

# ED de Cancérologie

## Stratégies Thérapeutiques



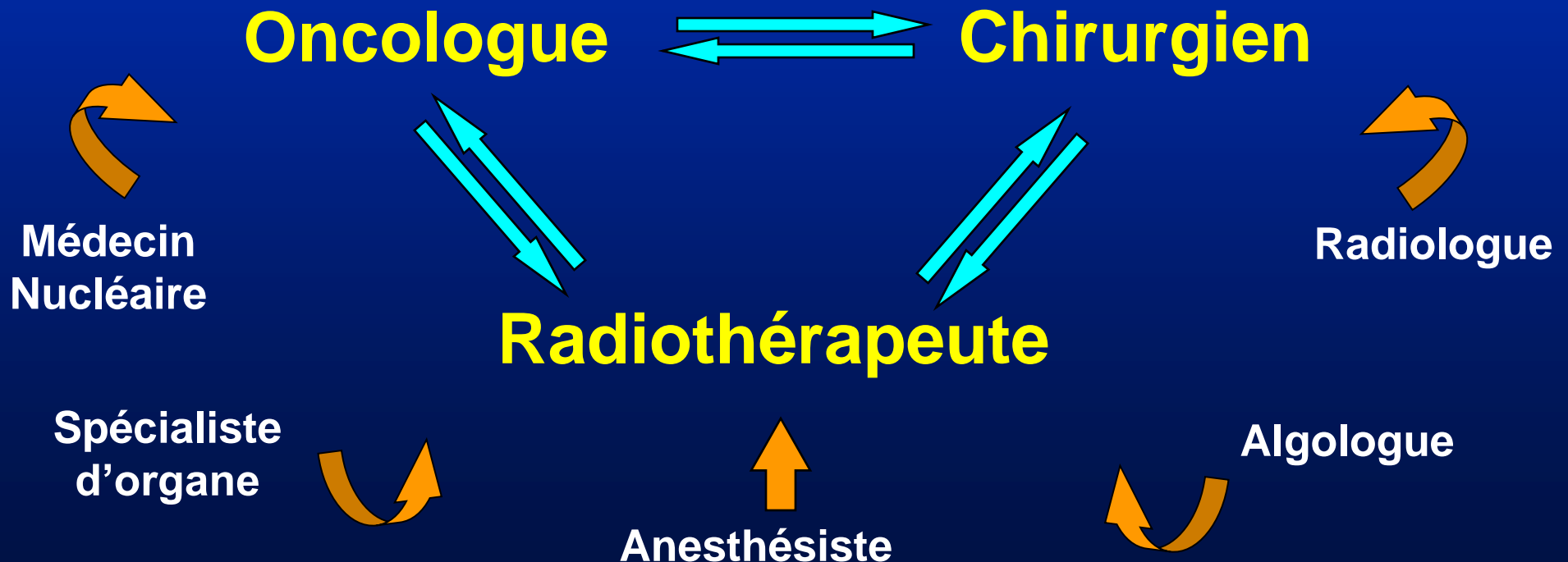
# Introduction

- Définitions des stratégies
- Principes généraux des traitements
  - chirurgie
  - radiothérapie
  - traitements médicaux (chimio, hormono...)

# Cas cliniques

# Stratégies de traitement en Oncologie

approche pluridisciplinaire +++





Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
(RCP)



Programme Personnalisé  
de Soins (PPS)



# Traitement curateur

Chirurgie



traitement  
néoadjuvant



traitement  
adjuvant



surveillance



# Traitement néoadjuvant

visé **AVANT** le traitement local :

- à éradiquer les micrométastases
- à réduire la tumeur primitive afin de faciliter le traitement local
- à tester in vivo la sensibilité de la tumeur au traitement choisi

**cancer du sein, ostéosarcome, cancer du rectum...**



## Traitement adjuvant

- vise à éradiquer les micrométastases **APRES** le traitement de la tumeur primitive
- l'efficacité ne peut être évaluée à titre individuel (certains patients sont guéris par la chirurgie seule) mais via la réduction du risque de rechute ou de décès sur l'ensemble de la population traitée

**cancer du sein, cancer du poumon, cancer du colon**



# Surveillance prolongée

- très importante : risque de récurrence
- le type de surveillance doit être adapté selon la tumeur primitive
  - rechute locale
  - sites métastatiques fréquents
  - marqueurs biologiques
  - deuxième cancer

**tous les cancers !**





## Au stade métastatique

- la guérison est parfois encore possible (hématologie, tumeur testiculaire, certains cas de métastases opérables)
- le plus souvent, elle n'est plus envisageable => traitements d'une maladie chronique
- la prise en charge reste pluridisciplinaire

# Principes de la chirurgie carcinologique

# Chirurgie carcinologique

- Introduction:

- Pendant longtemps, la chirurgie a représenté LE SEUL TRAITEMENT des tumeurs solides
- Aujourd'hui, la chirurgie RESTE un traitement essentiel:
  - Mais rentre toujours dans un schéma multidisciplinaire (+++):
    - Discussion commune des dossiers
    - Radiothérapie-chimiothérapie-hormonothérapie-thérapeutiques ciblées...

# Chirurgie carcinologique

- Curative:
  - Enlever la lésion pour « guérir » le patient (ou du moins améliorer sa survie)
- Palliative:
  - Améliorer le confort du patient (sans enlever la tumeur)
  - Ablation partielle de la lésion, en espérant un effet des autres traitements sur la lésion résiduelle
- Préventive:
  - Ablation d'une lésion précancéreuse, afin de prévenir l'apparition sur l'organe d'un cancer

# Chirurgie carcinologique curative

- La résection chirurgicale complète de la lésion est **LE PLUS SOUVENT** le meilleur traitement:
  - Mais elle n'est pas toujours possible
- Les traitements non chirurgicaux (radiothérapie-chimiothérapie-radiofréquence) prennent une place de plus en plus importante:
  - Mais ne remplace **JAMAIS**, dans l'idéal, la chirurgie d'exérèse de la lésion

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

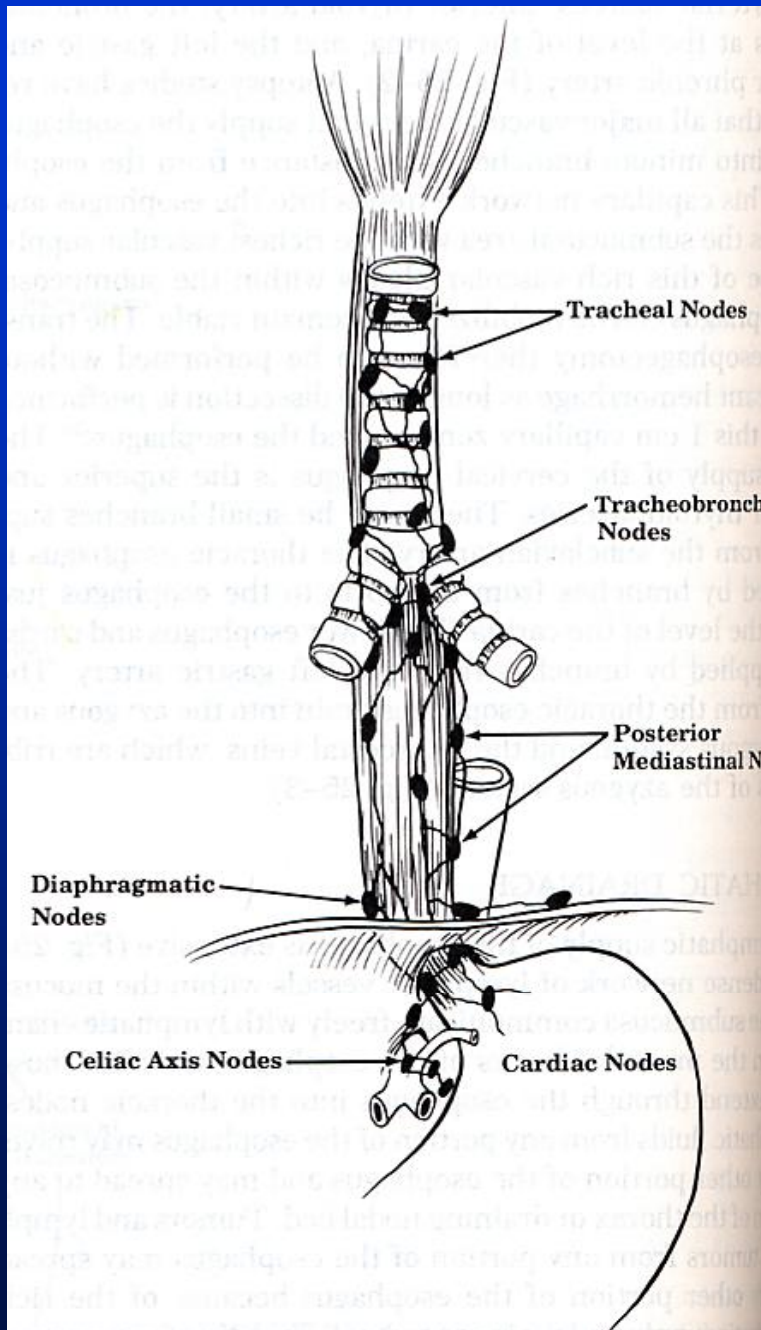
- Ablation de la tumeur primitive:
  - Dans l'idéal: passer en zone macroscopiquement saine
  - Ablation si besoin (et si possible) d'organes de voisinage:
    - En cas d'envahissement local par la tumeur:
      - Pas toujours possible
- Ablation des territoires de drainage lymphatique: le curage ganglionnaire

# Le curage ganglionnaire

- Les tumeurs sont souvent « lymphophiles »
  - Drainage le long des axes vasculaires, dans les ganglions lymphatiques
- Le principe est de retirer le maximum du territoire de drainage dans un double but:
  - Ablation des îlots tumoraux microscopiques présents dans les ganglions:
    - Prévention des métastases à distance ?
  - Classification de la lésion sur la pièce opératoire:
    - L'atteinte ganglionnaire éventuelle conditionne le pronostic et le traitement adjuvant (+++)

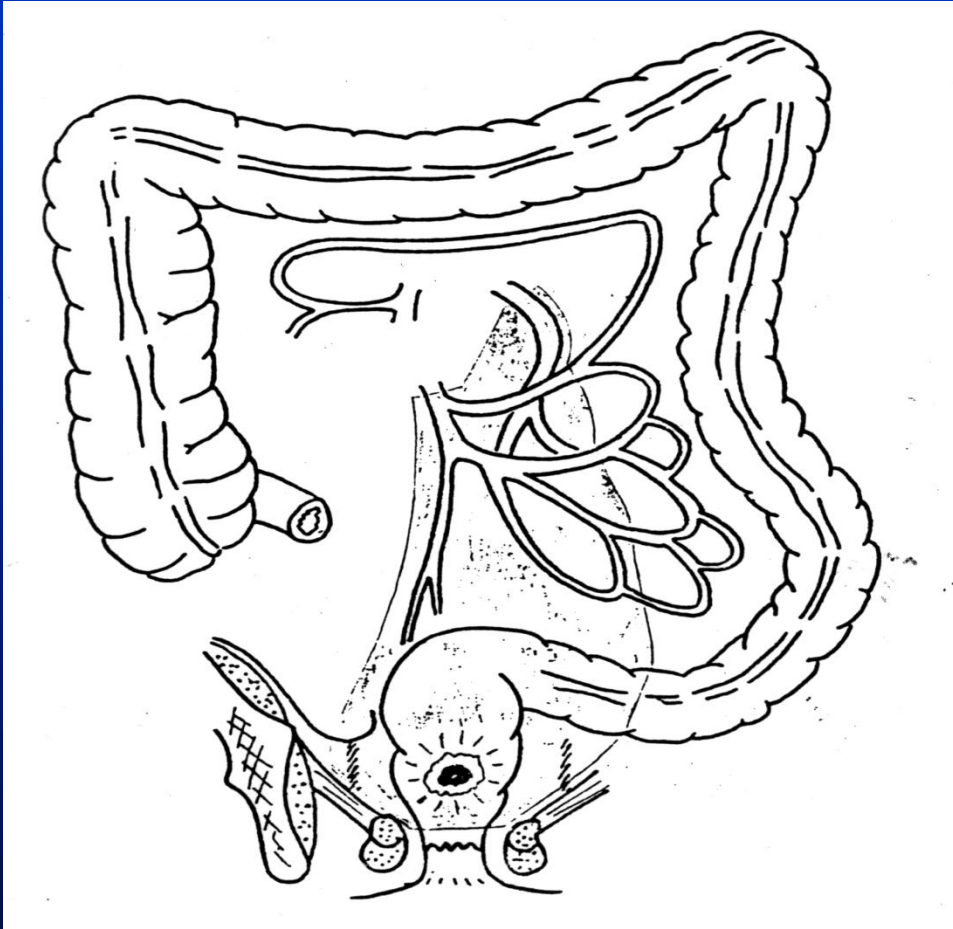
# Cancer de l'oesophage

- Territoires de drainage lymphatiques:
  - Vers le haut:
    - Au maximum ganglion de Troisier
  - Vers le bas:
    - Le long de l'oesophage
    - Jusqu'à l'abdomen:
      - Ganglions coeliaques



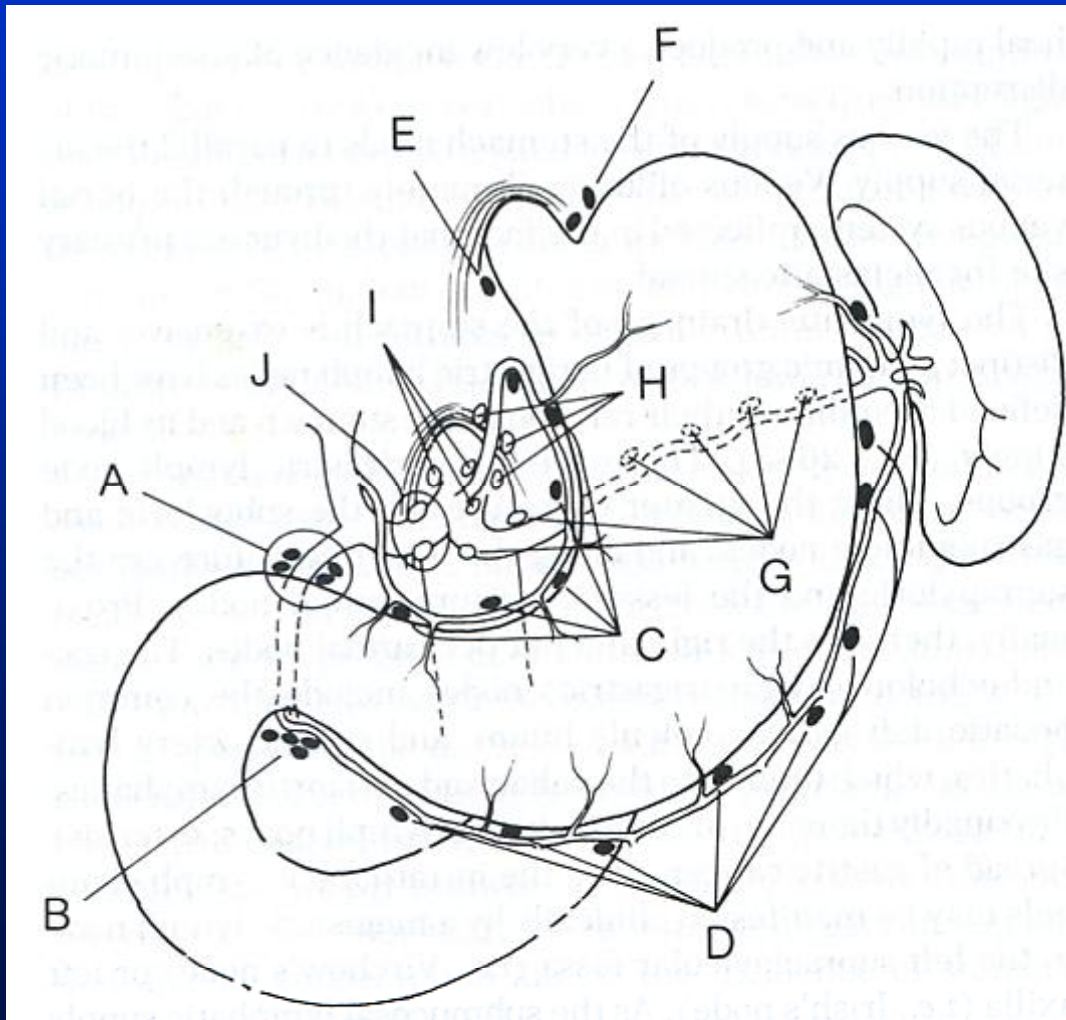


# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative



- le cancer du rectum:
  - Ablation du rectum:
    - En passant à distance de la tumeur:
      - Marge de sécurité
  - Mais aussi des mésos contenant les ganglions:
    - Bénéfice carcinologique probable
    - Meilleure classification
  - Et du mésorectum entourant le rectum:
    - Diminue les récives locales de la tumeur

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative



- Cancer de l'estomac:
  - Le curage ganglionnaire va imposer une ablation de la moitié voire de la totalité de l'estomac même si il s'agit d'une petite tumeur:
    - Risque de dévascularisation de l'estomac restant (++++)

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Plus l'atteinte ganglionnaire est distale, moins le pronostic est bon
- ...et moins la chirurgie sera curative
- Plus les autres traitements seront discutés en adjuvant à la chirurgie:
  - Radiothérapie
  - chimiothérapie

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Résection dite « R0 »
  - Pas de tumeur macroscopique ou microscopique résiduelle (marges de résections saines)
- Résection « R1 »
  - Tumeur microscopique résiduelle (marges envahis)
- Résection « R2 »
  - Tumeur macroscopique résiduelle

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Classification TNM des tumeurs:
  - Grâce à l'analyse du bilan préopératoire et de la pièce opératoire
  - Valeur pronostique (+++)
  - Précise les indications thérapeutiques (+++)
    - En préopératoire: traitement néo-adjuvant ?
    - En postopératoire: traitement adjuvant ?

