



**Institut
Curie**
Face au cancer
L'union d'un Hôpital
et d'un Centre
de Recherche



Dossier de presse

[Voir les images](#)

La radiothérapie

**Après un siècle d'évolution, des
nouveaux traitements « sculptés » à
la forme de la tumeur**

Conférence de presse du 6 octobre 2003

Sommaire

1903 : la naissance de la radiothérapie p 4

2003 : la radiothérapie du 21^e siècle p 7

La radiothérapie conformationnelle p 10

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité p 11

La radiothérapie asservie à la respiration p 13

La curiethérapie p 15

L'avenir de la radiothérapie p 18

Intervenants p 19

Contacts presse

Relations Presse Catherine Goupillon Tél. 01 44 32 40 63

 Céline Giustranti Tél. 01 44 32 40 64

Iconographie Cécile Charré Tél. 01 44 32 40 51

Fax 01 44 32 41 67

service.presse@curie.fr

www.curie.fr

La radiothérapie

Après un siècle d'évolution, des nouveaux traitements « sculptés » à la forme de la tumeur

La radiothérapie reste l'un des éléments les plus efficaces de la lutte contre le cancer et s'avère parfaitement intégrée dans les stratégies thérapeutiques multidisciplinaires actuelles.

Pour 70 % de patients atteints de cancer, la radiothérapie fait partie des traitements utilisés. Si ce seul traitement local peut parfois suffire, il est le plus souvent associé à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie.

Le développement de l'imagerie, de l'informatique et des équipements a contribué de façon déterminante à faire entrer la radiothérapie dans le 21^e siècle. Ces dernières années ont notamment vu l'avènement de la **radiothérapie conformationnelle 3D**, plus ciblée, préservant au maximum le corps et entraînant moins d'effets secondaires.

Et les progrès continuent : la radiothérapie conformationnelle avec **modulation d'intensité** permet désormais de proposer un traitement véritablement « sculpté » à la forme de la tumeur et depuis peu, se développe également la radiothérapie **asservie à la respiration**.

Si l'on peut désormais parler de radiothérapie du 21^e siècle, il a fallu plus d'un siècle de travail conjoint de physiciens, de biologistes et de médecins pour qu'elle voie le jour.

La radiothérapie aujourd'hui à l'Institut Curie : faits et chiffres

Le Département de Radiothérapie de l'Institut Curie, dirigé par le Professeur Jean-Marc Cosset, a en 2002 accueilli, **2 044 patients** (dont 302 en curiethérapie). Il a réalisé **45 870 séances de radiothérapie**. Le nombre de consultations médicales a été de 27 647.

En 2002, le Département a traité **1 202 patientes atteintes de cancer du sein**, 500 patients avec un cancer de l'appareil urinaire, environ 200 patients avec un cancer des ganglions lymphatiques ou du système hématopoïétique, et plus de 100 patients porteurs d'un cancer de la sphère ORL.

Aujourd'hui, le plateau technique de radiothérapie de l'Institut Curie est l'un des plus performants en Europe. Il compte 6 machines lourdes, dont 3 accélérateurs linéaires de toute nouvelle génération permettant la **radiothérapie de conformation** et la **radiothérapie avec modulation d'intensité**. Il s'y ajoute un appareil de radiothérapie superficielle (rayons X de 150 KV). En outre, dans les 3 ans à venir, 2 machines seront renouvelées, ce qui portera à 5 le nombre de machines utilisables en radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité. Le Département dispose de 2 simulateurs (dont un « simulateur-scanner ») et d'un appareil de scanographie dédié. Un **synchrocyclotron de protons** est également à la disposition de l'Institut Curie au Centre de Protonthérapie d'Orsay. Il permet de traiter des tumeurs de l'œil ou de la base du crâne situées à proximité immédiate d'organes vitaux (artère du cerveau, etc.).

1903 : La naissance de la radiothérapie

Les dernières années du 19^e siècle ont été marquées par la découverte de nouveaux phénomènes physiques qui vont révolutionner la médecine au cours du siècle suivant. En 1895, Wilhelm Conrad Röntgen projette des électrons accélérés par un champ électrique sur une cible de tungstène dans un tube à vide. Un rayonnement est émis. Wilhelm Conrad Röntgen lui donne le nom de rayons X en raison de sa nature inconnue. La radiologie est née et des services de radiologie sont installés dans les hôpitaux dès 1897.

En 1896, Henri Becquerel fait pour la première fois état d'un phénomène baptisé plus tard **radioactivité naturelle** par Marie Curie qui, en 1898, découvre avec Pierre Curie les propriétés du radium et du polonium. En 1903, ils obtiennent le Prix Nobel pour cette découverte majeure qui va révolutionner la médecine.

Rapidement, les traitements aux rayons X et au radium – la radiothérapie – connaissent leurs premiers développements. Dès 1900, les rayonnements du radium sont testés pour soigner de nombreuses maladies réfractaires aux traitements connus.

Dès le début du 20^e siècle, Marie Curie est convaincue que les rayons X et le rayonnement des corps radioactifs peuvent soigner le cancer. Mais pour le démontrer, il faut des chercheurs, un hôpital et de l'argent. Avec le Dr Claudius Regaud, elle

parvient à obtenir l'appui de l'Université de Paris, de l'Institut Pasteur et de nombreux mécènes pour créer une fondation dans ce but.

De cette initiative est né l'Institut Curie, qui peut donc être considéré comme le berceau de la radiothérapie dans le monde. Depuis lors, de nombreux progrès ont été effectués afin d'optimiser l'efficacité de la radiothérapie tout en minimisant ses effets secondaires. Une longue histoire à laquelle l'Institut Curie n'a cessé de participer...

