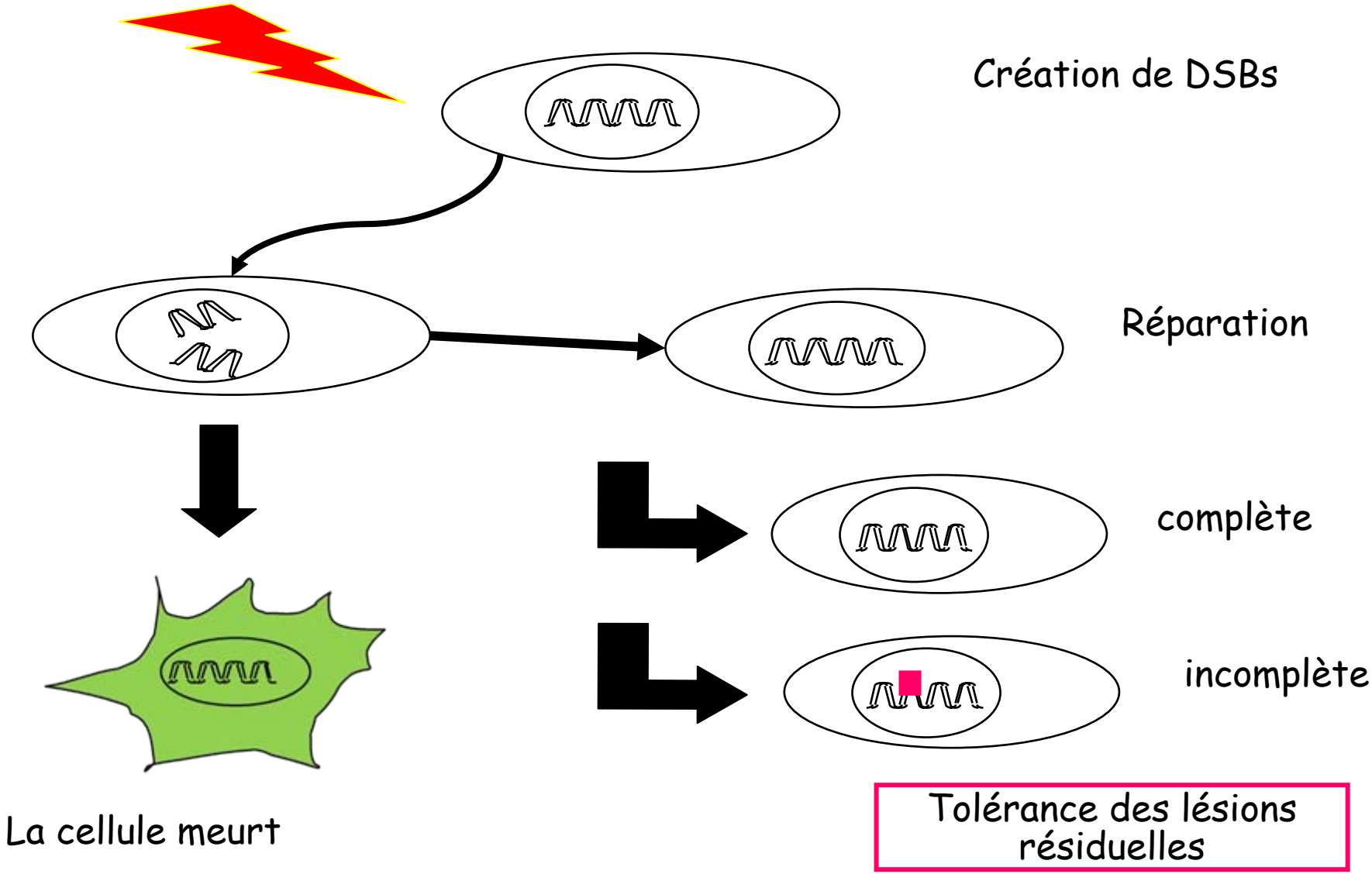
Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Locoregional Control among All Patients Randomly Assigned to Radiotherapy plus Cetuximab or Radiotherapy Alone.

The hazard ratio for locoregional progression or death in the radiotherapy-plus-cetuximab group as compared with the radiotherapy-only group was 0.68 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.89; P=0.005 by the log-rank test). The dotted lines indicate the median durations of locoregional control.