T: la tumeur

N: les ganglions

M: les métastases

### TUMEUR PRIMITIVE (T)

- Tis : carcinome in situ
- TO : aucune tumeur n'est retrouvée sur la pièce opératoire
- T1 : envahissement limité à la sous-muqueuse
- T2 : envahissement de la musculature sans la dépasser
- T3 : envahissement de l'adventice
- T4 : envahissement des structures adjacentes

### GANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX (N)

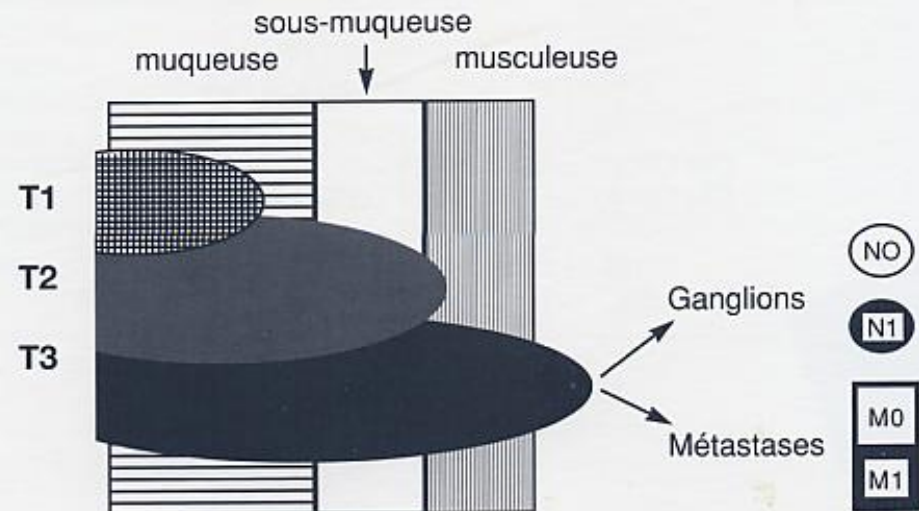
- NO : pas d'invasion des ganglions régionaux
- N1 : invasion des ganglions régionaux médiastinaux et périgastriques (à l'exclusion des ganglions coeliaques)

### METASTASES A DISTANCE (M)

- MO : pas de métastases
  - M1 : métastases comprenant les adénopathies et coeliaques
- (NB : les informations insuffisantes sont classées Tx, Nx, Mx)

### Classification synthétique

- **Stade I** : T1 NO MO
- **Stade IIa** : T2 ou T3 NO MO
- **Stade IIb** : T1 ou T2 N1 MO
- **Stade III** : T3 N1 MO ou tous T ou tous N MO
- **Stade IV** : tous T ou tous N M1



# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Avant une chirurgie carcinologique à visée curative:
  - Bilan du terrain:
    - Pathologies associées
    - Dénutrition, AEG (+++):
      - À corriger éventuellement en préopératoire
  - Bilan du cancer:
    - Local (T), régional (N), et métastatique (M)



# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Le bilan local et régional:
  - Preuve formelle du cancer: biopsie (+++)
  - Clinique:
    - Palpation de la tumeur (mobilité, taille, etc.)
    - Relais ganglionnaires (ganglion de Troisier)
  - Morphologique:
    - Question principale: atteinte des organes de voisinage rendant impossible une chirurgie curative ?
      - Échographie, scanner, IRM (en fonction de la tumeur)



# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Le bilan général: recherche de métastases à distance:
  - Rendant impossible la chirurgie curative:
    - Sauf si ablation possible des métastases (en un ou deux temps, avec la tumeur primitive)
  - Faisant discuter un traitement adjuvant ou néo-adjuvant
- Sites métastatiques fréquents: Foie, poumons, cerveau, os, péritoine:
  - Scanner, IRM, scintigraphie osseuse, Pet-scan

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Plusieurs situations de chirurgie « curative »:
  - Résection première d'une tumeur solide localisée:
    - Exemple: cancer du côlon
  - Réduction tumorale avec exérèse partielle de la tumeur avant chimiothérapie:
    - Exemple: cancer de l'ovaire métastatique
  - Résection complète d'une métastase:
    - Synchrones ou métachrones de la tumeur primitive
    - Exemple: métastase hépatique d'un cancer du côlon

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Après chirurgie curative: surveillance du patient:
  - Pas forcément nécessaire dans tous les cancers
  - But de la surveillance: dépistage PRECOCE d'une récurrence (locale ou métastatique) mais surtout TRAITEMENT de la récurrence:
    - Si traitement impossible de la récurrence: surveillance le plus souvent inutile (et angoissante...)

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- Exemple: après colectomie pour cancer du côlon:
  - Tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans:
    - Ex. clinique, échographie du foie, radio de thorax, et dosage de l'ACE
  - Coloscopie à 1 an, puis tous les 3 ans.
  - Bénéfice sur la survie globale:
    - Traitement plus précoce des récurrences (métastases hépatiques surtout)

# Grands principes de la chirurgie carcinologique curative

- A l'inverse, pas d'intérêt évident à une surveillance rapprochée dans le cancer du pancréas:
  - Possibilité de résection de récurrence quasi-nulle:
    - Le plus souvent récurrence locale ou métastases hépatiques diffuses
  - Traitements non chirurgicaux peu efficaces

# Chirurgie palliative

- Améliorer le confort du patient:
  - Par exemple: sténose digestive responsable d'une occlusion ou d'un ictère:
    - Ex: cancer du pancréas non résécable
    - Court circuit chirurgical laissant en place la lésion
  - Mais:
    - Chirurgie à lourde morbidité et mortalité:
      - Car terrain souvent très altéré
    - L'idéal est d'éviter la chirurgie palliative (++++)
      - Autres traitements parfois possibles (prothèses endoscopiques ou radiologiques)
      - Peu de bénéfice à retirer une partie de la tumeur

# Chirurgie préventive

- Terrains à risque de cancer:
  - Maladies génétiques: enquête familiale (++++)
- Exemple: polypose adénomateuse familiale:
  - Polypes colorectaux et duodénaux multiples
  - Prévention efficace du cancer colorectal par une colo-proctectomie totale et anastomose iléo-anale:
    - Avant dégénérescence des adénomes

# Chirurgie carcinologique

- Conclusions (1)

- La chirurgie carcinologique:

- Rôle essentiel dans le traitement des tumeurs solides:
- S'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire (+++):
  - Chirurgie seule
  - Traitement néo-adjuvant puis chirurgie
  - Chirurgie puis traitement adjuvant



# Chirurgie carcinologique

- Conclusions (2)

- Bilan préopératoire essentiel:

- De la tumeur:

- Bilan local, régional, et métastatique

- Du patient

- Principe d'exérèse de la tumeur primitive:

- Curage ganglionnaire

- Marges de sécurité autour de la lésion:

- Si besoin: ablation d'organe de voisinage

# Chirurgie carcinologique

- Conclusions (3)
  - Valeur pronostique et thérapeutique de la classification pTNM
  - Autres options chirurgicales carcinologiques:
    - Palliative
    - Préventive

# Radiothérapie

# Radiothérapie: traitement des cancers par les radiations ionisantes

- Radiations: faisceau de particules
- Ionisantes: d'énergie suffisante pour provoquer des ionisations
- Ionisation: Perte d'un électron par atome
- Excitation: modification de la couche de rotation d'un électron

**Ionisation => Modification des caractéristiques chimiques de l'atome**

# Radiothérapie

- Faisceau de particules => Traitement loco-régional
- Buts:
  - Curatif: éradication des cellules malignes
    - » Stérilisation, radiothérapie radicale
  - Palliatif: combat les symptômes
    - » Douleur (+++): métastases osseuses
    - » Compression: métas. Cérébrales ou GG
    - » Hémostatique

# Radiothérapie: Intégration dans une prise en charge globale

## **Concertation pluridisciplinaire (+++)**

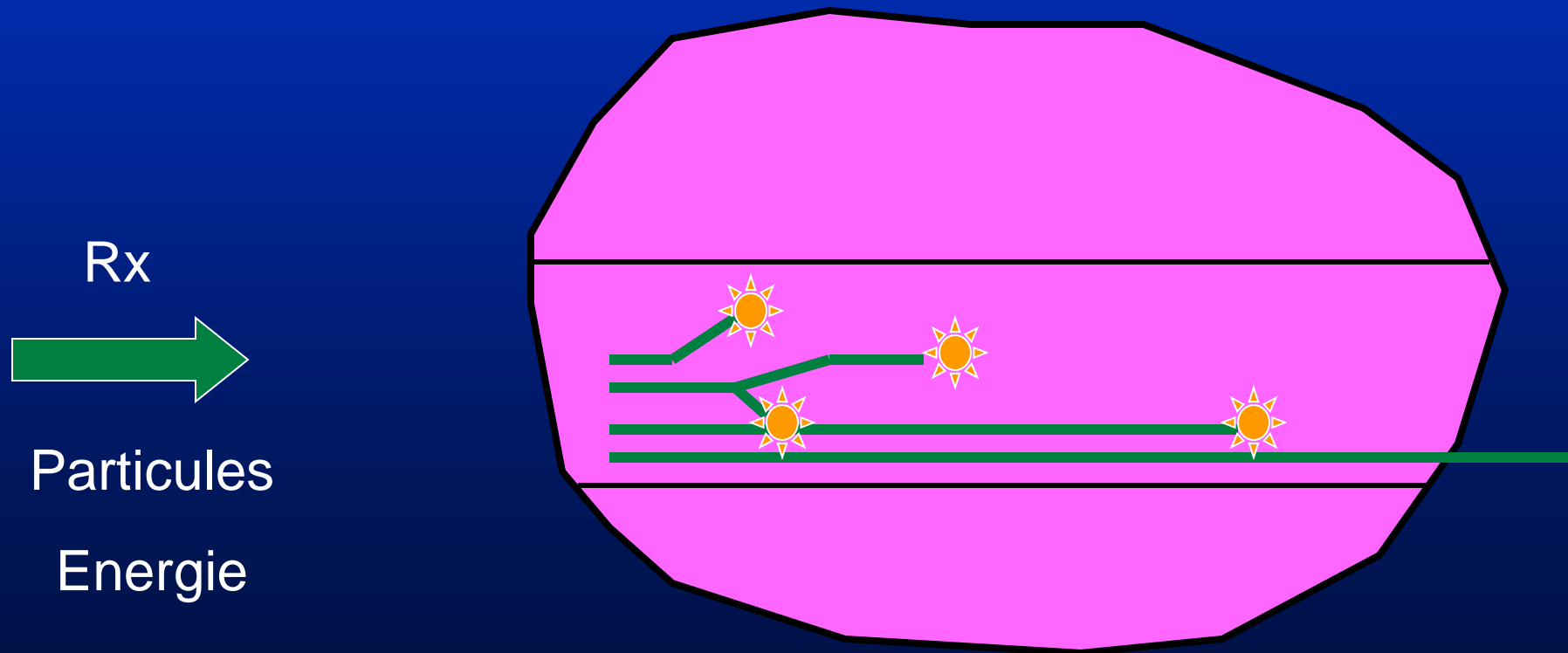
- Radiothérapie exclusive: RT seul traitement proposé
- Radiothérapie adjuvante: après la chirurgie
- Radiothérapie néo-adjuvante (ou préopératoire): avant la chirurgie
- Chimio-radiothérapie: en association avec la chimiothérapie

# Particules utilisées en radiothérapie

- **Photons (+++)**
  - Particules immatérielles
  - Energétiques:
    - de quelques KV (radiologie- RT basse énergie)
    - À plusieurs MV (accélérateurs)
- **Electrons** (5 à 10% des traitements)
- Protons (tumeurs oculaires et cérébrales <1% des traitements)
- Neutrons, exceptionnellement
- Ions lourds (expérimentalement ???)

# Radiobiologie

- Etude des phénomènes biologiques après irradiation
- Rx ==> Mort cellulaire



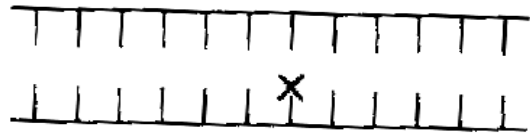


# Radiobiologie (2)

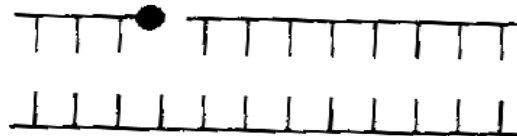
- Etape physique: dépôt de l'énergie dans la matière
- Etape chimique: création des ionisations:
  - Sur les macromolécules
  - De l'eau
- Formation de radicaux libres
- Attaque des macromolécules (ADN)

**Cible des radiations: ADN**

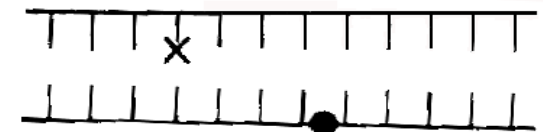
# Lésions sur l'ADN



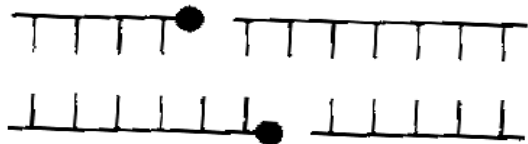
(I) X Damaged base



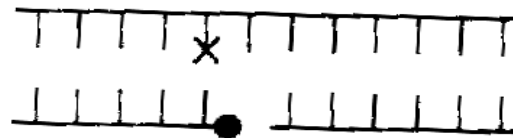
(II) Single-strand break  
● Damaged sugar



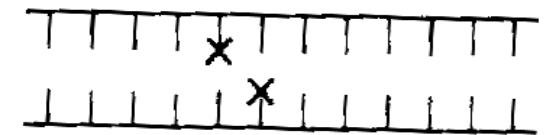
(III) Alkali-labile site  
X Damaged base or  
Damaged sugar