Les premiers traitements

Les progrès de la radiothérapie ont été lents à se dessiner. Malgré la limitation de leurs moyens, les spécialistes en radiothérapie de la première partie du 20^e siècle réussissaient pourtant des prouesses. Ils parvenaient à traiter des tumeurs superficielles et même certains cancers un peu plus profonds.

Son principe

Quelle que soit la source utilisée lors de la radiothérapie, elle émet un rayonnement constitué soit de particules en mouvement (électrons, protons...) soit d'ondes (photons). En se propageant dans la matière, ce rayonnement dépose tout au long de son trajet de l'énergie. Il s'avère que ce dépôt n'est pas homogène, mais peut présenter des pics à des endroits plus ou moins profonds dans la matière.

Quand un rayonnement traverse un tissu sain ou tumoral, cette énergie endommage le matériel génétique (ADN) des cellules. Plusieurs types de lésions peuvent se produire. Les plus néfastes sont les cassures des deux brins de la double hélice d'ADN. Difficilement réparable par la cellule, ce type de lésion, lorsqu'il persiste dans la cellule, l'empêche de se diviser et entraîne la mort de la cellule. L'étude des effets des rayonnements au niveau cellulaire est la radiobiologie.

Pendant plus d'un demi-siècle, les médecins ont utilisé des tubes à rayons X, à peine plus puissants que ceux dont on se servait pour faire des radiographies, mais fondés sur le même principe. Ces appareils fournissaient des rayons X qui n'avaient qu'une faible énergie. En conséquence, il était impossible d'obtenir des doses efficaces à une profondeur supérieure à quelques millimètres sous la peau. De ce fait, seuls les dermatologues les utilisèrent de façon intensive. Le premier **cancer de la peau** fut guéri en 1899 par Thor Stenbeck à Stockholm. De plus, les contours des faisceaux étaient flous, ce qui entraînait une irradiation parasite des tissus sains environnant la tumeur.

Le radium 226 et le radon 222, découverts par Pierre et Marie Curie, offraient des possibilités beaucoup plus intéressantes. Ils émettaient tous deux des rayons gamma d'une énergie beaucoup plus grande, et leur pouvoir pénétrant était suffisant pour atteindre des tumeurs profondes.

Cependant, ces radioéléments présentaient quelques inconvénients majeurs qui retardèrent pendant longtemps leur utilisation médicale. Le radium était difficile à isoler et il était si rare qu'en 1923, l'Institut du Radium n'en disposait en tout est pour tout que de 3,5 grammes.

Par ailleurs, le radium 226 dont la période est très longue se présente sous forme de poudre et le radon 222, qui a une période de 3,8 jours, est un gaz. Il fallait donc les conditionner. La solution fut de mettre le radium dans des aiguilles en platine de quelques millimètres de diamètre et de plusieurs centimètres de long, et le radon dans de petits tubes de verre.

Ces aiguilles étaient ensuite implantées directement dans ou autour de la tumeur à traiter, dans des conditions topographiques précises, de façon à obtenir dans cette tumeur une dose suffisante pour la détruire, et au niveau des tissus sains, une dose aussi faible que possible. C'est la curiethérapie.

De nombreux cancers ont été traités ainsi (langue, utérus, sein...), beaucoup avec succès mais au prix de difficultés considérables, aussi bien en termes de manipulation que de dosimétrie.

Les choses ont changé, en 1934, avec la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie, et la possibilité de fabriquer des radioéléments artificiels grâce aux piles atomiques. L'emploi du radium est alors progressivement abandonné au profit de radioéléments artificiels, mieux adaptés à chaque usage et moins chers.

Temps et radioactivité

Les éléments radioactifs sont caractérisés par leur période, c'est-à-dire le temps au bout duquel l'activité initiale de la source est divisée par deux, puis par quatre au bout de deux périodes, puis par huit au bout de trois périodes...

Chaque radioélément possède sa propre période exprimée en seconde, minute, heure ou année.

Quelques exemples :

- Radon 222 : 3,8 jours
- Cobalt 60 : 5,3 ans
- Césium 137 : 33 ans
- Radium 226 : 1 620 ans

De la révolution du Cobalt...

Dès la fin de la Deuxième guerre mondiale, on a pu fabriquer des sources de Cobalt 60 ou de Césium 137 très puissantes. Mais c'est en 1955, avec l'arrivée des appareils de télécobalthérapie, qu'on assiste à une réelle révolution. Les sources de Cobalt 60 produisent des radiations de haute énergie plus performantes et plus pénétrantes. La définition du faisceau qu'elles dessinent est plus précise. Avec les « bombes à Cobalt », le maximum de dose n'est plus délivré à la surface mais 5 mm en dessous : la pénétration est bien meilleure et les bordures de champ sont mieux définies. L'irradiation au niveau des tissus sains est limitée. En revanche, les appareils de télécobalthérapie ont pour inconvénient la décroissance radioactive naturelle du Cobalt 60. Il faut donc changer la source tous les quatre ans.

... aux accélérateurs de particules

A la fin des années 60, une nouvelle étape est franchie avec l'apparition des accélérateurs linéaires de particules (électrons, protons, etc.). Ces générateurs de haute énergie sont plus performants que les « bombes au Cobalt ». Les faisceaux de rayonnement obtenus sont extrêmement fins, ce qui permet de les orienter avec une grande précision.