Bonner, NEJM, 2006

RISQUES A LONG TERME DE LA RADIOTHERAPIE

Réponse cellulaire aux radiations



Carcinogénèse radio-induite

1. Lésions sur l'ADN
2. Gestion par la cellule de ces lésions radiques, conduisant à
3. Création de mutations géniques ou chromosomiques spécifiques (initiation)
4. Expansion clonogénique (promotion) des cellules « initiées »
5. Accumulation de nouvelles lésions

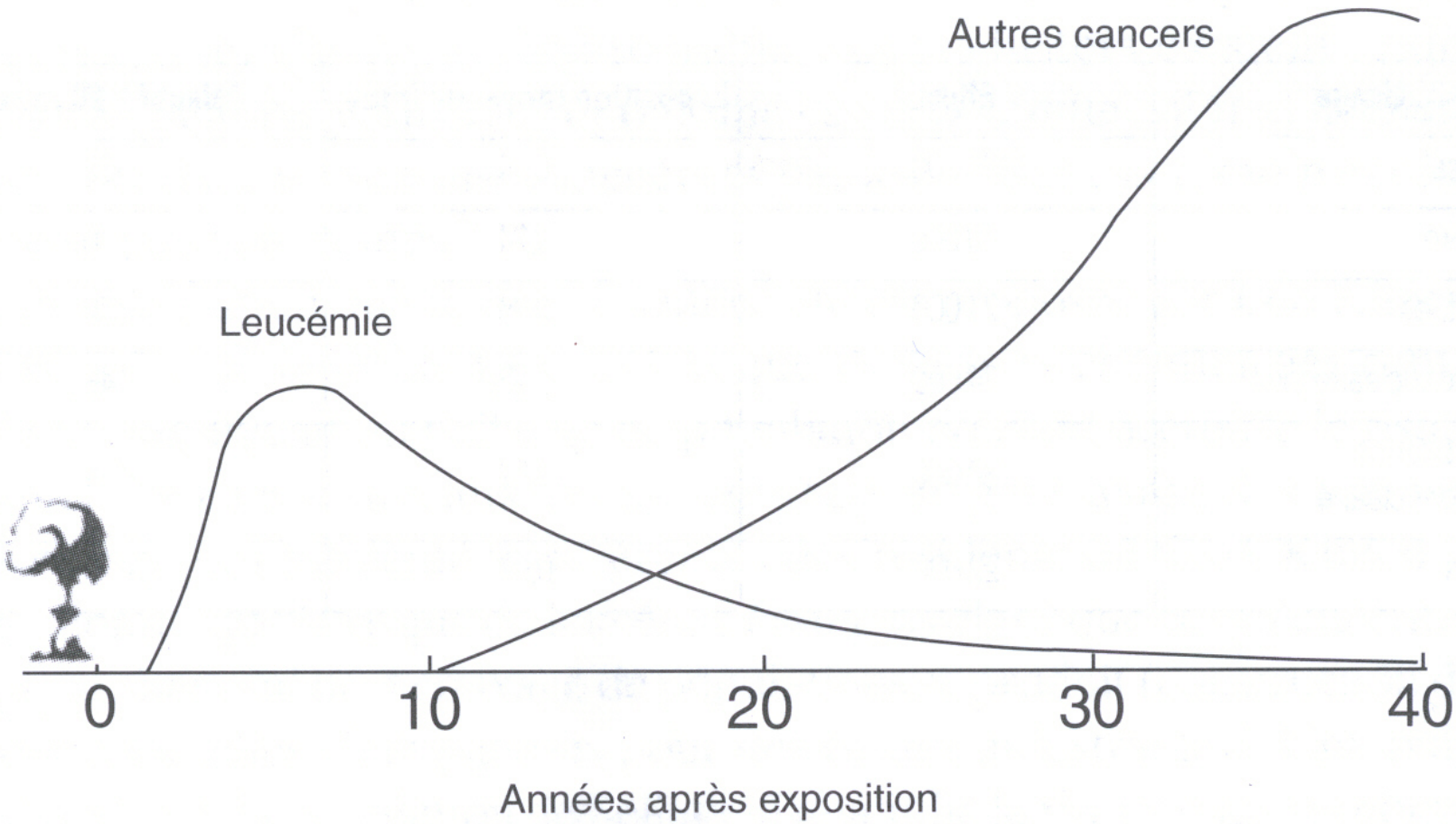
Radio-carcinogénèse: données cliniques

1. Survivants Hiroshima/Nagasaki

2. Patients irradiés pour lésions bénignes (SPA, teignes du cuir chevelu, …)

3. Patients irradiés pour lésions cancéreuses (Hodgkin, K. du sein, …)

Hiroshima / Nagazaki



De la microseconde aux décades...