(IV) Double-strand break  
● Damaged sugar



(V) Damaged base (x)  
and single-strand break (●)  
on opposite strands



(VI) Damaged bases (x)  
on opposite strands

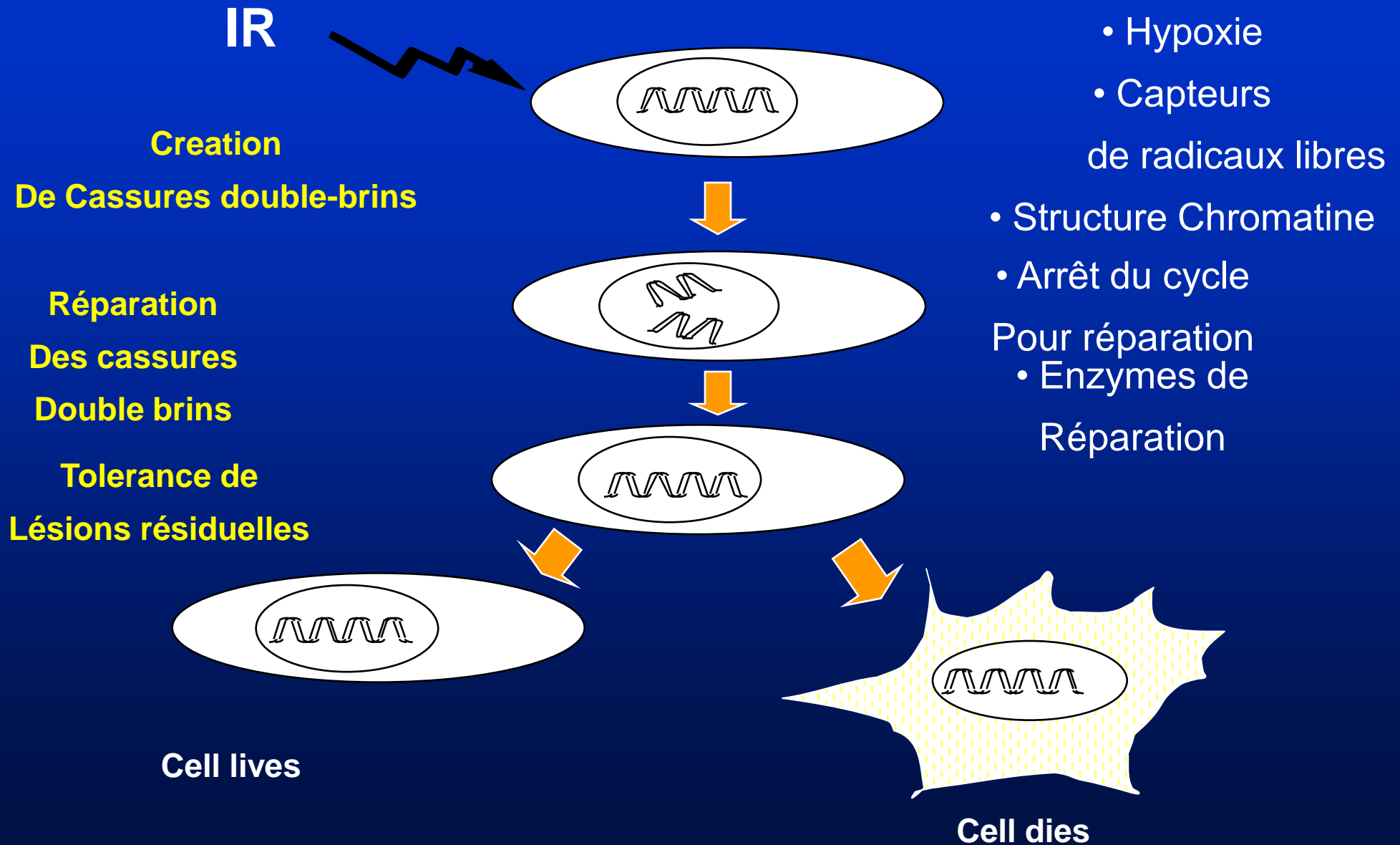
# Expression de la dose en Radiothérapie

- Quantité d'énergie absorbée par le tissu  
<====> Quantité de lésions créées  
<====> Nombres de cellules tuées  
<====> Effet des radiations

**Un Gray (1 Gy) = 1 Joule/kilo de matière**

**1 Gy = 100 rads**

# Réponse cellulaire aux radiations ionisantes



# Types de lésions créées

- **Lésions létales:**
  - Ne peuvent pas être réparées
  - Entraînent la mort cellulaire rapide
- **Lésions potentiellement létales (PLD)**
  - Peuvent être réparées si les caractéristiques  
Du milieu s'y prêtent
- **Lésions sublétales (SLD):**
  - Peuvent être réparées si on leur laisse le temps

# Mort cellulaire: Définition

Mort cellulaire ou mort clonogénique:

perte de la capacité proliférative

Effet recherché en radiothérapie

Tests clonogéniques

# Mort cellulaire

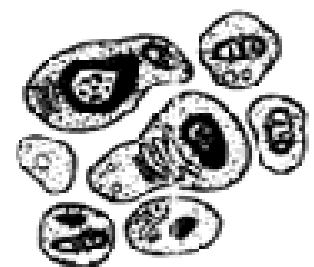
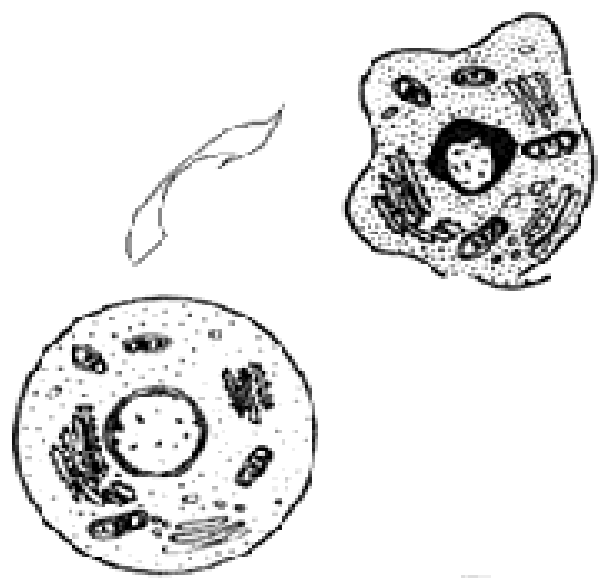
- ◆ Nécrose (oncose):
  - Mort après une ou plusieurs division cellulaires (mort différée)
  - Eclatement de la cellule et inflammation
- ◆ Apoptose
  - Mort programmée (« suicide cellulaire »)
  - Sans inflammation

**APOPTOSE**

**Condensation**

**Bourgeonnement**

**Corps apoptotiques**



**Phagocytose**

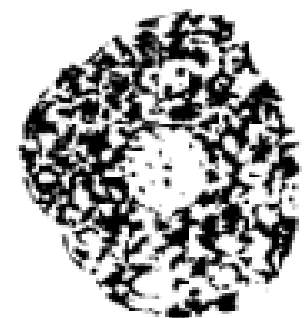
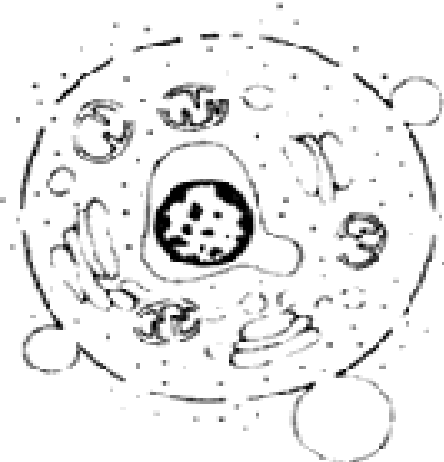
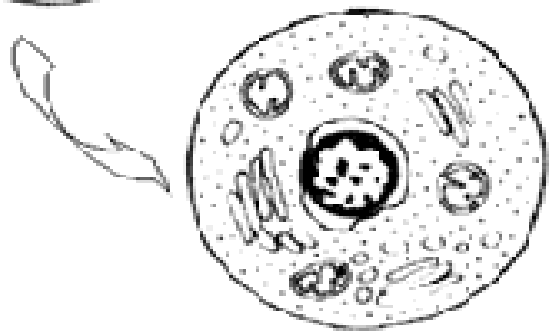
**Inflammation**

**ONCOSE**

**Gonflement**

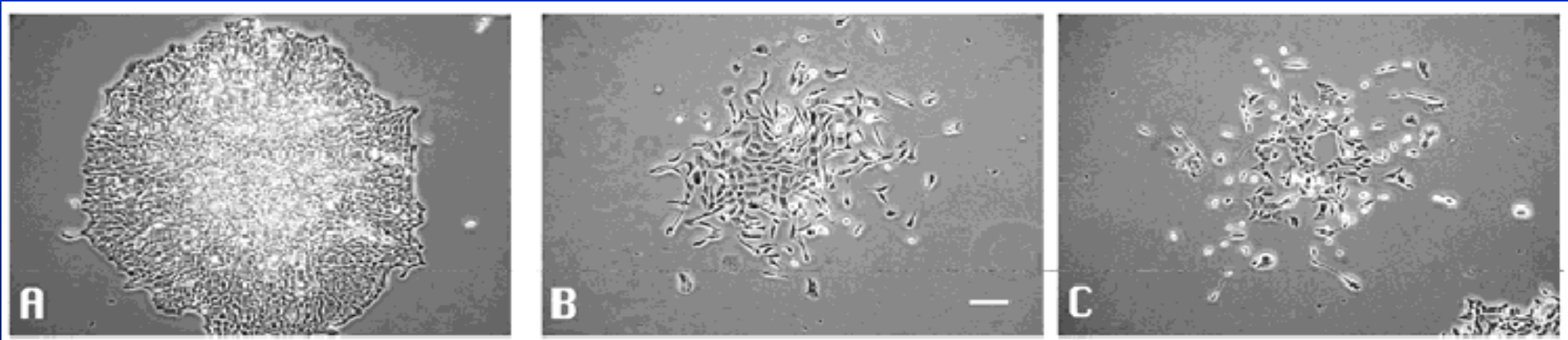
**Désiculisation**

**Nécrose**





# Nécrose cellulaire



V79 irradiés à la dose de 5 Gy après 7 jours

A: colonie normale

B,C: colonies irradiées

# Trois types de tissus en face des radiations

- Tissus à renouvellement rapide
  - Tissus épithéliaux, moelle osseuse,...
  - Se défendent par **Prolifération**
  - => **Réactions précoces**
- Tissus à renouvellement lent
  - Parenchymes, tissu conjonctif, SNC
  - Se défendent par réparation
  - => Réactions tardives
- Tumeurs: plutôt par prolifération

# Réactions précoces

- En cours d'irradiation
- Peau:
  - Erythème
  - Epithéliite sèche puis exsudative
  - Ulcération
- Dure 10 à 15 jours: temps de renouvellement des cellules basales

# Réactions tardives

- Apparaissent (3 à) 6 mois après l'irradiation
- Souvent irréversibles (séquelles):
  - Tissu conjonctif: Fibrose
  - Muqueuse buccale: Xérostomie
  - Peau: Télangiectasies, fibrose
  - Parenchymes: Perte de fonctionnalité

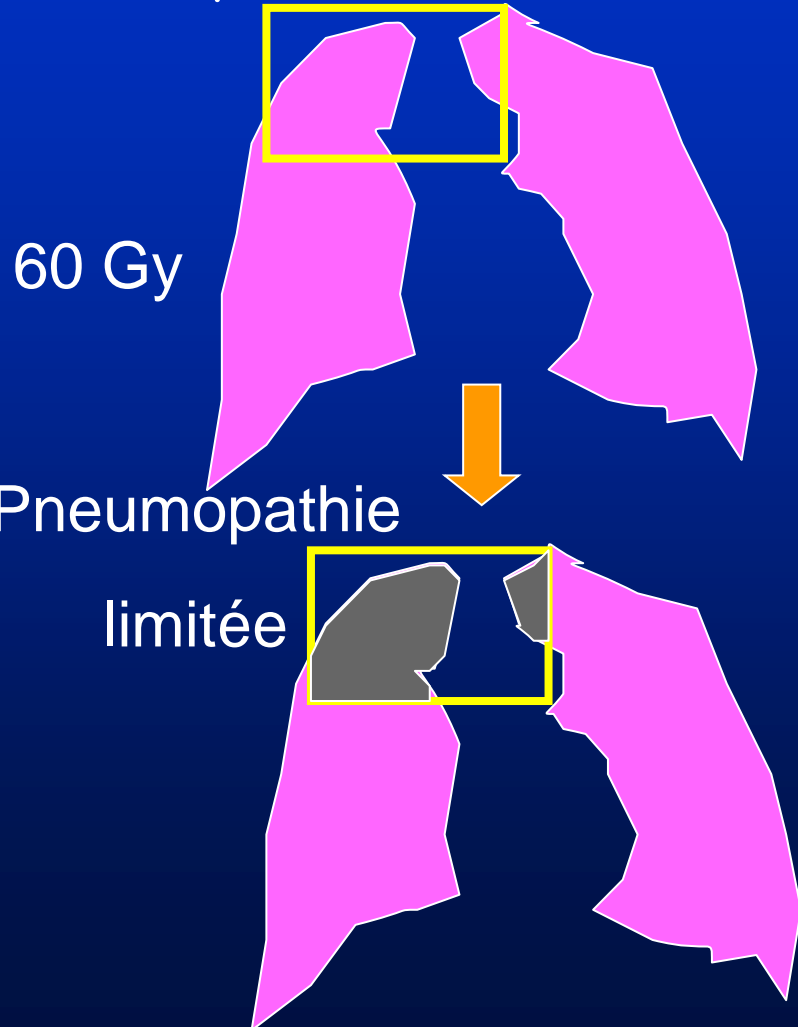
## Doses de Tolérance des tissus sains

Tissu	Dose maximale	Complication
Moelle osseuse	Totale: 8 Gy Segmentaire: 40 Gy	Aplasie médullaire
Ovaire	5 - 15 Gy	Castration
Testicule	5-20 Gy	Stérilité
Rein	15 - 25 Gy	Néphrite radique
Poumon	20-30 Gy	Fibrose pulmonaire
Foie	25-35 Gy (in toto)	Hépatite radique
Intestin	30 Gy (in toto) 50 Gy (RT partielle)	Grêle radique
Moelle épinière	45 Gy	Myélite, paraplégie

# Tolérance des tissus sains

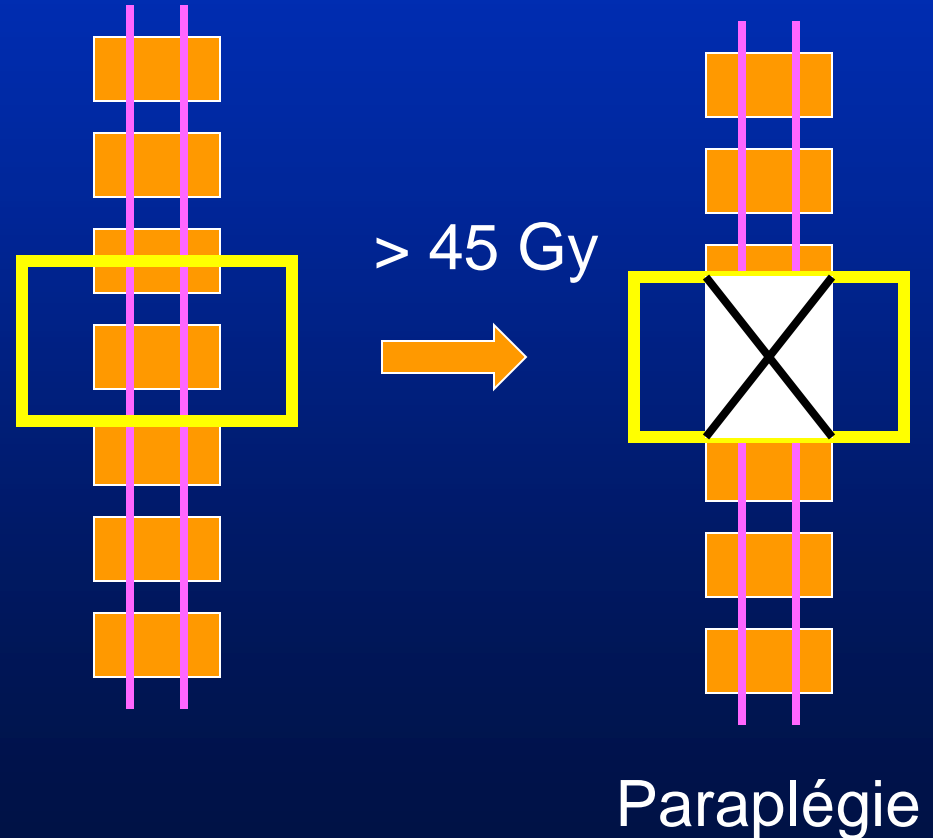
Organe en parallèle:

foie, poumon, reins

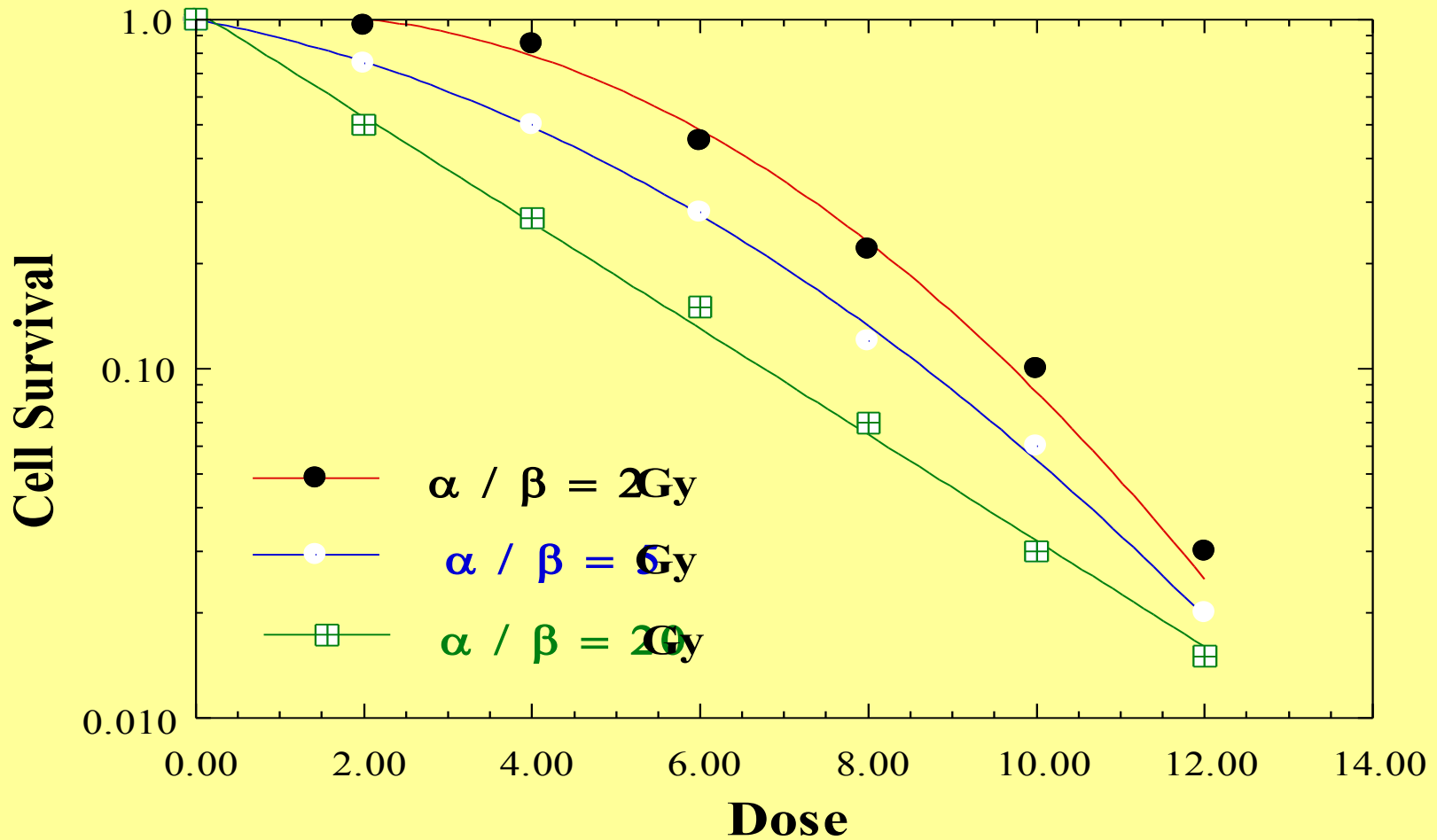


Organe en série:

moelle épinière



# Effet différentiel



# Effet différentiel (2)

- Le fractionnement de la dose  
protège sélectivement les tissus sains  
par rapport aux tumeurs
- Fractionnement:
  - => Meilleure chance de stérilisation tumorale
  - => Moindre toxicité



# Prescription en Radiothérapie

- **Volumes-cibles:**
  - Quels volumes faut-il irradier ?
    - Lit tumoral, tumeur,...
    - Aires ganglionnaires
- **Doses:**
  - Dose totale (en Gy) pour chaque volume-cible
  - Fractionnement:
    - Dose par fraction (en Gy)
    - Nbre de fractions par jour et par semaine
  - Etalement (en jours): durée totale du traitement

# Exemple: cancer du sein après tumorectomie

Volumes-cibles	Dose
Glande mammaire	45 Gy
Lit tumoral	60 Gy
Aires ganglionnaires axillaires	45 Gy
Sus-claviculaires	45 Gy
Mammaires internes	45 Gy

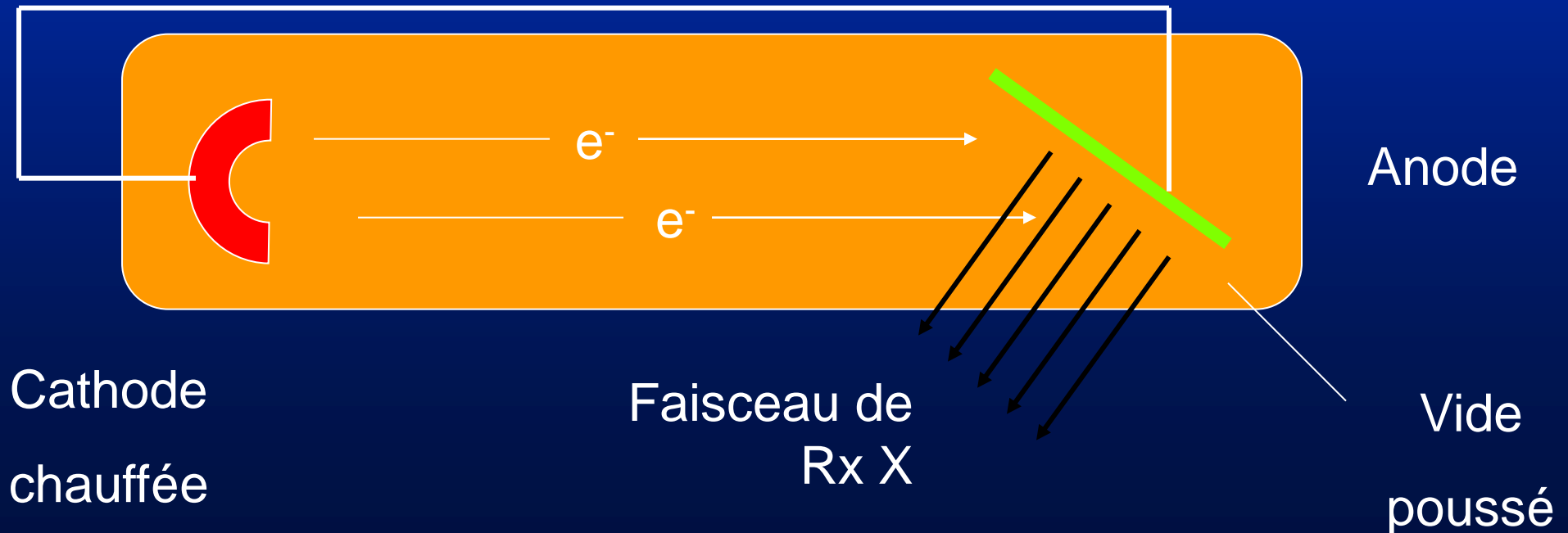
Dose par fraction: 1.8 Gy, Nombre de séances  
par semaine:5, étalement prévu: 6-7 semaines

# Méthodes en Radiothérapie

- Radiothérapie externe:
  - Radiothérapie superficielle  
(Rx X de basse énergie)
  - Télécobalthothérapie
  - Accélérateurs linéaires
- Curiethérapie:
  - Mise en place dans ou au contact de la tumeur  
de sources radio-actives

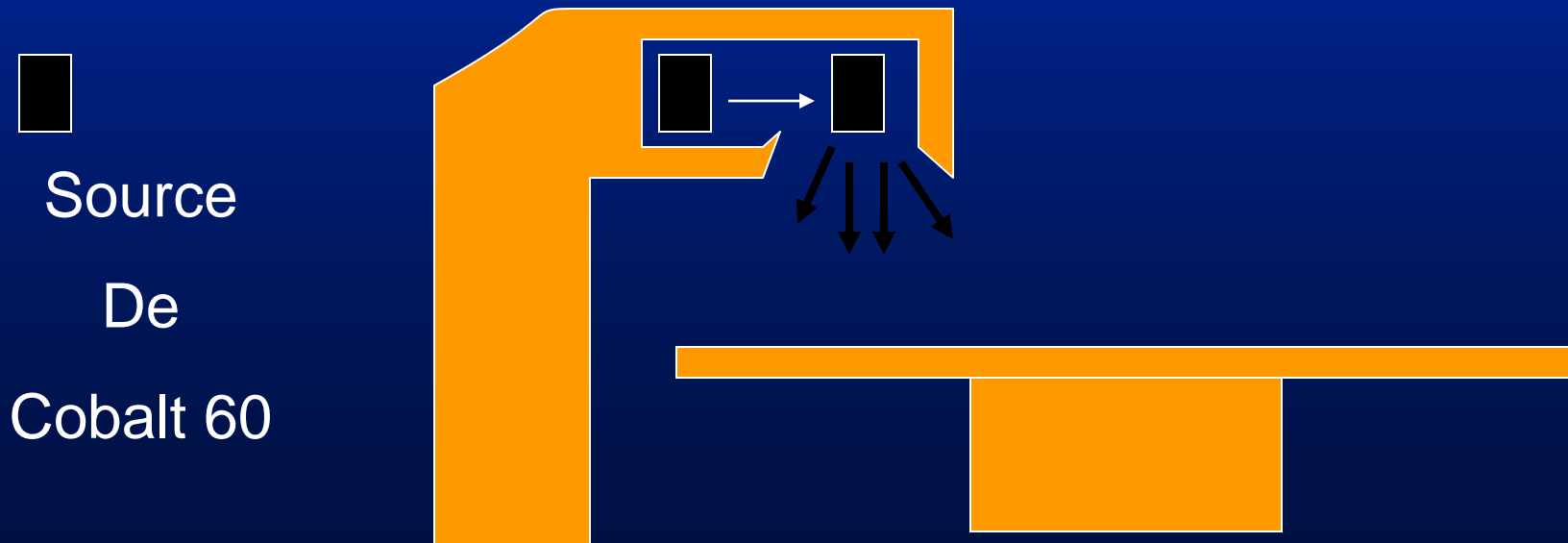
# Radiothérapie externe

- Appareils de radiothérapie superficielle
  - Photons de 50 à 300 KV
  - Carcinomes cutanés, Kaposi,...



# Radiothérapie externe: Cobaltothérapie

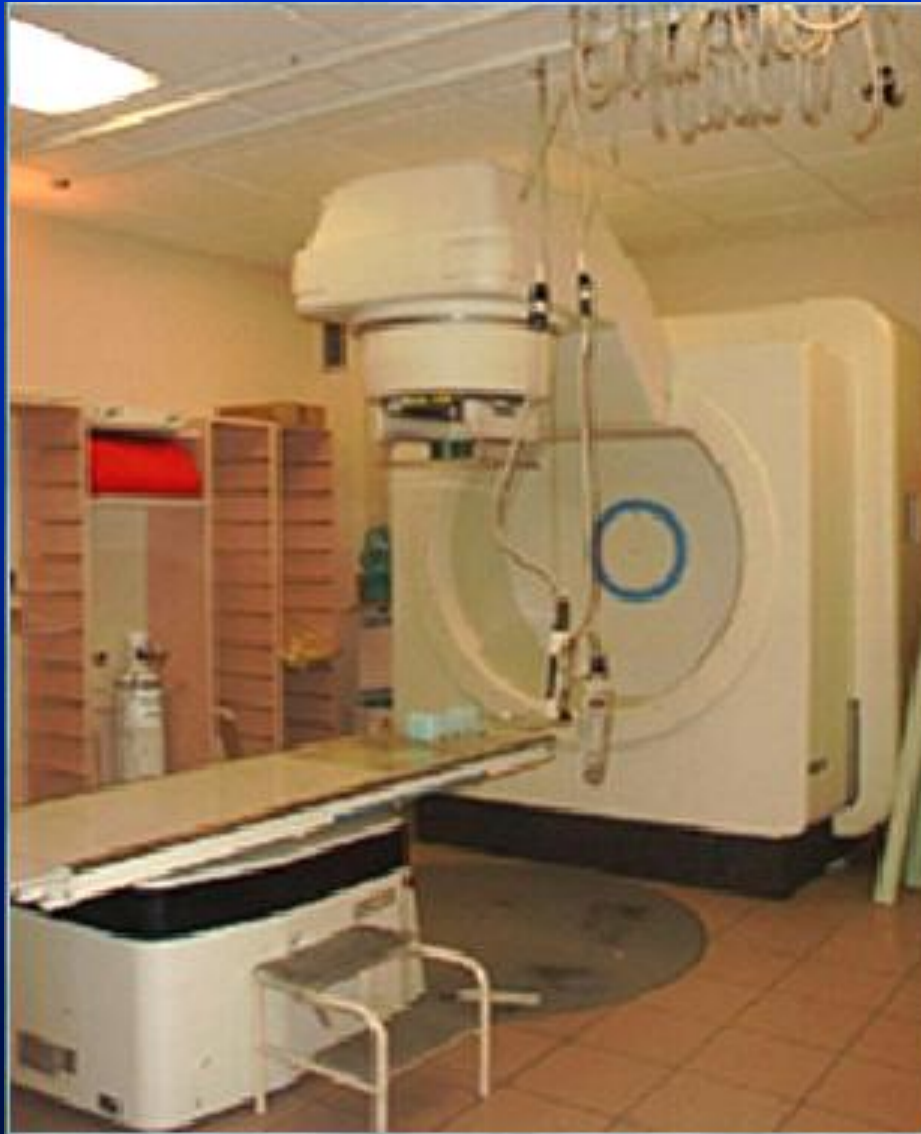
- Désintégration d'un atome de Cobalt60
  - Photons de 1.25 MV (photons Gamma)
  - Tumeurs peu profondes: Sein, ORL,...



# Radiothérapie externe: accélérateurs de particules

- Principe identique au tube de rayons X
  - Mais l'accélération est obtenue par un champ électromagnétique
  - Photons X de 6 à 25 MV
  - Electrons
- Photons 6 MV: Sein, ORL
- Photons 10-18 MV: Tumeurs thoraciques et abdomino-pelviennes
- Electrons: trajet de profondeur définie

# Accélérateurs de particule



# Curiethérapie

**Définition:** Implantation dans - ou contre - la tumeur  
de sources radio-actives

**Sources:**

Radium		Abandonné
Iridium 192	74 jours	Gamma : 612 KeV
Cobaltium 137	30,18 ans	Gamma : 662 KeV



# Débits de dose en curiethérapie

Haut débit (High dose rate HDR)	1 Gy / Min. ( $> 12$ Gy/heure : # RTE)	Iridium 192	Bronche, ? sophage, fond vaginal, col utérin
Bas débit (Low dose rate LDR)	1 Gy/heure ( $< 2$ Gy/heure)	Iridium Césium	Sein, ORL, Col utérin, canal anal
Débit intermédiaire (Intermediate dose rate IDR)	2-12 Gy/heure	Cobalt 60, Iridium	
Très bas débit (Very low dose rate VLDR)	$< 1$ Gy/jour	Iode 125, Palladium	Prostate

# Techniques de curiethérapie (1)

## Curiethérapie interstitielle:

Implantation dans la tumeur de gaines vectrices (aiguilles ou tubes plastiques)

Sous AG ou AL, chargées secondairement des sources radio-actives (chargement différé) Iridium 192 surtout

Cancers du sein, ORL, du canal anal,...

## Curiethérapie interstitielle définitive

Mise en place de grains radio-actifs qui vont perdre progressivement leur activité

Iode 125, Palladium 130 : Cancers de prostate

# Techniques de curiethérapie (2)

## Curiothérapie endocavitaire:

Mise en place de sources radio-actives dans une cavité

Cancers du col, fond vaginal, cavum

Moules personnalisés ou applicateurs spéciaux

## Curiothérapie endoluminales

Lumière des conduits

Bronches, œsophage, ...