Les plus courants sont les accélérateurs d'électrons. Utilisés directement, les électrons produits traitent les premiers centimètres et s'arrêtent net en fonction de leur énergie. On peut choisir très précisément cette limite. Les accélérateurs d'électrons permettent également une irradiation plus en profondeur. Les électrons sont alors transformés en rayons X, dont l'énergie est déposée plus profondément. En combinant les faisceaux provenant de plusieurs directions, la dose peut se concentrer à des profondeurs de 10 à 15 cm tout en épargnant les tissus les plus superficiels. Les contours de ces faisceaux sont définis avec une plus grande précision et permettent de respecter les organes sains qui entourent la tumeur.

2003 : La radiothérapie du 21^e siècle

Aujourd'hui, la radiothérapie est souvent associée à la chirurgie ou à la chimiothérapie de façon à obtenir des résultats optimaux. Elle peut être effectuée avant la chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur, ou après pour éliminer les cellules tumorales résiduelles et ainsi réduire les risques de récurrence. Elle peut être administrée en externe ou en interne.

Les radiothérapeutes disposent de nombreuses techniques parmi lesquelles ils doivent « choisir » la mieux adaptée à chaque tumeur. L'accélérateur linéaire est en général préféré à tous les autres en cas de cancer profond ; les appareils de télécobalthérapie restent utilisés dans certains cas pour le traitement des cancers du sein et dans des localisations de la sphère ORL, mais ils sont rapidement remplacés par de petits accélérateurs, plus adaptables et performants.

Bien que le but de la radiothérapie soit de détruire les cellules cancéreuses, il peut arriver que des cellules saines soient touchées. Les effets secondaires observés au cours d'une radiothérapie sont principalement dus à l'irradiation des cellules saines (voir encadré).

L'un des enjeux majeurs est de limiter ce cas de figure. Il s'agit de mieux définir la zone tumorale, de mieux cibler l'irradiation au niveau de cette région et de choisir la dose la plus adaptée. **A cette fin, la radiothérapie externe bénéficie des progrès constants de l'imagerie médicale, des équipements et de l'informatique.** La radiothérapie moderne suppose ainsi un environnement technique important.

Berceau des découvertes en ce domaine, l'Institut Curie a su conserver son rôle de pionnier et dispose d'un plateau technique très performant.

Les effets secondaires

Les effets secondaires survenant en cours du traitement résultent principalement de l'irradiation des tissus sains. Ils dépendent de la sensibilité individuelle des patients et de la zone irradiée. Ils apparaissent de manière retardée, en général à partir de la 3^e ou 4^e semaine de traitement, et peuvent persister jusqu'à un mois après l'arrêt de ce dernier.

Les plus courants sont les **réactions cutanées** similaires à un coup de soleil, la **fatigue**, des **nausées**. D'autres effets spécifiques de la partie du corps irradié peuvent survenir : des **vomissements** et un **manque d'appétit** en cas d'irradiation abdominale, perte des cheveux en cas d'irradiation au niveau cérébral, bouche sèche pour les cancers de la gorge et de la langue... **Tous ces effets sont passagers et disparaîtront progressivement.**

A plus long terme (plusieurs années), des effets de type fibrose des tissus, des télangiectasies (taches violacées) peuvent apparaître. Plus exceptionnellement, un cancer secondaire peut se développer.

La zone tumorale mieux définie grâce aux progrès de l'imagerie

Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique ont permis d'améliorer le traitement des tumeurs. Le scanner, tout particulièrement, joue un rôle clé dans le diagnostic tumoral. Il est devenu un examen indispensable du bilan pré-thérapeutique. Il permet de déterminer avec précision le volume, l'extension et les rapports avec le tissu sain.

Sur chacune des coupes du scanner, le radiothérapeute dessine les contours de la tumeur et des organes sains. A l'heure actuelle, cette étape cruciale reste largement manuelle en raison des limites des programmes de reconnaissance automatique. Les radiothérapeutes établissent ainsi le volume en 3 dimensions de la tumeur et des organes avoisinants. A partir de cette reconstitution, véritable « malade virtuel », ils déterminent pour chaque patient le volume d'irradiation au millimètre près, en recherchant le meilleur compromis entre l'efficacité et la toxicité potentielle. Des marges sont ensuite ajoutées à ce volume afin de tenir compte :

- des cellules cancéreuses qui ne seraient pas visibles sur le cliché ;
- des mouvements de la zone tumorale dus à la respiration ;
- d'un éventuel positionnement différent du patient au cours des séances successives.

Les radiothérapeutes sont ainsi contraints d'accroître le volume d'irradiation et d'exposer une proportion plus importante de tissus sains.

Des accélérateurs très sophistiqués pour mieux cibler l'irradiation

Les appareils de radiothérapie ont connu de nombreuses évolutions. Ils utilisent désormais plusieurs – souvent 4 à 6 – faisceaux d'irradiation distincts. L'appareil tourne autour des patients, s'arrêtant dans les positions (angulations) pré-établies pour délivrer à chaque fois une partie de l'irradiation. L'action cumulée de ces faisceaux produit une dose homogène dans un volume de forme complexe. L'utilisation en parallèle de plusieurs faisceaux permet d'accroître l'efficacité de la radiothérapie au niveau de la tumeur, tout en restreignant les effets dans les tissus sains. Pris isolément, les faisceaux n'ont pas une énergie suffisante pour endommager les tissus ; c'est leur action cumulée qui permet la destruction des cellules. Il s'agit donc de déterminer l'énergie et l'orientation des faisceaux pour que leur action concordante soit localisée au niveau la tumeur. A ce stade, l'ordinateur facilite souvent la tâche du médecin car il permet de préciser rapidement certains paramètres.