Lymphome de Hodgkin

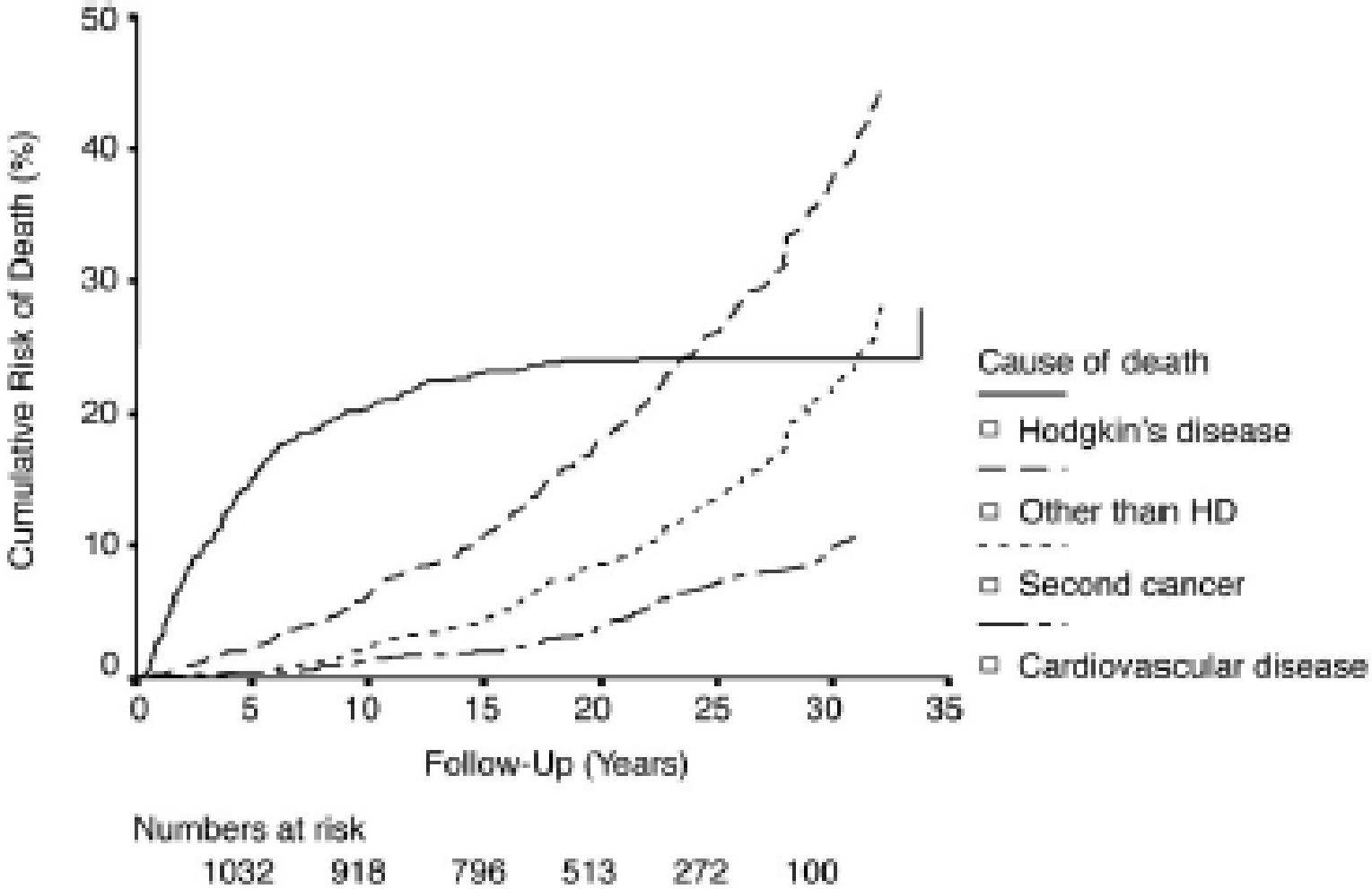


Fig 1. The actuarial risks of death from major disease categories. HD, Hodgkin's disease.

Lymphome de Hodgkin - Effets secondaires tardifs
Second Cancers

Tumor site	O/E	RR
Lung	36/3,5	10,3
Breast	25/6,1	4,1
Melanoma	9/0,8	11,6
Soft tissue	8/0,3	24,3
Bone	2/0,2	12,3
Stomach	8/1,6	4,9
Salivary glands	5/0,1	37,9
Thyroid	5/0,5	10,6
Urogenital	15/6,8	2,2
Pancreas	3/0,8	3,9
Colon	6/4,7	1,3
ACUP	3/0,9	3,4
Oral cavity	1/1,5	0,7