Curiothérapie HDR (+++)

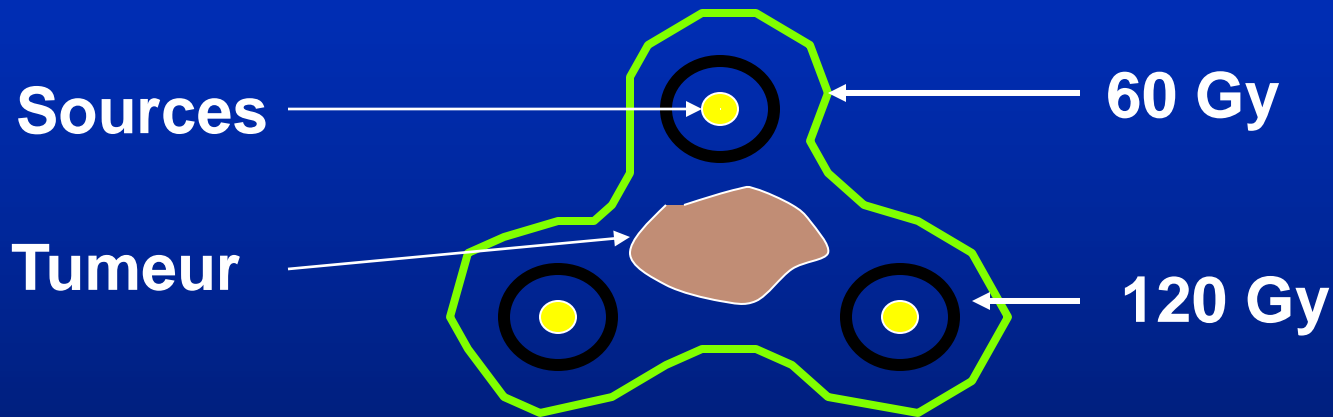
## Plésiocuriethérapie

Application sur la peau d'un dispositif radio-actif

(plaque de collagène « bardée » de gaines vectrices)

# Dosimétrie en curiethérapie

En curiethérapie, la dose décroît quand on s'éloigne de la source  
(loi de l'inverse carré de la distance)



**Dosimétrie prévisionnelle:** règles permettant de réaliser  
une implantation correcte (système de Paris):

Sources équidistantes et parallèles

**Dosimétrie vraie:** après l'implantation

# Comment améliore l'efficacité de la radiothérapie ?

- 1) Modifications du fractionnement
- 2) Amélioration de l'oxygénation tumorale
- 3) Associations chimio-radiothérapies
- 4) Radiothérapie conformationnelle  
ou en modulation d'intensité

# Modifications du fractionnement

Fractionnement standard: 5 x 2 Gy/ semaine

70 Gy <-----> 7 semaines

Fractionnement accéléré: Dose identique, en moins de temps

But: combattre la repopulation tumorale

Hyperfractionnement: Augmentation de la dose totale

en diminuant la dose par fraction

(utiliser au maximum l'effet différentiel

Tumeur/tissu sain

Etagement identique

# Associations chimio-radiothérapies: Justifications

- Coopération spatiale
  - 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**

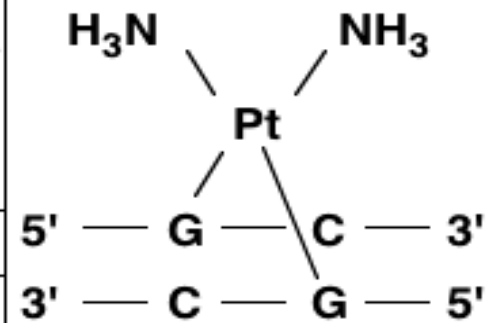
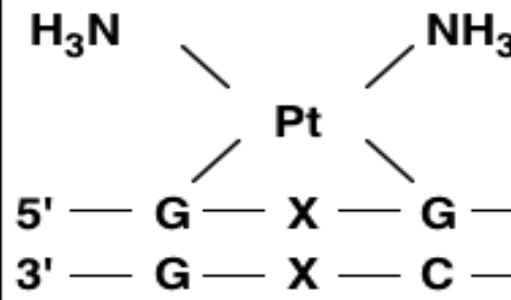
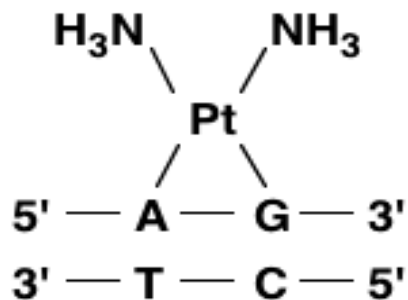
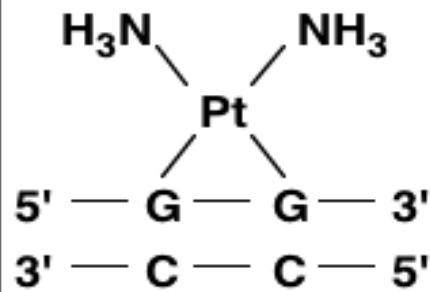


# Cisplatine

## Sels de Platine (Cisplatine ou Carboplatine) $\Rightarrow$ Création d'adduits sur l'ADN

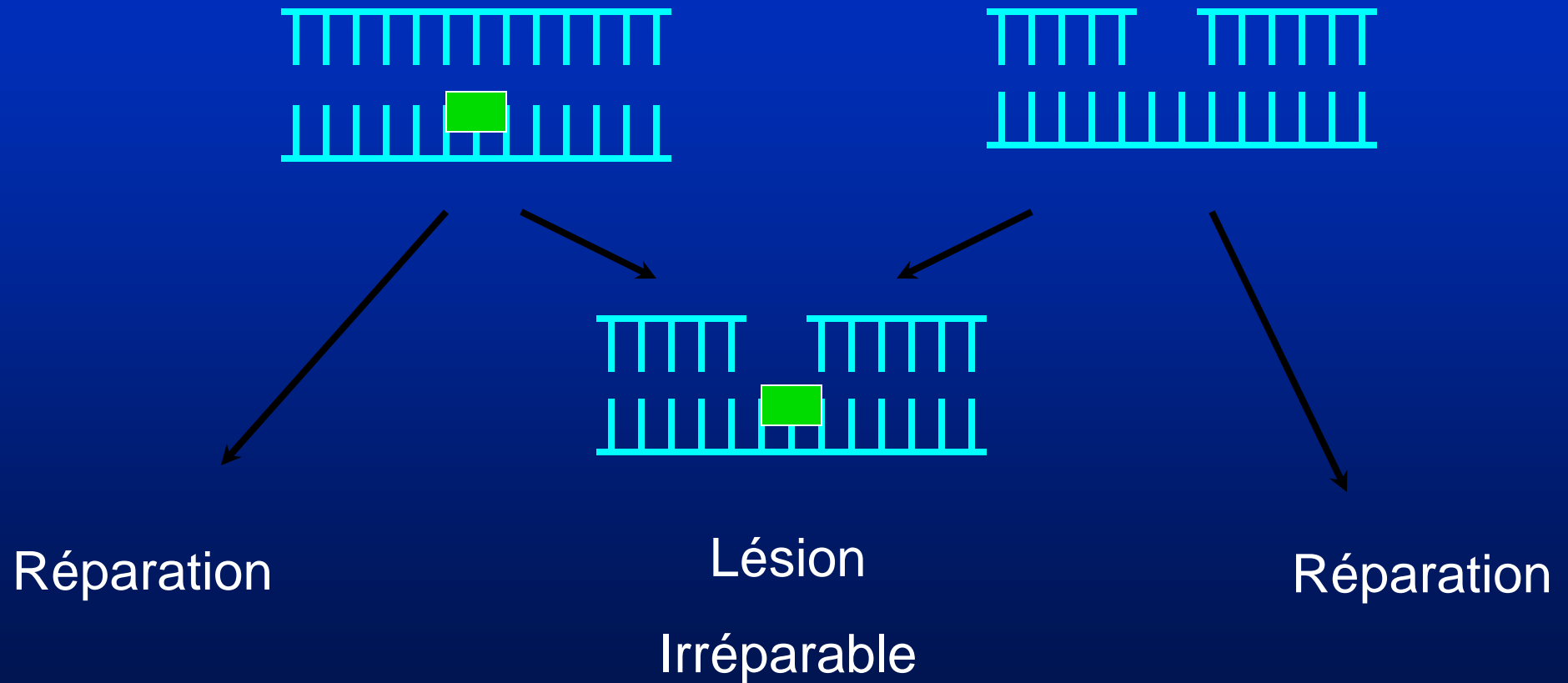
Adduits intra-brins (95% des adduits)

Adduit inter-brin  
(5% des adduits)



Les adduits inter-brins sont responsables de la létalité cellulaire

# Interaction Cisplatine - Irradiation

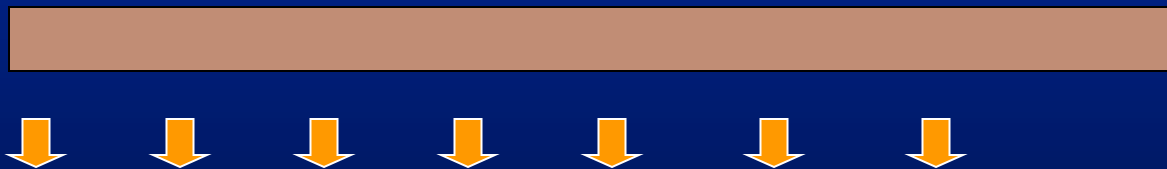


# Associations chimio-radiothérapies

Séquentielle: La CT est faite avant ou après la RT



Concomitante: La CT est faite pendant la RT



Alternée: La RT est faite pendant les intercures de CT



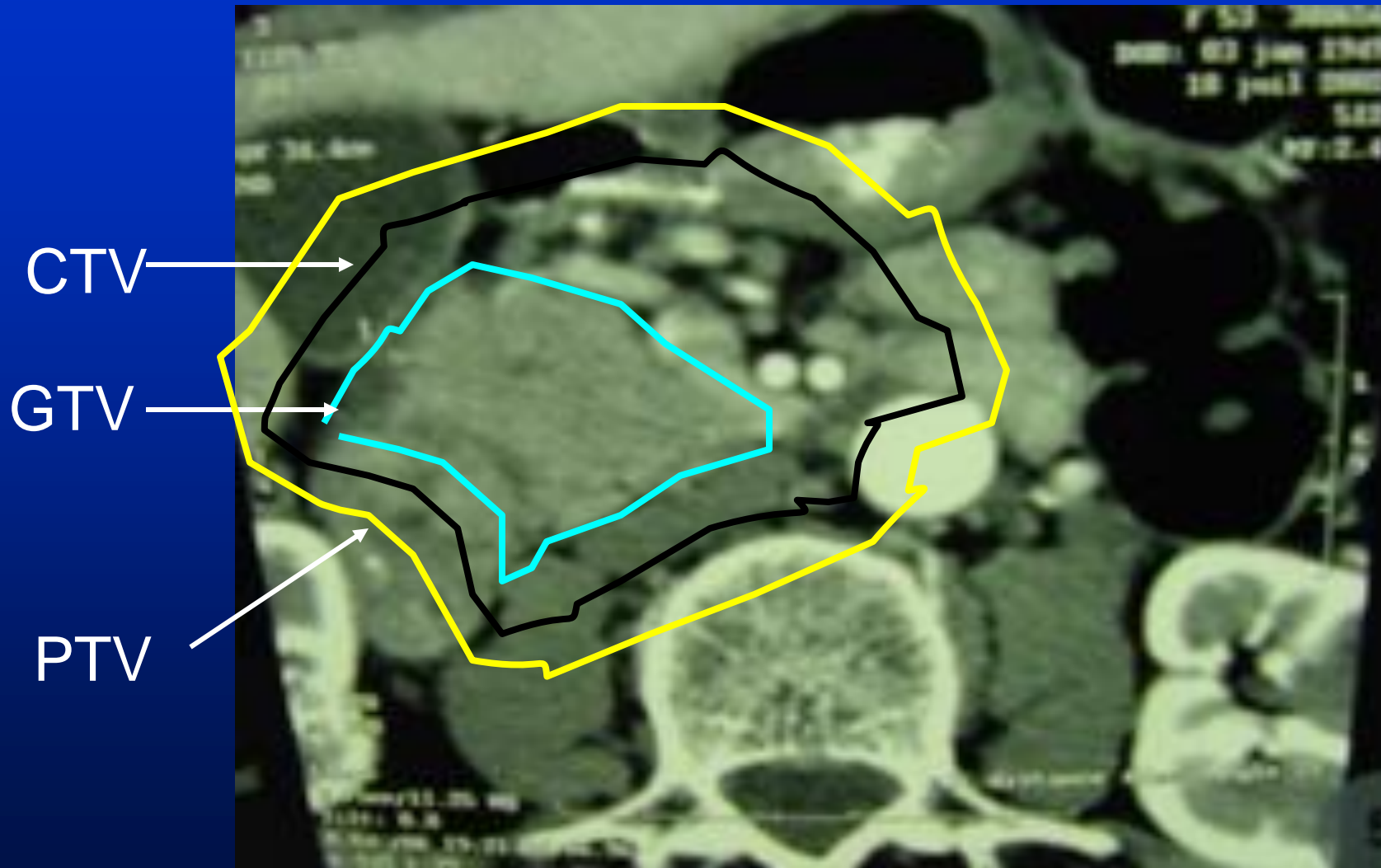
# Radiothérapie conformationnelle

- Mise en place du malade/ contention
- Réalisation d'un scanner en position de traitement
- Contourage sur chaque coupe scanner de la tumeur
- Reconstruction en 3 dimensions
- Adaptation des faisceaux très précisément à la tumeur

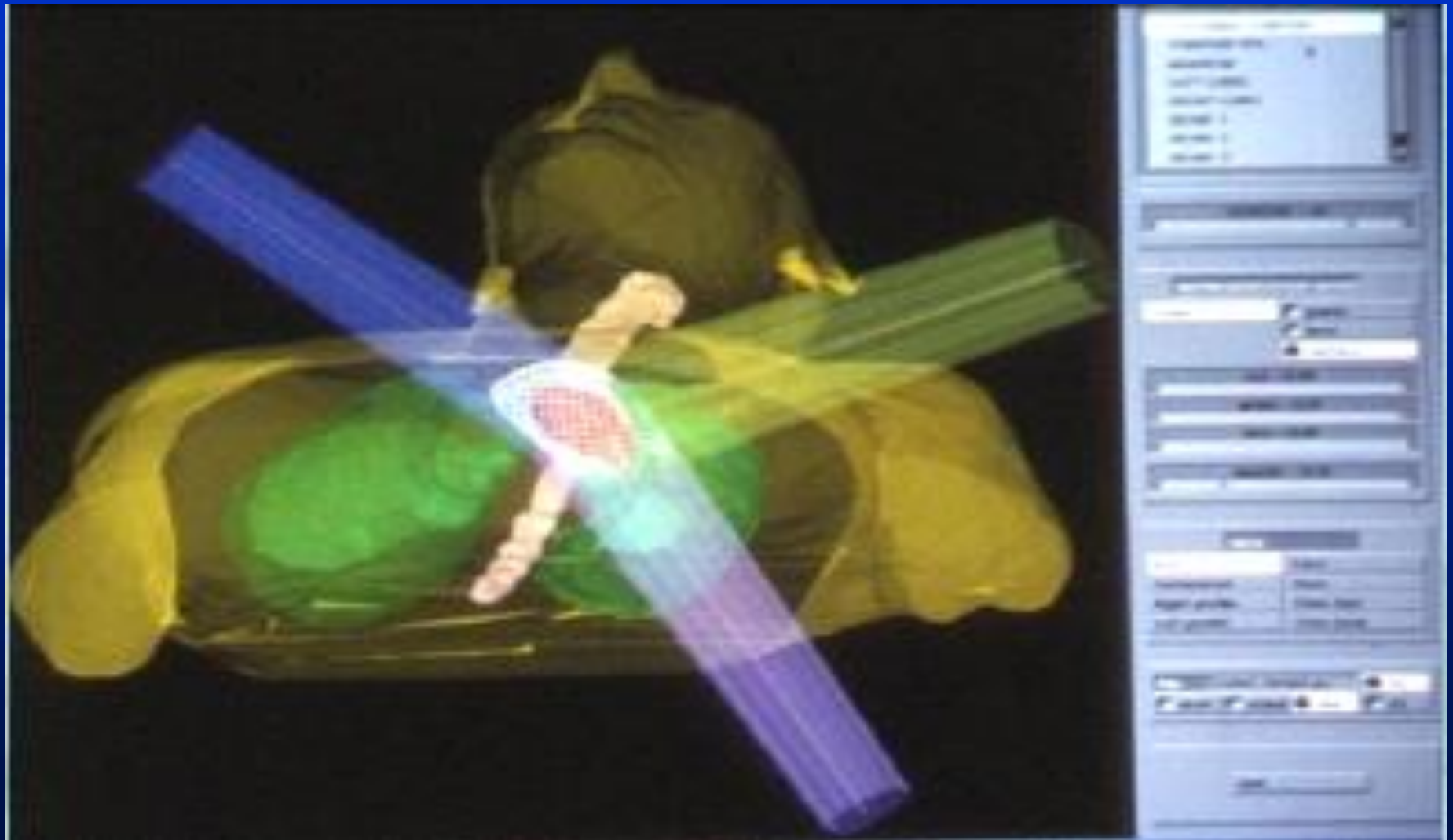
# Volumes-cibles en radiothérapie

- **GTV: Gross tumor volume**
  - Volume tumoral macroscopique
  - La tumeur visible sur le scanner
- **CTV: Clinical target volume**
  - GTV + extension infra-clinique
  - La tumeur plus les extension supposées
- **PTV: Planned Target volume**
  - CTV + marges de sécurité prenant en compte les mouvements de la tumeur et du malade