Sur les accélérateurs linéaires modernes, chacun des faisceaux est délimité par un collimateur dit « multilames », sorte de fenêtre qui permet de délivrer l'irradiation pendant un temps variable. Ils sont composés de 80 à 120 lames, chacune mise en mouvement par un micro-moteur, lui-même géré par un ordinateur. La qualité de la mise en place est vérifiée par des films radiographiques de haute sensibilité ainsi que par un système « d'imagerie de faisceaux ». En libérant le radiothérapeute des contraintes liées aux lourds caches de plomb, ces collimateurs ont permis le développement de cette radiothérapie réellement « conformationnelle » (voir p.9).

Une dosimétrie de plus en plus précise

Dans le succès de la radiothérapie, la précision avec laquelle la dose de rayonnement est délivrée à la tumeur est un facteur déterminant de réussite (voir encadré ci-dessous) : une dose inférieure à 5-10 % à la dose optimale peut se traduire par une élimination incomplète des cellules tumorales, et donc à une récurrence. Inversement, une dose de 5-10 % trop importante

peut entraîner des complications. La dose doit en outre être parfaitement homogène à l'intérieur d'un même faisceau : les variations ne doivent pas excéder 3 %.

Le radiothérapeute choisit la dose totale à délivrer, le fractionnement (nombre de séances) et l'étalement (durée totale du traitement). Plusieurs facteurs entrent en jeu dans ce choix. La dose dépend de l'âge du patient, de son état de santé, de la localisation de la tumeur et de sa nature. Toutes les tumeurs ne répondent pas aux radiations de la même façon ; elles sont plus ou moins radiosensibles. La dose moyenne administrée par séance est généralement comprise entre 1,8 Gy et 2,5 Gy. Le fait de fractionner la dose d'irradiation en plusieurs séances hebdomadaires et de les étaler sur plusieurs semaines – en général sur 6 à 8 semaines – permet aux tissus sains de se restaurer.

Le calcul de la distribution de la dose en 3D au sein de la tumeur et de l'organisme nécessite des programmes informatiques sophistiqués. Cette étape reste un processus long et astreignant.

Une question de dose

La dose représente la **quantité d'énergie déposée par un rayonnement dans un volume de tissu donné**. Elle est exprimée en Gray (Gy). Mortels dans certains cas, les rayonnements sauvent la vie dans d'autres circonstances. La différence réside dans la dose totale reçue, dans le volume irradié ainsi que dans le fractionnement et l'étalement de l'irradiation.

Simuler la séance pour la préparer

Pour procéder à une séance d'irradiation avec le maximum de sécurité, **une simulation est la plupart du temps effectuée au préalable**. Cette préparation est réalisée au simulateur, un appareil à rayons X qui permet de reproduire les conditions physiques de l'appareil de traitement et d'obtenir des images radiographiques ou scanographiques. Elle permet de définir au mieux la position du patient par rapport aux appareils, une position « figée » qui doit pouvoir être parfaitement reproduite d'une séance à l'autre. Des repères sont dessinés à même la peau du patient, et des plaques thermoformées peuvent être moulées sur la face, le tronc ou les membres, assurant ainsi une position identique. A chacune des séances suivantes, les mêmes gestes seront répétés. De ces adaptations, très personnalisées, de la dose, du volume irradié et du débit de dose dépendent la réussite du traitement.

La génotoxicologie, une discipline historique à l'Institut Curie au cœur de l'actualité

Parallèlement au développement de la radiothérapie, l'Institut Curie a su poursuivre et développer les travaux de recherche initiés par le Dr Claudius Regaud sur l'étude des effets biologiques des rayonnements. Récemment, un **programme entièrement consacré à l'instabilité génétique et la radiorésistance des tumeurs** a vu le jour à l'Institut Curie. En association avec des équipes du CEA et du Muséum National d'Histoire Naturelle, il vise à mieux comprendre les différences de sensibilité aux rayonnements observées dans la population.

La réponse et les conséquences à plus ou moins long terme d'une radiothérapie varient d'un individu à l'autre. Afin d'optimiser encore les résultats de la radiothérapie, il serait important de pouvoir tenir compte de ces paramètres dans le choix du traitement.

Une partie de ce programme est consacrée à l'étude de la réparation du matériel génétique après son endommagement par les radiations, ainsi qu'à la détermination des gènes induits dans les cellules en réponse au rayonnement. Ces connaissances devraient permettre d'améliorer l'efficacité des radiothérapies tout en réduisant leurs risques.

La radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie « conformationnelle » 3D constitue une étape importante dans l'évolution de la radiothérapie puisqu'elle permet une meilleure adaptation du faisceau au volume tumoral et une limitation de l'exposition des organes sains. Le volume d'irradiation étant mieux défini, il est possible d'augmenter la dose délivrée à l'intérieur de celui-ci et ainsi d'accroître l'efficacité de la radiothérapie. Avec la radiothérapie « classique », les doses totales généralement administrées sont de l'ordre de 65 Gy ; avec la radiothérapie conformationnelle, il est désormais possible d'aller au-delà sans augmenter la toxicité.

Une balistique de haute précision

Jusqu'à très récemment, pour « dessiner » la forme des faisceaux, les radiothérapeutes n'avaient recours qu'à des caches amovibles en plomb qu'il fallait façonner à la main selon la forme de la tumeur. Les appareils de radiothérapie modernes disposent dorénavant de **collimateurs multilames pilotés par un ordinateur**, ce qui représente un avantage capital en précision et en rapidité par rapport aux caches amovibles. Après avoir défini le volume tumoral à irradier, à partir des images scanner, le radiothérapeute détermine grâce à un logiciel spécifique le positionnement précis des lames du collimateur. Cette étape, qui dépend de la précision avec laquelle le volume tumoral et les organes sains ont été identifiés, constitue le point fort de la radiothérapie conformationnelle par rapport à la radiothérapie classique.