# Volumes-cibles en radiothérapie



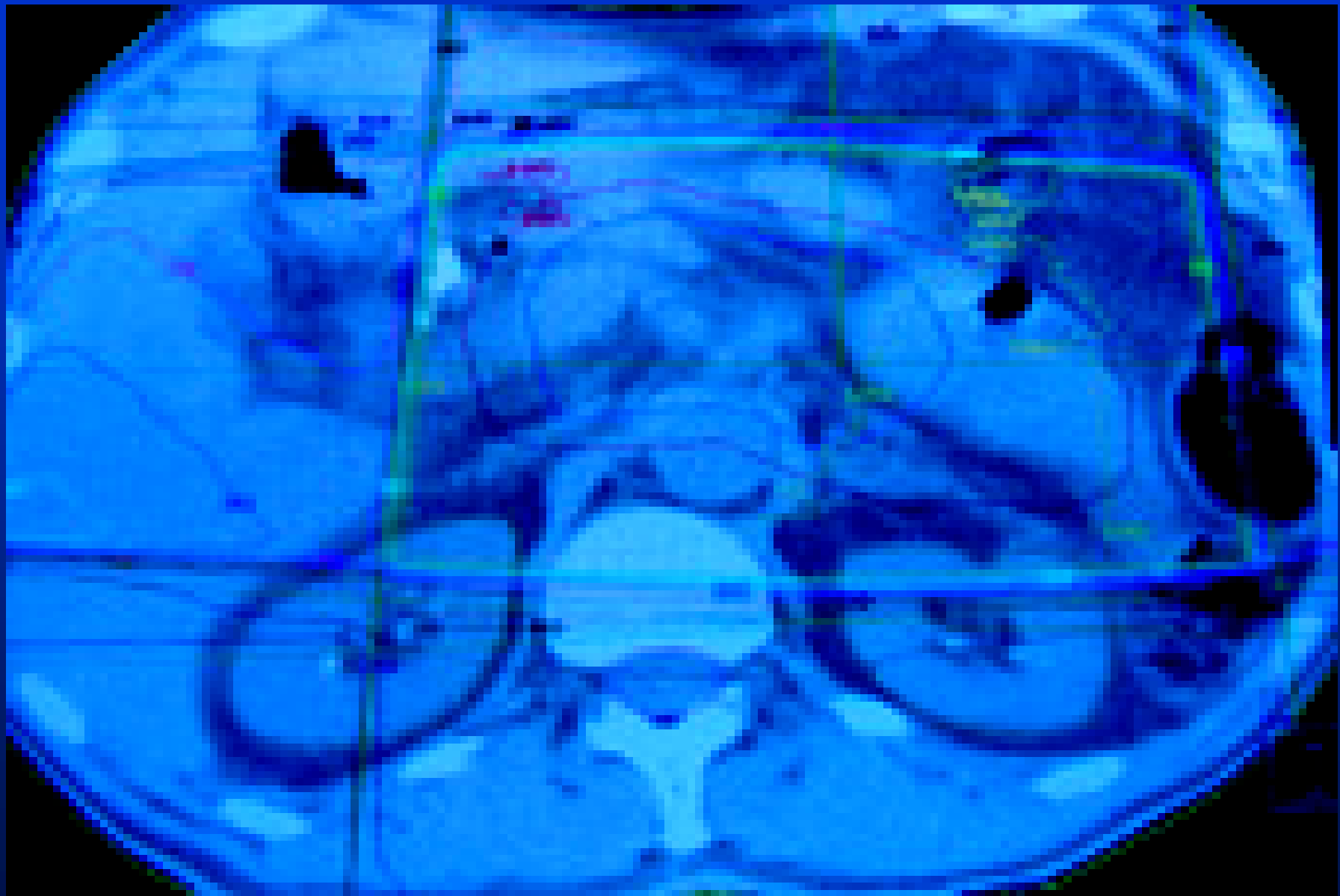
# Radiothérapie conformationnelle











# Conclusion

Technique thérapeutique irremplaçable

Actuellement efficace et bien tolérée

Sophistication des protocoles et des technologies

Approche multidisciplinaire (+++)



# Traitements médicaux

- chimiothérapie
- hormonothérapie
- immunothérapie
- thérapies ciblées

# Chimiothérapie

## principes, toxicités

= Traitement systemique

- Comme l'hormonothérapie  
les thérapeutiques ciblées
- ≠ traitements loco-régionaux  
chirurgie  
radiothérapie

## Objectifs / contextes d'utilisation

- curatif :

adjuvant = après la chirurgie

néo-adjuvant = avant la chirurgie

- palliatif

# Chimiothérapie

- But: détruire les cellules cancéreuses
- Utilisée lorsque le cancer est chimiosensible en situation:
  - Métastatique (réponse complète, réponse partielle, durée de la réponse...)
  - Adjuvante à l'acte locorégional
  - En première intention (néoadjuvante) pour augmenter les chances de conservation d'un organe, pour traiter rapidement en cas d'évolutivité



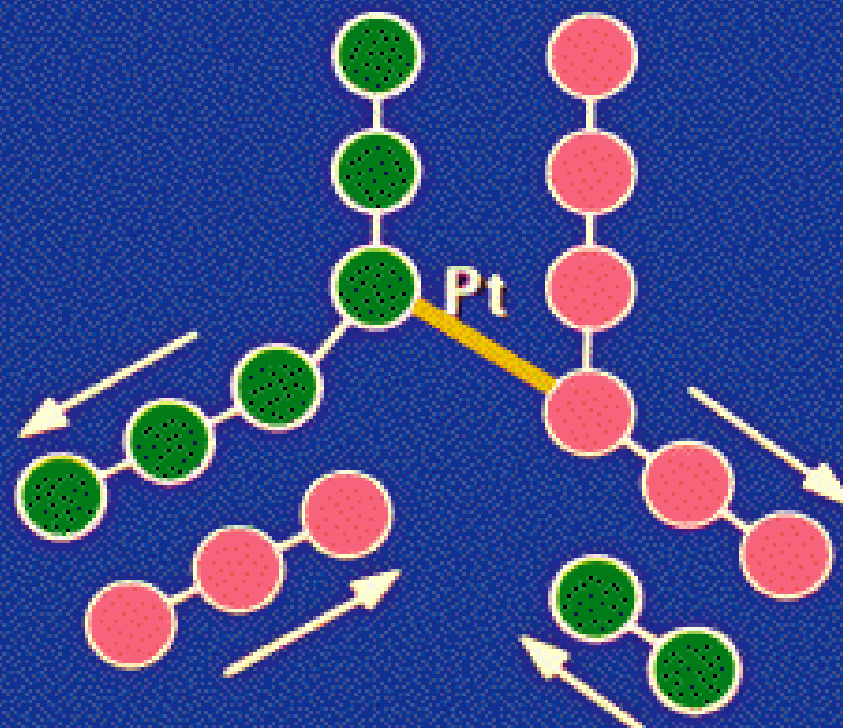
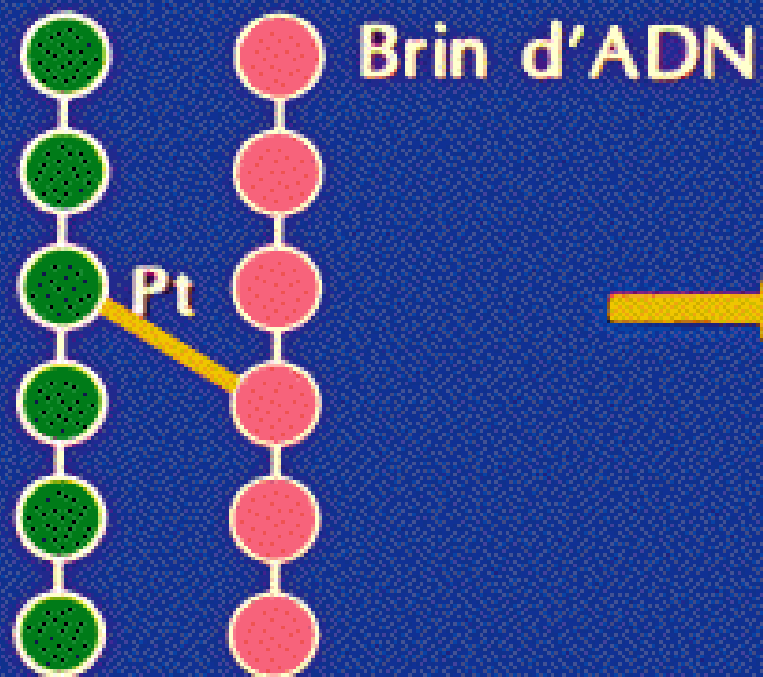
# Chimiothérapie

## Mécanismes d'action:

- Empêcher la multiplication cellulaire en interagissant avec l'ADN pour en inhiber la réplication et/ou la synthèse protéique
- Perturber le métabolisme des acides nucléiques
- Agir au niveau du fuseau qui se forme au moment de la division cellulaire

# Médicaments ayant une action directe au niveau de l'ADN

- 1. Les agents alkylants: ils vont fixer un groupe alkyl ( $R-CH_2$ ) sur des acides nucléiques et créer ainsi un pont entre deux chaînes d'ADN ou dans une même chaîne empêchant ainsi la réplication de l'ADN (cyclophosphamide, chlorambucil...)
- 1'. Les médicaments qui provoquent directement des ruptures dans les bras d'ADN à la manière des radiations ionisantes (agents radiomimétiques: platine).



Blocage  
de la réplication

# Médicaments ayant une action directe au niveau de l'ADN

- 2. Les agents qui agissent sur les enzymes qui règlent la structure spatiale de l'ADN: les topo-isomérases. Les topo-isomérases coupent l'ADN, permettent à un double brin de passer par l'ouverture ainsi créée puis ressoudent le brin d'ADN. Les agents anti-cancéreux empêchent cette soudure ce qui interdit la réplication et la transcription de l'ADN
- On les appelle les anti topo-isomérases (vépéside, téniposide, anthracyclines...)

## Composition de L'ADN



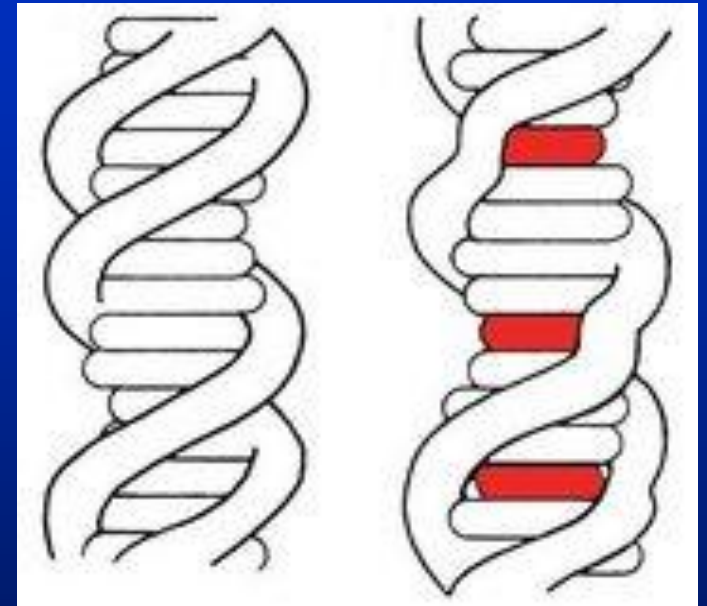
### 3.les intercalants

Ils s'intercalent entre 2 paires de bases et perturbent la structure hélicoïdale de l'ADN, empêchant ainsi la réplication et la transcription  
=

anthracyclines

- doxorubicine

- farmorubicine



## Médicaments ayant une interaction indirecte avec les acides nucléiques

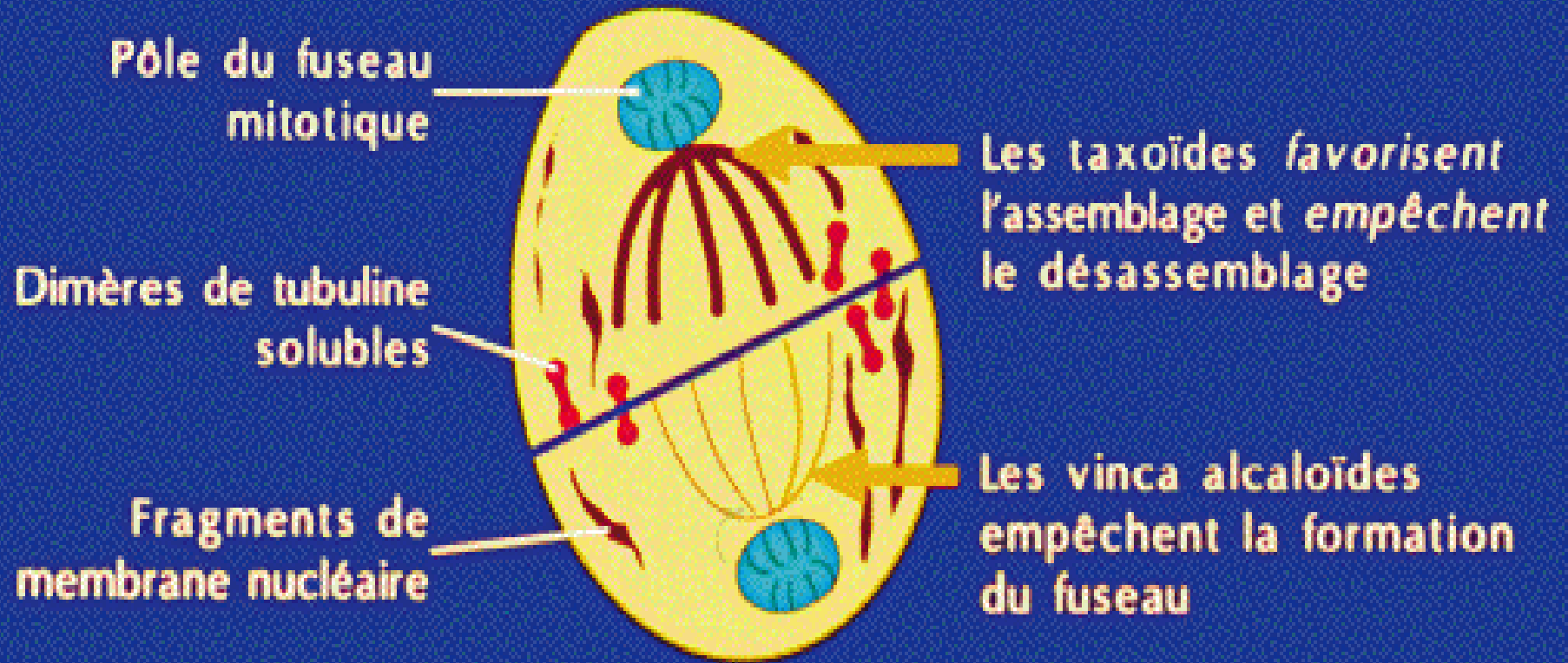
- Leur cible sont les enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques et qui interfèrent avec leur métabolisme: ce sont les antimétabolites
  - Analogues des purines (purinéthol...)
  - Analogues des pyrimidines (fluoro-uracile...)
  - Antagonistes des folates (méthotrexate...)
  - Antagonistes de la thymidilate synthétase (tomudex...)