Si de nombreux centres ont désormais recours à la radiothérapie conformationnelle pour le traitement du cancer, un nombre encore limité d'hôpitaux la pratique réellement dans sa globalité. Cette thérapeutique demande en effet beaucoup de temps de préparation et de réalisation de la part du médecin, du physicien et du manipulateur.

A l'heure actuelle, la radiothérapie conformationnelle concerne des maladies localisées pour lesquelles une augmentation de la dose totale et une réduction de l'irradiation au niveau des tissus sains présente un avantage certain : des tumeurs de la prostate, du système nerveux central (y compris des lésions bénignes), des voies aérodigestives supérieures, des tumeurs thoraciques et certaines tumeurs intra-abdominales (foie, pancréas).

L'Institut Curie dispose de trois appareils de radiothérapie équipés de collimateurs multilames ainsi que d'un scanner dédié à la radiothérapie, permettant de réaliser l'ensemble des étapes nécessaires à la réalisation de la radiothérapie conformationnelle.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

L'introduction de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, un nouveau type de radiothérapie de conformation, a amené les radiothérapeutes à reconsidérer leur approche historique de l'irradiation médicale.

Elle représente un **bouleversement technique et conceptuel** dans la pratique quotidienne des radiothérapeutes. Jusqu'à présent, la dose administrée par un faisceau devait être parfaitement homogène, les variations à l'intérieur d'un même faisceau ne devant pas excéder 3 %. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité repose au contraire sur la variation volontaire et maîtrisée de la dose au sein même du faisceau. Grâce à des systèmes de collimation dynamique, il est désormais possible de faire varier rapidement la forme de la région irradiée pendant le traitement, selon une programmation définie à l'avance, sans avoir à entrer dans la salle.

Il devient possible d'irradier des tumeurs de forme concave, ce qui était impossible même avec la radiothérapie conformationnelle 3D. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est la **seule technique permettant de sculpter de façon si précise le volume d'irradiation**.

Cette nouvelle technique représente un avantage certain pour les régions difficiles à traiter du fait de la complexité des structures anatomiques voisines et/ou de la proximité de tissus très sensibles telles que les voies aérodigestives supérieures, où les tumeurs sont très proches d'organes vitaux, et parfois les entourent.

Les déplacements des lames du collimateur devant être déterminés avec une grande précision, des logiciels de dosimétrie et de contrôle des paramètres d'irradiation très puissants sont nécessaires. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité produit des **volumes d'irradiation avec des « creux »**, ce qui permet ainsi d'augmenter l'homogénéité de la distribution de dose dans la tumeur et/ou d'épargner les tissus sains.

Le développement clinique de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est en plein essor et plusieurs centres, travaillant en collaboration étroite, la mettent en place en France actuellement.

Bien que peu d'études¹ fassent encore référence à l'utilisation de cette nouvelle technologie, il apparaît d'ores et déjà clairement qu'elle devrait permettre de diminuer significativement la toxicité au niveau des tissus sains.

¹ « Could 3-D conformal radiotherapy improve the overall survival for non-small cell lung cancer? » P. Giraud et coll. *Cancer/Radiother.* 6, p. 125–134, 2002.

« Head and neck cancers: Clinical benefits of three-dimensional conformal radiotherapy and of intensity-modulated radiotherapy » P. Giraud et coll. *Cancer/Radiother.* 6, p. 37–48, 2002.

Ces études s'accordent sur l'intérêt potentiel de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité pour le traitement des cancers du poumon, de la prostate et des voies aérodigestives supérieures.

Depuis l'été 2003, l'Institut Curie propose ce mode de radiothérapie à certains patients ayant un cancer de la prostate et de la sphère ORL. Courant 2004, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sera utilisée pour le traitement d'autres cancers (sein et poumon).

Parallèlement au développement technologique, des études d'augmentation de la dose, d'association avec une chimiothérapie et de modifications des facteurs temps (fractionnement, étalement) sont prévues.

La poursuite de ces recherches alliant la physique, la radiobiologie et l'imagerie devrait permettre de proposer, dans un avenir proche, l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité personnalisée pour chaque patient.

Cependant, avant de pouvoir utiliser ces nouvelles technologies en routine clinique, certains problèmes doivent être résolus. Ils concernent notamment les déplacements des tumeurs dus à la respiration en cours d'irradiation. Quel serait en effet en effet l'intérêt de sculpter avec une très haute précision le volume tumoral à irradier si celui-ci bouge de plusieurs centimètres lorsque le patient respire ? Pour les régions soumises aux déplacements de la respiration, le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ne peut se concevoir sans la mise au point de la radiothérapie « asservie à la respiration ».

La radiothérapie asservie à la respiration

La prise en compte des mouvements respiratoires a toujours été une préoccupation majeure lors de radiothérapie des tumeurs thoraciques (poumons, seins...) et abdominales (foie en particulier). Afin de s'assurer de la présence de la tumeur dans le faisceau d'irradiation à tout moment du cycle respiratoire, les radiothérapeutes sont contraints d'augmenter les dimensions du champ d'irradiation et d'exposer ainsi une proportion plus importante de tissus sains.

Le développement de la radiothérapie conformationnelle 3D a rendu cette situation encore plus inconfortable. Faute de contrôle sur la respiration, les radiothérapeutes adoptent des marges de 1,5 à 2 cm autour de la tumeur. Pour diminuer ces marges, il faut tenir compte de la respiration au cours de l'irradiation : c'est le principe de la radiothérapie asservie à la respiration (« RAR »). Deux grandes approches distinctes se développent actuellement dans ce domaine.