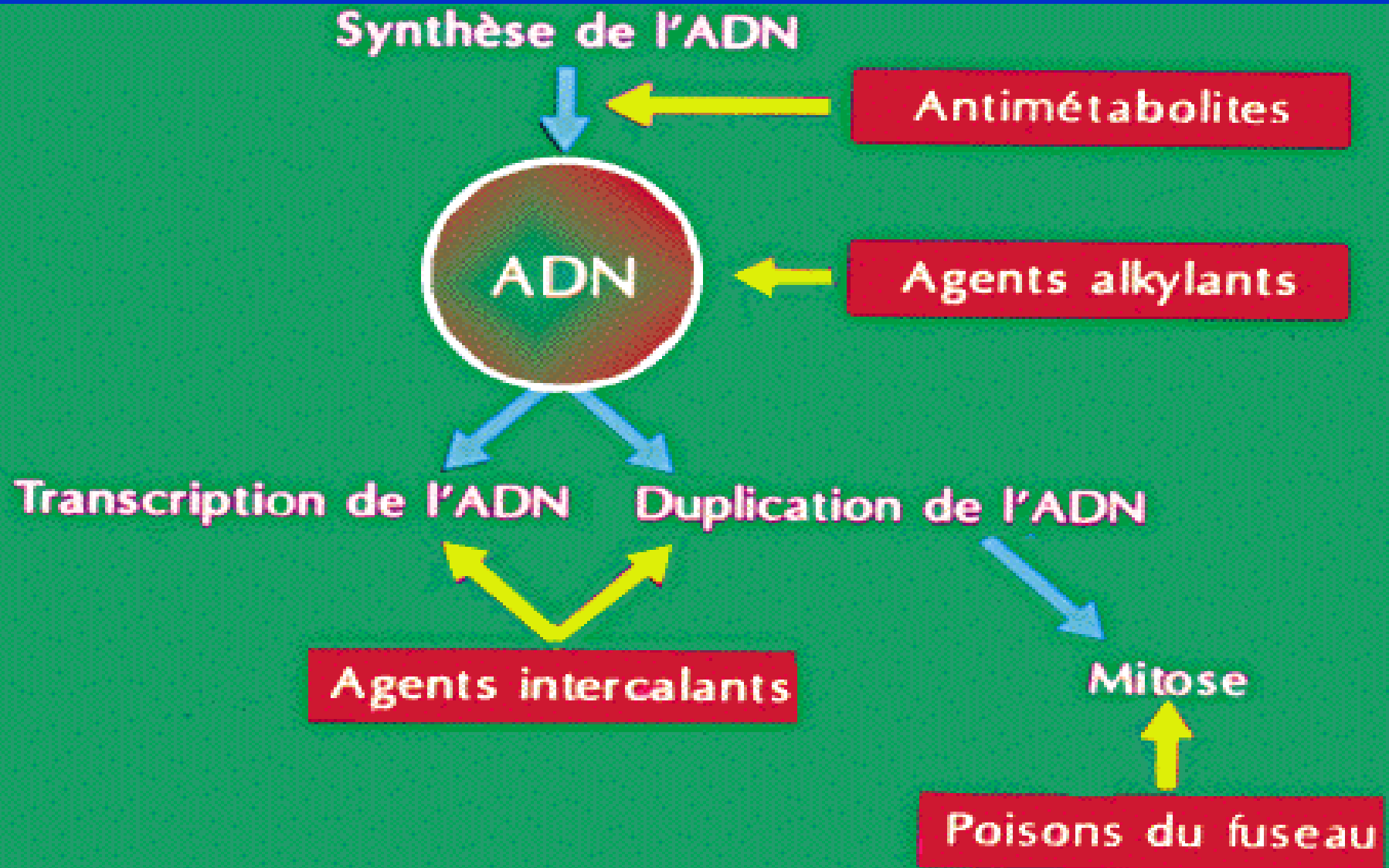
# Agents du fuseau

- Ce sont des agents qui altèrent ou stabilisent la structure du fuseau et qui bloquent ainsi la division cellulaire
- Ce sont les alcaloïdes de la pervenche et les taxanes



## Mitose : Pré-métaphase





# Chimiothérapie

- L'agent anti-cancéreux peut être préférentiellement capté par les cellules cancéreuses
- Surtout, celles-ci ont une capacité de réparation moindre que les cellules normales
- Le rapport efficacité sur toxicité reste cependant bas
- Une dose donnée de médicaments ne peut tuer qu'une partie des cellules, un certain nombre échappe à cette destruction. Les cellules cancéreuses peuvent créer leur propres outils de défense contre la chimiothérapie

# Chimiothérapie

- On associe souvent plusieurs agents anti-cancéreux avec des modes d'action différents pour contourner ces mécanismes de résistance
- Le choix des médicaments tient également compte des toxicités attendues
- Plus la masse tumorale est importante, plus le volume résiduel post-chimiothérapie est important, plus les chances de guérison sont faibles

# Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- En général réversibles s'observant dans les heures qui suivent et pouvant durer 4 à 8 semaines après l'administration du produit
- Elles sont fonction de la dose administrée, des modalités d'administration et de l'état de l'individu traité

# Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité hématologique par destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est réversible et généralement non cumulative. On peut observer une leucopénie, une thrombopénie et une anémie
- Immuno-suppression en règle modérée

# Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité gastro-intestinale:
  - Nausées et vomissements
  - Mucites
  - Troubles du transit
- Toxicité rénale
  - Néphrotoxicité du cisplatine et du méthotrexate
  - Toxicité au niveau de l'urothélium de l'acroléine (cyclophosphamide, ifosfamide)

# Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité cutanée et des phanères:
  - Alopécie
  - Onychodysplasie
  - Mélanodermie, exanthème
  - Réactions caustiques (extravasation)
- Toxicité cardiaque et hépatique
- Neurotoxicité
  - Périphérique: paresthésies..;
  - Centrale
- Réactions allergiques



# Toxicités chroniques

- Myélotoxicité: risque leucémogène
- Toxicité cardiaque: insuffisance cardiaque
- Toxicité hépatique: hépatite chronique, cirrhose
- Toxicité pulmonaire: fibrose
- Neurotoxicité centrale et périphérique
- Fertilité, fonctions gonadiques

# Exemples par molécule

Anthracyclines : farmorubicine  
doxorubicine

Toxicité cardiaque chronique (doses seuils  
toxiques)

Toxicité aigüe digestive haute

hémato

locale (extravasation)

alopécie

## Taxanes:

**toxicité hématologique**

**+ docétaxel : oedèmes**

**toxicité cutanée**

**toxicité unguéale**

**alopécie ++**

**+ paclitaxel : réactions allergiques**

**neuropathie périphérique**

**alopécie**

## Cisplatine:

**toxicité rénale**

**neuropathie périphérique**

**hypoacousie**

## Capécitabine

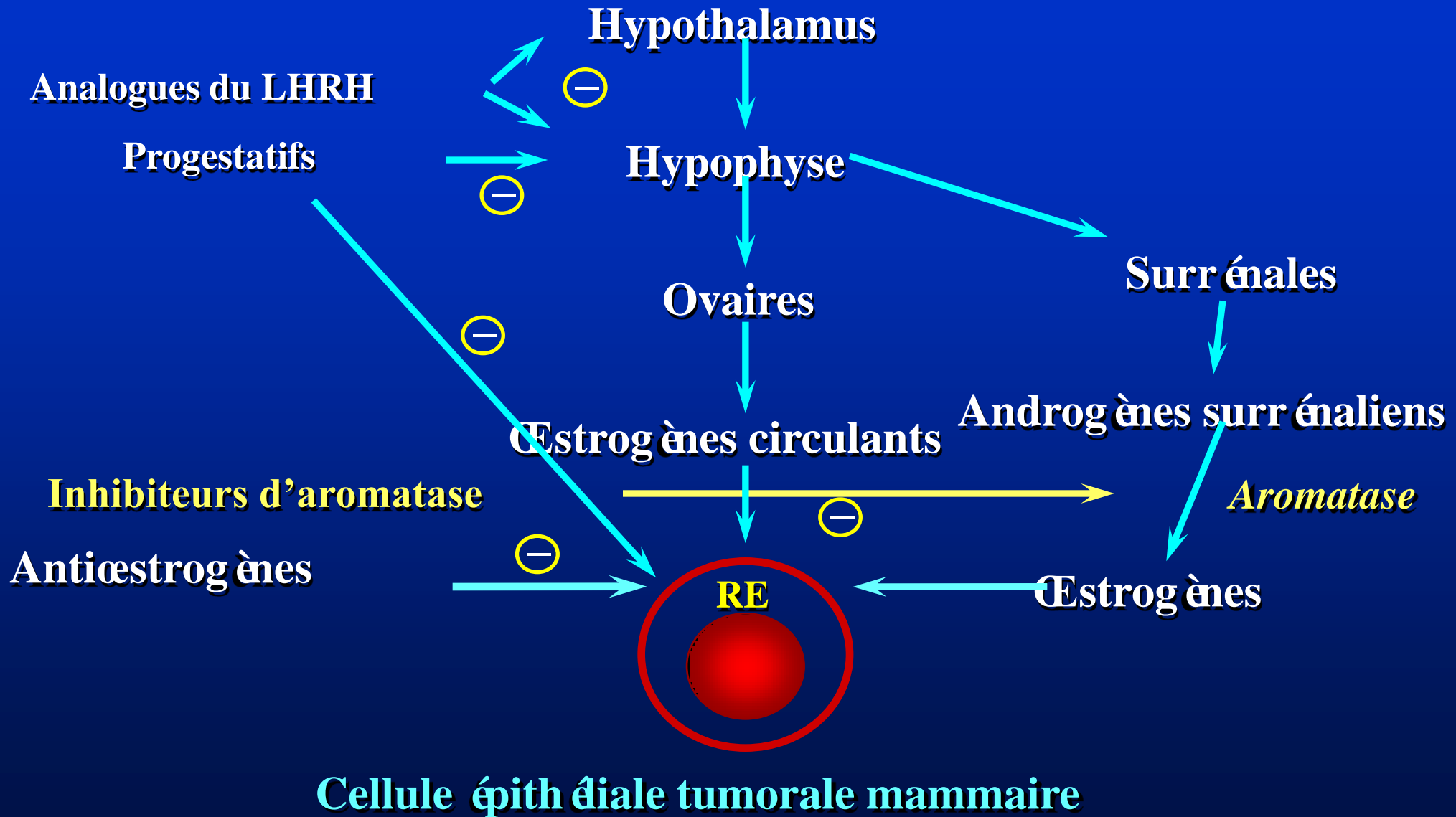
**toxicité mains - pieds**

# Hormonothérapie anticancéreuse

# Généralités

- Certains cancers sont hormono-dépendants: leur croissance est facilitée par les hormones et en particulier les estrogènes ou les androgènes qui agissent comme des facteurs de croissance ou qui interfèrent avec d'autres facteurs de croissance impliqués dans la prolifération tumorale
- Le but des traitements hormonaux sera d'empêcher l'action ou la production de ces hormones
- Il y a essentiellement deux cancers hormono dépendants: le cancer du sein et le cancer de la prostate

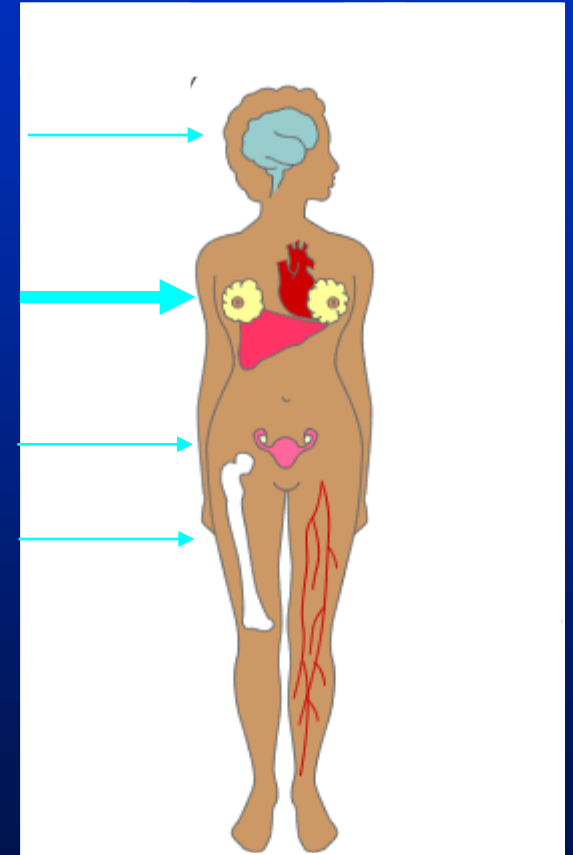
# RE : « cible du traitement hormonal »



# Les œstrogènes

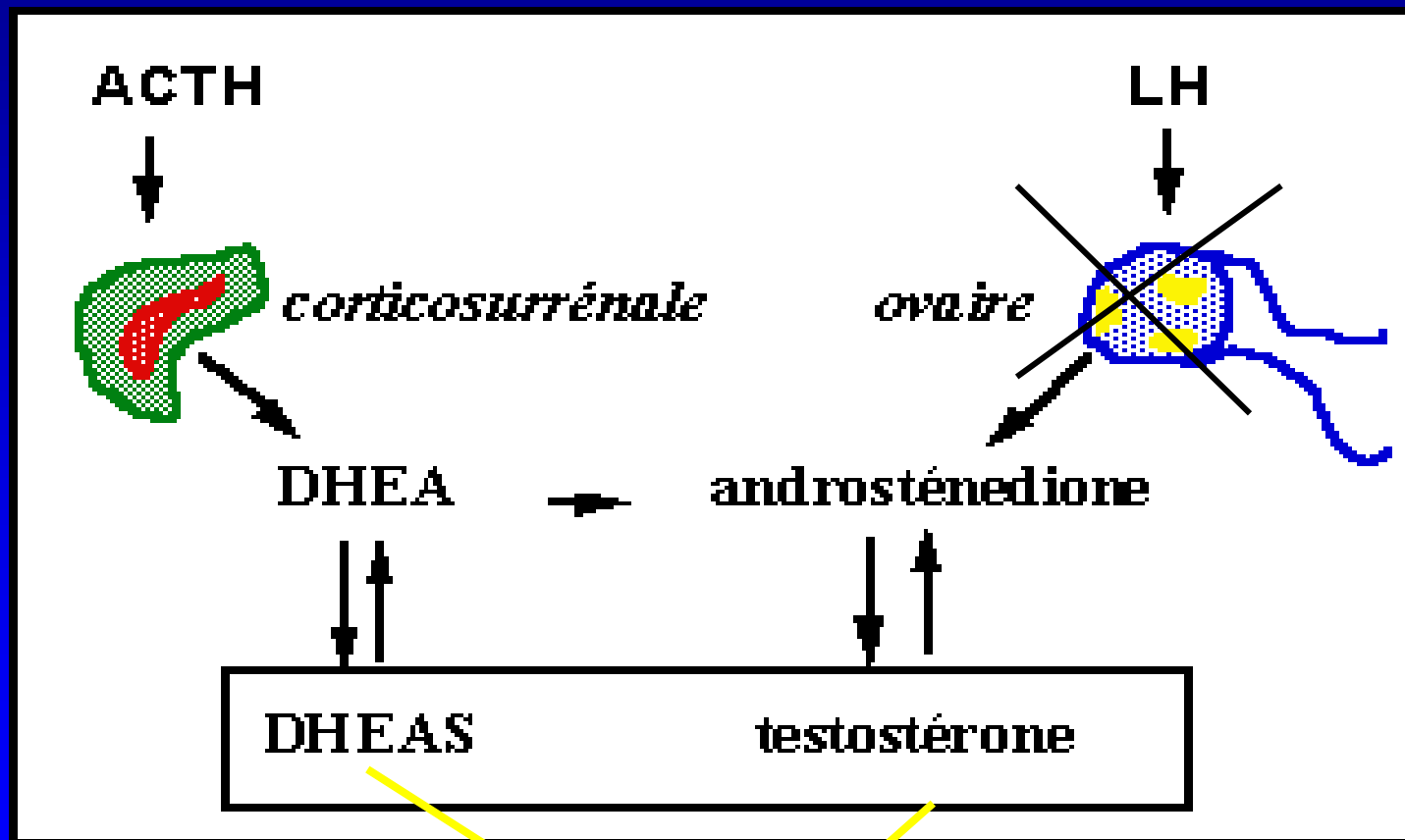
- 1) Produits par les ovaires  
(femme non ménopausée)
- 2) Transformés à partir  
d' androgènes surrénaliens  
(femme ménopausée)