La première consiste à bloquer la respiration du patient – le plus souvent en inspiration – pendant la simulation et le traitement. Ce blocage peut être actif en utilisant un appareillage (de type valve) arrêtant l'arrivée d'air, ou volontaire, c'est-à-dire déclenché directement par le patient sous le contrôle d'un appareil de spirométrie.

Dans la seconde approche, le patient respire librement et le déclenchement de l'irradiation s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné. En pratique, cela consiste à suivre les mouvements respiratoires en temps réel grâce à des capteurs et à déclencher le scanner ou l'appareil de radiothérapie à un moment, toujours identique, du cycle respiratoire.

Ces techniques commencent à être utilisées en routine dans quelques centres dans le monde (américains et japonais essentiellement) et les premiers résultats chez des patients traités pour un cancer du poumon ou un cancer du foie sont très prometteurs.

L'Institut Curie, un centre pilote en France

L'Institut Curie est l'un des centres pilote en France pour le développement de la radiothérapie asservie à la respiration. Ce programme, placé sous la responsabilité du Dr Philippe Giraud, accueillera les premiers patients en novembre 2003.

Le blocage respiratoire volontaire : le patient acteur de son traitement

Au cours des séances de radiothérapie, le patient porte des **lunettes dotées d'un écran** sur lequel il peut suivre sa respiration. Des repères lui indiquent à quel moment il doit bloquer sa respiration puis la relâcher. En faisant du patient un acteur de son traitement, la technique est plus efficace et son aspect stressant est limité. Une étude² effectuée au Memorial Sloan-

² « The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer » Rosenzweig K.E. et coll. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, p.81-7, 2000.

Kettering Cancer Center de New York a par ailleurs montré que cette technique permettait de gagner de 0,75 à 0,5 mm sur les marges.

Le suivi automatisé de la respiration : un dispositif piloté par ordinateur

L'Institut Curie dispose également de cet équipement composé d'un **petit boîtier plastique doté de réflecteurs**, placé sur l'abdomen du patient, et d'une **caméra numérique reliée à un ordinateur**. Ce dispositif permet de suivre en temps réel les mouvements de la paroi thoracique. Le mouvement des réflecteurs dû à la respiration est analysé par le logiciel qui commande le déclenchement du scanner ou de l'appareil de radiothérapie, et ce, toujours au même moment du cycle respiratoire.

Cette technologie a l'avantage de laisser le patient respirer librement, contrairement aux systèmes de blocage respiratoire qui sont plus contraignants pour le patient, et peuvent être mal supportés. En revanche, la durée des séances est augmentée en moyenne de 2 à 4 fois par rapport à la radiothérapie conventionnelle.

Avec de cette technique, le choix de la phase respiratoire est très important : selon sa localisation, la tumeur sera traitée en inspiration ou en expiration afin de l'éloigner des organes vitaux. Actuellement, elle est proposée en inspiration pour les tumeurs thoraciques (poumon, œsophage, sein, etc.) et en expiration pour les autres localisations tumorales (foie, rein, etc.).

Par exemple, dans les cancers primitifs du foie, la radiothérapie a un rôle limité en raison des difficultés balistiques liées aux mouvements respiratoires et à la relative radiosensibilité du tissu hépatique. La réduction de ces mouvements avec l'asservissement respiratoire pourrait permettre d'irradier ces lésions tumorales avec des marges réduites, diminuant ainsi la toxicité potentielle et autorisant par conséquent une augmentation de la dose.

A partir de novembre 2003, les premiers patients pourront bénéficier de la radiothérapie asservie à la respiration à l'Institut Curie pour des cancers du poumon, dans un premier temps, et pour des cancers du sein ou du foie, dans un deuxième temps.

A l'issue des études cliniques (évaluations et comparaisons des différents systèmes), une importante population sera susceptible de bénéficier de cette technique qui concerne des cancers très fréquents et/ou dont le pronostic est fonction de la qualité de la radiothérapie.

Dans un proche avenir...

Pour améliorer les techniques d'asservissement respiratoire, de nouvelles technologies sont en cours de développement, ou en train de germer dans la tête des médecins.

L'une d'elles consiste à associer à chaque cliché obtenu par le scanner une information indiquant le moment du cycle respiratoire auquel il a été pris. Cette technique permet de reconstruire le volume tumoral pour chaque phase du cycle respiratoire, de mesurer les mouvements résiduels entre chaque phase, et de choisir la phase où ces mouvements sont les plus petits.

... dans le futur

Un robot permettrait de suivre en temps réel les mouvements de la tumeur, ou d'intégrer les déplacements respiratoires dans le pilotage des lames du collimateur multilames. Parmi les techniques proposées, l'utilisation d'un robot déterminant le volume cible grâce à des détecteurs infrarouges et à des tubes à rayons X est l'une des plus séduisantes. Mais ces méthodes – pour certaines en cours de développement – restent très complexes et nécessitent encore de longues expérimentations.

La curiethérapie

Parallèlement à la radiothérapie externe dont nous venons de décrire les dernières avancées, certains cancers peuvent être traités par une **radiothérapie localisée : la curiethérapie**. Concrètement, cela consiste à mettre directement en contact avec la tumeur des sources radioactives. La curiethérapie est née en France dans les années 1920-1930 à l'Institut Curie (voir chapitre sur la naissance de la radiothérapie). Si l'histoire de la curiethérapie est relativement ancienne, elle a depuis lors connu de nombreux progrès. Le radium a été remplacé par des corps radioactifs artificiels, dont la manipulation est moins dangereuse et plus facile.

Il existe deux types de curiethérapie : la **curiethérapie interstitielle** qui consiste à implanter des sources radioactives (généralement des fils d'iridium) à l'intérieur des tissus (peau, lèvre, sein, langue, anus, prostate, etc.) ; la **curiethérapie endocavitaire** qui consiste à placer des sources dans des cavités naturelles (vagin, utérus, nasopharynx ou cavum).

Avec cette technique, il est possible de délivrer une dose élevée directement au niveau de la tumeur tout en limitant l'irradiation des tissus sains. **Le principal avantage de la curiethérapie est donc sa faible toxicité pour les organes proches de la tumeur.**

Dans les cancers localisés de la prostate

L'Institut Curie, pionnier de la curiethérapie, a su conserver son rôle de leader dans le domaine. Ainsi, en partenariat avec l'Hôpital Cochin, **l'Institut Curie a été le premier centre français en 1998 à proposer la curiethérapie par implantation de « grains » d'iode 125 pour les cancers localisés de la prostate**. Cette voie thérapeutique représente un réel espoir pour le traitement du deuxième cancer masculin : chaque année en France, près de 40 000 nouveaux cas de cancer de la prostate sont diagnostiqués.

Développée aux Etats-Unis dans les années 80, la curiethérapie de la prostate a depuis lors largement fait ses preuves. Elle est réservée aux formes limitées et débutantes de cancer de la

prostate. Les alternatives à la curiethérapie sont l'ablation de la prostate ou une radiothérapie externe. Avec le recul, la curiethérapie semble générer moins de complications (impuissance, incontinence) que le traitement chirurgical. Cette solution thérapeutique s'impose donc de plus en plus souvent pour traiter les cancers localisés de la prostate.

En 1996, aux Etats-Unis, seul 4,2 % des patients avec un cancer de la prostate localisé avaient bénéficié d'une curiethérapie. A ce jour, un tiers des patients américains sont concernés et en 2006, la moitié des patients pourraient être traités par ce procédé.

A l'Institut Curie

En 2002, 11 lits ont été affectés à l'unité de curiethérapie. 302 admissions ont été réalisées pour 895 journées d'hospitalisation.

En juin 2003, les médecins de l'Institut Curie ont pratiqué leur 600^e curiethérapie de la prostate.

Bien que le bénéfice de cette technique pour les cancers localisés ne soit plus à démontrer, elle est encore peu répandue en France. Actuellement, seuls 15 centres l'utilisent (dont Angers, Besançon, Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Poitiers, Rennes, Toulouse et Paris). La principale limite à son extension est son coût élevé, environ 9 000 euros par patient,

La curiethérapie de la prostate : principe

Cette technique consiste en l'implantation permanente de grains radioactifs d'iode 125 (ou de palladium 103). A l'Institut Curie, cette implantation est systématiquement effectuée en duo, par un radiothérapeute et un chirurgien urologue. Sous anesthésie, le chirurgien commence par introduire une série d'aiguilles à la périphérie de la prostate. Ces dernières servent ensuite au radiothérapeute pour injecter les grains radioactifs. La dose d'irradiation distribuée est mesurée en parallèle à l'aide d'une sonde (échographe) directement reliée à un ordinateur. A partir de ces premiers calculs, le radiothérapeute planifie le nombre et la position de grains supplémentaires à ajouter.

L'avantage de cette technique est de délivrer une dose élevée au niveau de l'ensemble de la prostate tout en limitant les atteintes au niveau des tissus avoisinants. En revanche, cette technique très ciblée ne permet pas de traiter correctement d'éventuelles extensions tumorales au-delà de la prostate.

non remboursés par les assurances maladies à ce jour, et par conséquent pris en charge par les hôpitaux prescripteurs.

Dans les rétinoblastomes

Le rétinoblastome est une tumeur assez rare de l'œil (1 cas sur 15 000 à 20 000 naissances) qui affecte le nourrisson et le jeune enfant, en général avant l'âge de 5 ans. L'Institut Curie, centre de référence en France pour cette pathologie, accueille chaque année plus de 60 nouveaux patients.

Lorsque le diagnostic du rétinoblastome est précoce, des traitements conservateurs adaptés à la taille et à la localisation de la tumeur peuvent être envisagés.

L'un de ceux-ci est la **curiethérapie par disque radioactif**. Cette technique utilise des disques contenant des grains d'iode qui permettent une irradiation très localisée de la tumeur sans risque d'endommager le contenu et la paroi orbitaires.

Dans les pays développés, le diagnostic précoce et la mise en œuvre de nouveaux traitements, mieux ciblés et de plus en plus efficaces, permettent de guérir près de 95 % des enfants.

Pour les formes les plus avancées – principalement dans les pays en voie de développement – on pratique désormais, après une énucléation, une **curiethérapie orbitaire**.

Elle permet de délivrer une importante dose d'irradiation aux tissus de la cavité orbitaire tout en évitant les organes périphériques, grâce notamment à l'utilisation de lignes blindées contenant les grains d'iode 125.

Depuis 2000, les médecins de l'Institut Curie appliquent cette technique initialement développée en Afrique du Sud. Le Groote Schuur Hospital de Cape Town et l'Institut Curie sont les deux centres au monde utilisant cette technique en routine.

Pour prévenir les rechutes dans d'autres localisations

D'autres localisations tumorales peuvent également bénéficier de la curiethérapie interstitielle : les **cancers du col de l'utérus, de l'endomètre, des voies aérodigestives supérieures, du sein et du cerveau**. Le plus souvent, la curiethérapie est un traitement « préventif » qui est utilisé après le traitement chirurgical afin d'éviter les récurrences locales. Plus rarement pour certaines tumeurs cérébrales inopérables, la curiethérapie intervient seule.

Les **cancers gynécologiques** (endomètre et col de l'utérus) sont l'une des localisations pour lesquelles la curiethérapie est la plus développée. Ainsi, dans les cancers invasifs du col de l'utérus, le traitement associant curiethérapie et chirurgie donne-t-il d'excellents résultats.

Pour d'autres localisations, la curiethérapie en est encore à un stade expérimental. Longtemps mise de côté, cette technique centenaire bénéficie désormais des avancées dans le domaine de l'informatique et des logiciels de dosimétrie. Cela lui assure une meilleure précision du dosage et améliore sa tolérance en diminuant les effets secondaires.

Ainsi, dans de nombreuses indications, elle mérite d'être envisagée parmi les possibilités de traitement « préventif », car elle donne des résultats prometteurs.

L'avenir de la radiothérapie

La radiothérapie a connu au cours des dernières années de nombreux progrès. Le volume d'irradiation est de mieux en mieux défini et les tissus sains avoisinants mieux préservés.

Grâce à la poursuite des recherches en physique, en radiobiologie et en imagerie, la radiothérapie pourrait à l'avenir être optimisée et personnalisée pour chaque patient. La génomique devrait largement participer à l'essor de cette **radiothérapie « sur mesure »**, **adaptée à la tumeur mais aussi à la radiosensibilité des patients**. Cette étape est étroitement associée au développement des puces à ADN, qui permettront de dresser le profil génétique des tumeurs et d'estimer leur radiosensibilité. En y adjoignant un test évaluant la réponse individuelle au rayonnement, il sera possible de parler de « traitement à la carte ».

Un autre domaine dont les radiothérapeutes attendent beaucoup dans les années à venir concerne les **radiosensibilisateurs**, des molécules non toxiques capables d'accentuer l'effet du rayonnement. Leur mise au point permettrait de diminuer les doses utilisées tout en conservant les mêmes effets.

Des progrès technologiques, entre autres dans la nature des faisceaux, pourraient apporter des améliorations balistiques. L'utilisation de particules telles que les protons et les ions carbonés (**hadronthérapie**), caractérisés par un dépôt de dose élevé en fin de parcours, une faible diffusion latérale et un effet biologique très supérieurs aux faisceaux de photons et d'électrons, faciliterait le traitement des tumeurs profondes ou très radiorésistantes.

Des fauteuils robotisés qui autorisent un placement idéal du patient sous le faisceau sont déjà utilisés en protonthérapie. Leur usage pourrait s'étendre à d'autres appareils.

Pour la curiethérapie, en remplaçant les fils d'iridium des aiguilles de traitement par des sources à haut débit se déplaçant à l'intérieur du tube plastique, le volume d'irradiation pourra être modulé. Le diamètre de la zone traitée autour de l'aiguille pourrait ainsi varier.

Qu'elles soient en cours de développement ou au stade de projet, les idées et les possibilités pour améliorer encore la radiothérapie abondent. Dans les années à venir, cette technologie devrait connaître de nouvelles évolutions. La radiothérapie a encore de quoi nous étonner.

Intervenants

Pr Pierre-Gilles de Gennes

Président du Comité de parrainage du Centenaire du Prix Nobel de Pierre et Marie Curie

Prix Nobel de physique en 1991, Pierre-Gilles de Gennes est Professeur au Collège de France et Membre de l'Académie des sciences. Il a rejoint l'Institut Curie en qualité de conseiller du Président Claude Huriet.

Pr Pierre Bey

Directeur de l'Hôpital de l'Institut Curie

Radiothérapeute, il a participé aux activités pluridisciplinaires du centre de Nancy (notamment en urologie, pédiatrie, neurologie, sarcome des parties molles...), au développement de la radiothérapie conformationnelle et à la mise en oeuvre de la modulation d'intensité en radiothérapie. Professeur de cancérologie-radiothérapie, Pierre Bey a été secrétaire général de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer de 1996 à 2000, et expert oncologue radiothérapeute auprès de la CNAM et du ministère de la Santé.

Pr Jean-Marc Cosset

Chef du Département de Radiothérapie de l'Institut Curie

Radiothérapeute, Professeur des Universités et praticien hospitalier en cancérologie-radiothérapie, Jean-Marc Cosset est membre de nombreuses sociétés savantes dont l'American Society for Therapeutic Radiology and Radiotherapy (ASTRO), l'European Society for Therapeutic Radiology and Radiotherapy (ESTRO), du conseil d'administration de l'OPRI et de nombreux comités éditoriaux. Spécialiste en radioprotection, il a été président, de 1994-1995, de la Société Française de Radioprotection (SFRP). Il a reçu plusieurs prix dont le prix Lucien Mallet Fondation de France-Hôpitaux de Paris (1985) et le prix FEGEFLUC (1994).

Dr Alain Fourquet

Chef-adjoint du Département de Radiothérapie de l'Institut Curie

Radiothérapeute, Alain Fourquet est chef de service à l'Institut Curie. Il est spécialiste du traitement du cancer du sein.

Dr Philippe Giraud

Radiothérapeute à l'Institut Curie, spécialiste des nouvelles technologies en radiothérapie

Médecin spécialiste, Philippe Giraud se consacre à la mise en place et à l'évaluation des nouvelles technologies en radiothérapie et notamment conformationnelle avec modulation d'intensité et asservie à la respiration. Il est le coordonnateur national du projet STIC 2003 (Soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses) sur la radiothérapie asservie à la respiration. Il est également membre de la Coordination nationale de groupes d'experts sur les « Bonnes pratiques en imagerie », de la Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO) et de l'European Society of Therapeutic Radiation and Oncology (EORTC).