Cibles

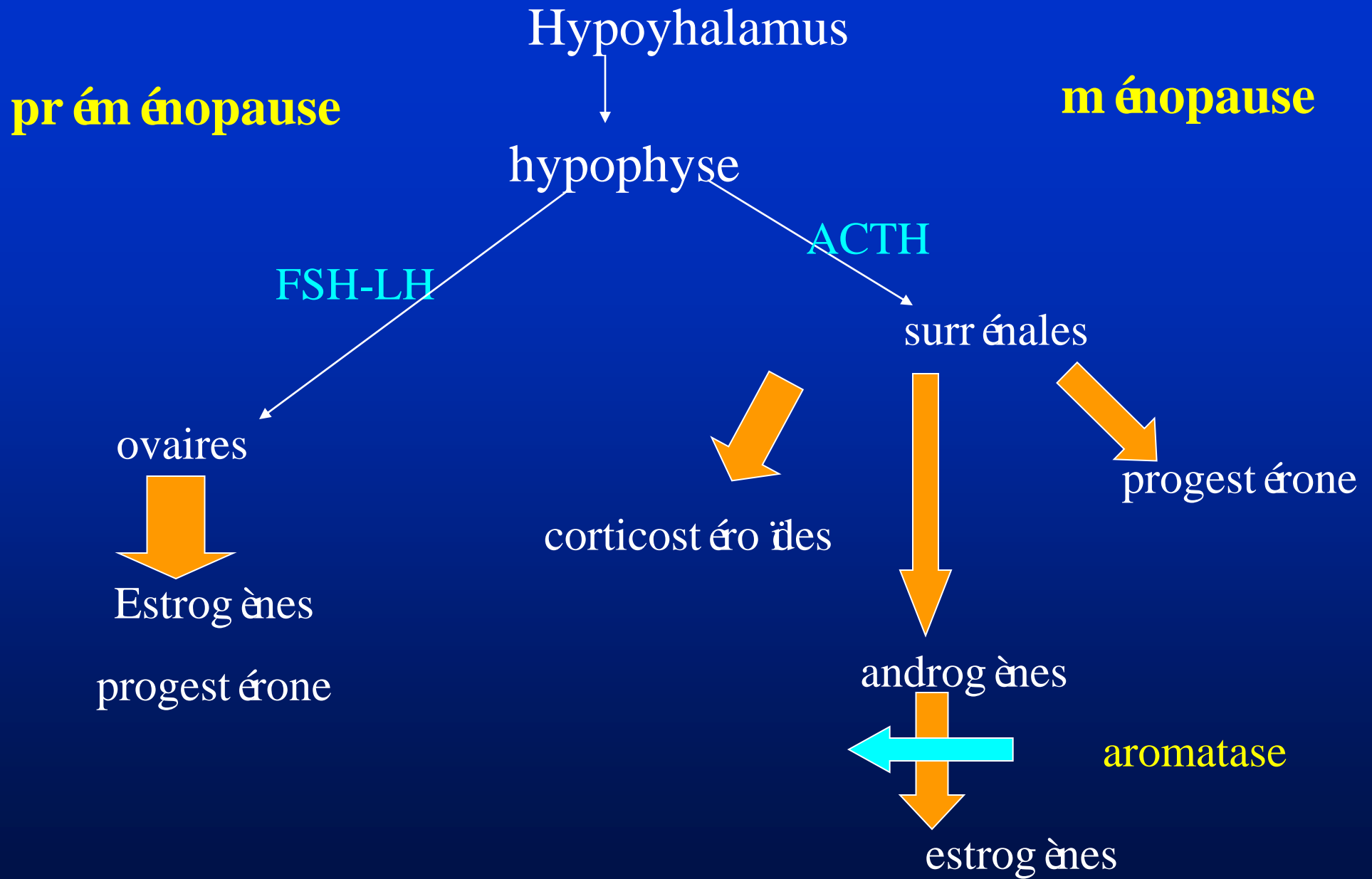




# Régulation physiologique des sécrétions hormonales (femme ménopausée)

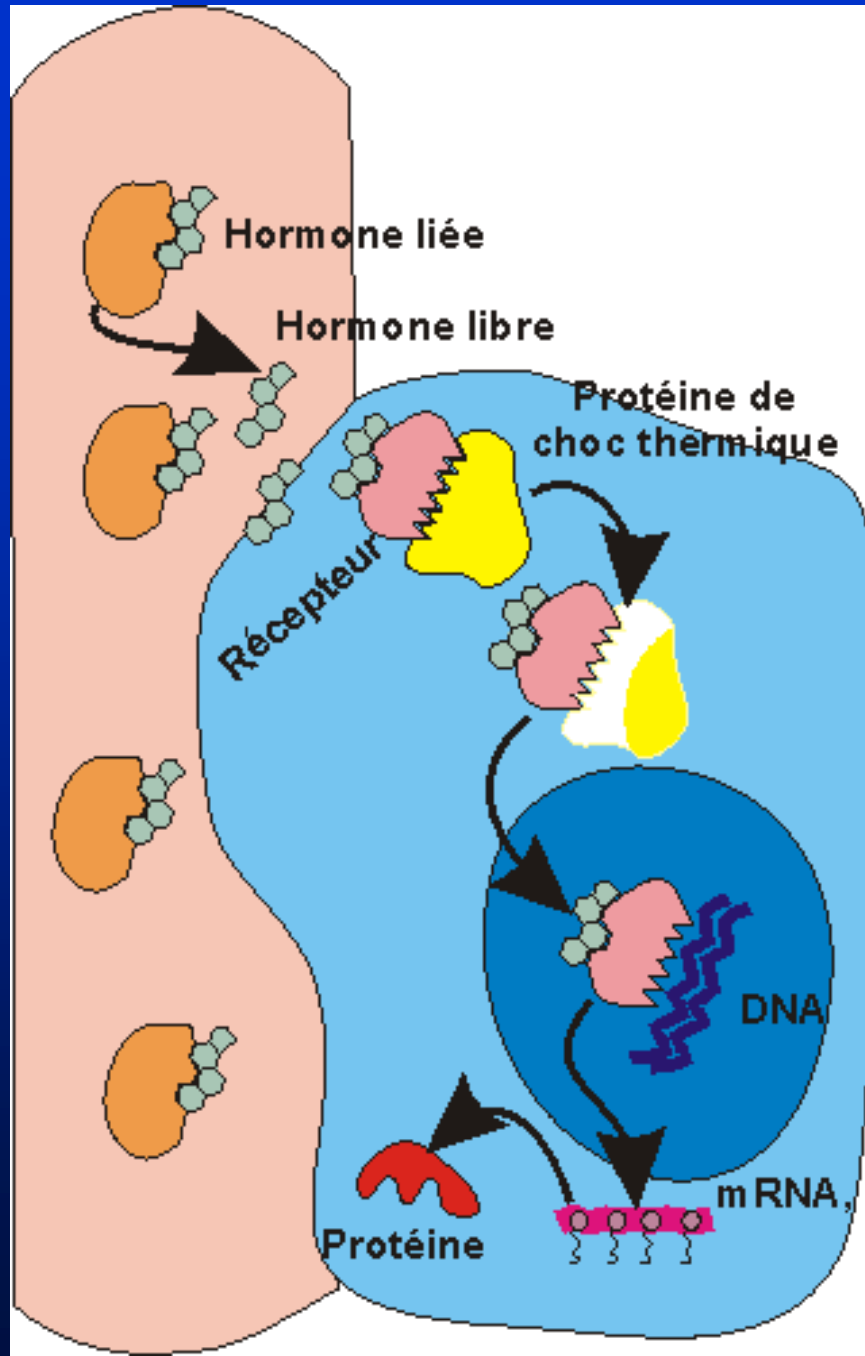


**Estrogènes**



# Hormonothérapie du cancer du sein

- Bloquer la synthèse des estrogènes:
  - Ovariectomie , irradiation ovarienne
  - Analogues LH-RH
  - Inhibiteurs de l'aromatase
- Empêcher l'action des estrogènes:
  - Molécules qui vont se fixer au niveau des tissus sur les récepteurs des estrogènes (tamoxifène, SERM, inhibiteurs purs...)



Les stéroïdes pénètrent dans la cellule cancéreuse, sont transportées dans le noyau par un récepteur cytosolique spécifique

Le récepteur est lié aux protéines de choc thermique

Au niveau du noyau, le récepteur active la transcription des synthèses nécessaires à la trophicité cellulaire

# Hormonothérapie

- Tamoxifène et apparentés: vont se fixer sur les récepteurs hormonaux et empêcher ainsi l'action des estrogènes
- 20 mg/j per os pendant 5 ans
- Effets indésirables:
  - Fréquents: BVM, leucorrhées, tendance dépressive
  - Rares: accidents thrombo-emboliques, cancer de l'endomètre, hépatite, troubles oculaires

# Hormonothérapie

- Fulvestrant (faslodex\*) antiestrogène pur
- Il se fixe sur les récepteurs des estrogènes et induit leurs dégradation
- Il n'a pas d'effet agoniste des estrogènes
- Injection IM avec dose de charge: 500 mg J1, J14, J28 puis tous les 28 jours
- EI: douleur au point d'injection, bouffées de chaleur, fatigue, nausées
- Utilisé actuellement en situation métastatique

# Hormonothérapie

- Analogues LH-RH, ovariectomie, irradiation ovarienne
- Empêcher la production des estrogènes, de manière définitive en cas de castration ou d'irradiation de manière éventuellement réversible par les analogues LH-RH
- Les analogues LH-RH rompent le caractère pulsatile de la sécrétion de LHRH provoquant un effondrement de leur sécrétion puis des estrogènes
- Effets indésirables: ménopause brutale et ses symptômes (BVM, arthralgies, diminution de la libido...ostéoporose...)

# Hormonothérapie

- Inhibiteurs de l'aromatase: empêcher la conversion périphérique des androgènes en estrogènes chez les femmes ménopausées
- Anastrozole, Letrozole, Exemestane
- Administration per os à priori sur une durée de 5 ans ou en relais du tamoxifène
- Effets indésirables: myalgies, athralgies, BVM, fatigue, diarrhée, sécheresse vaginale, diminution de la libido, ostéoporose...



# Hormonothérapie

- Progestatifs à forte dose
- Ils agissent en inhibant la synthèse des hormones gonadotropes au niveau hypophysaire mais aussi en bloquant les récepteurs de la progestérone
- Ils sont moins utilisés en raison de leurs effets secondaires: accidents thromboemboliques, prise de poids, rétention hydrosodée, HTA...

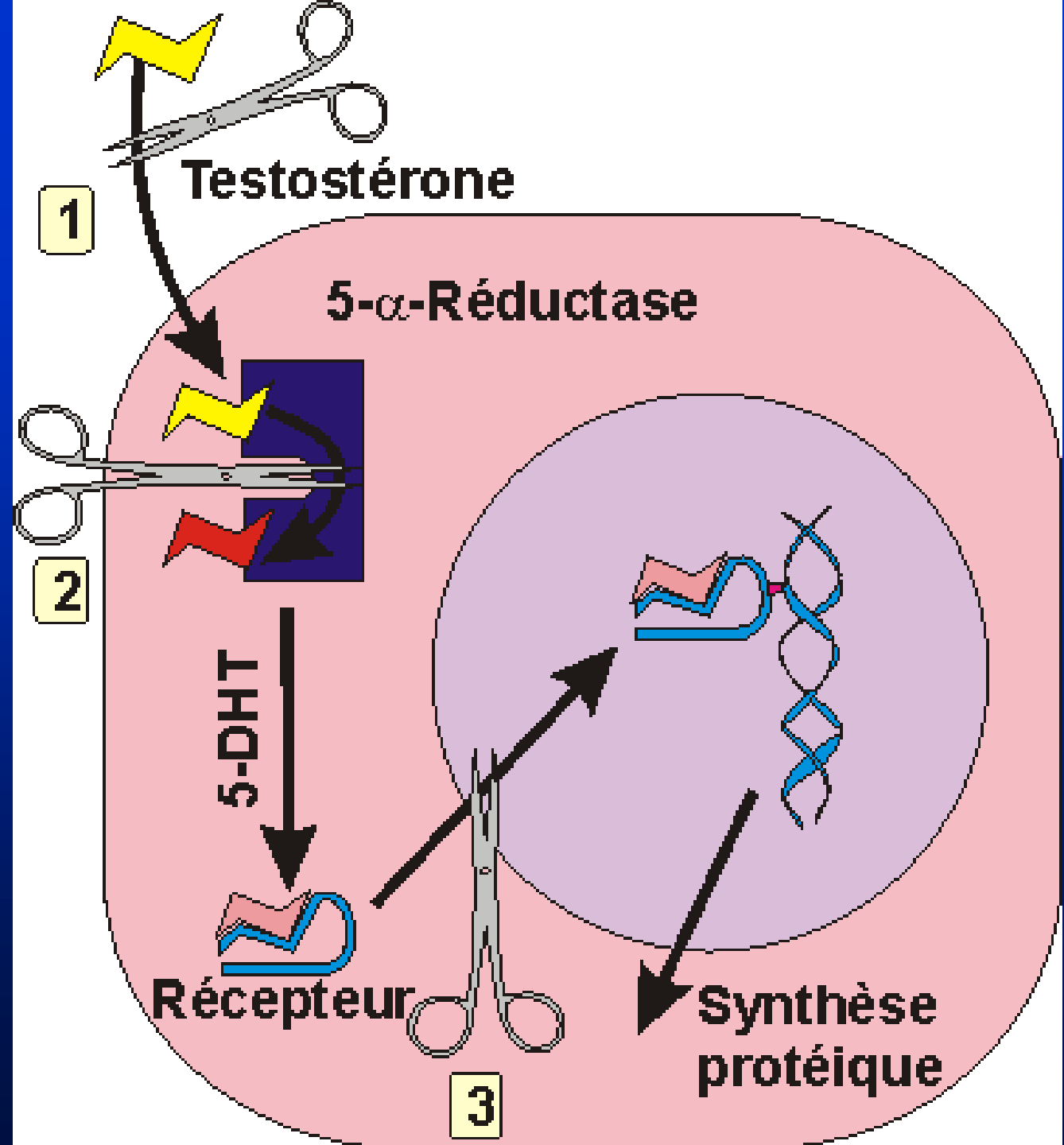
# Hormonothérapie du cancer de la prostate

- Le but est de bloquer l'action des androgènes soit en diminuant le taux d'androgènes circulants soit en agissant directement sur les organes cibles
- Le principal androgène circulant est la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig des testicules. Cette sécrétion dépend de la sécrétion hypophysaire de LH elle même dépendante de la sécrétion pulsatile hypothalamique de LHRH
- 10% des androgènes circulants sont également sécrétés par le cortex surrénalien

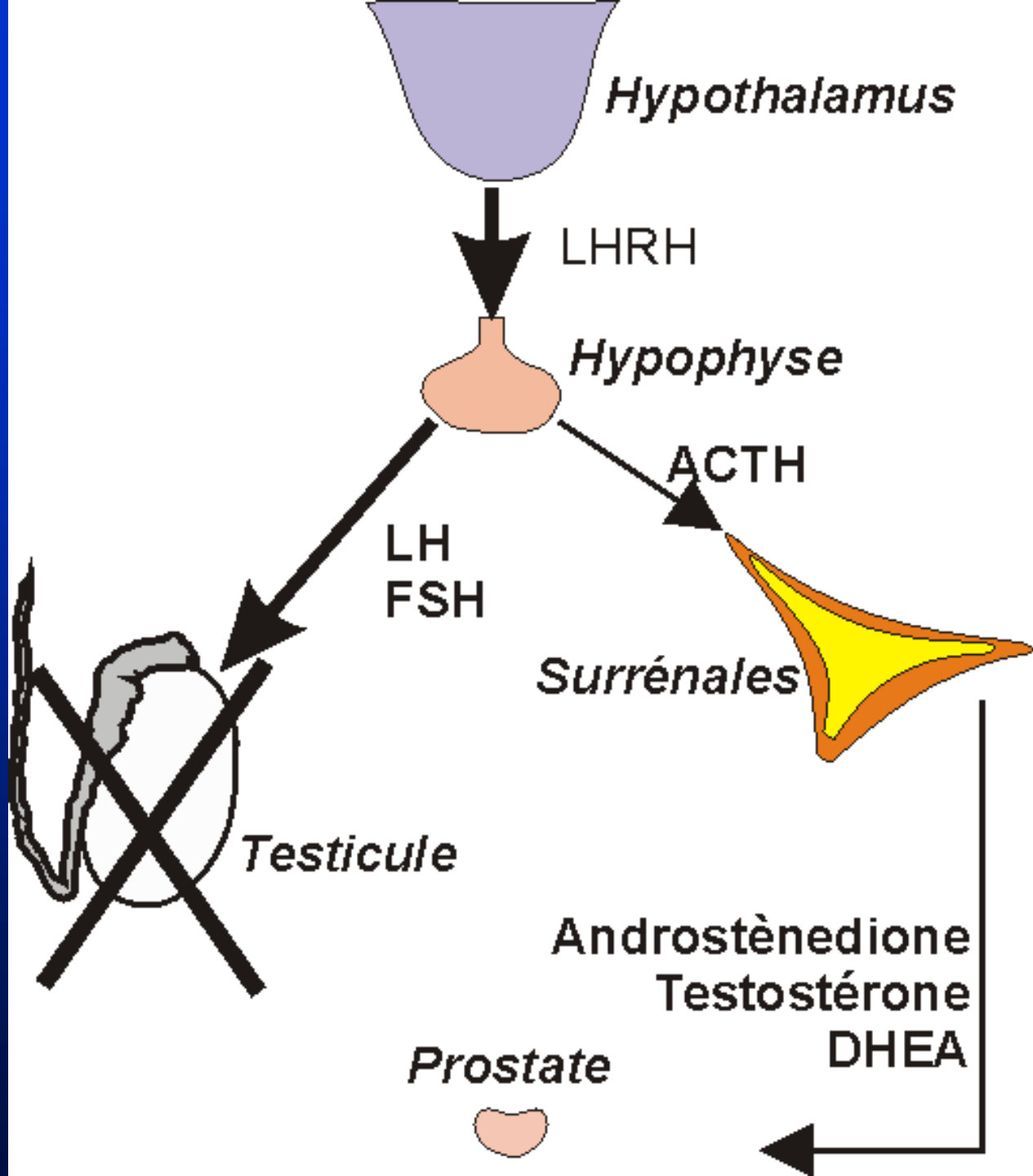
1 = disparition de l'hormone circulante (castration)

2 = inhibition de la synthèse du dérivé actif (la 5 DHT)

3 = action d'une anti-hormone au niveau du récepteur



castration



# Bloquer les androgènes circulants

- Castration chirurgicale ou pulpectomie: elle fait chuter les taux de testostérone de 90%, effets indésirables: BVM, impuissance, asthénie, gynécomastie
- Analogues LHRH : l'administration d'analogues LHRH rompt le caractère pulsatile et entraîne une chute de la LH et de la testostérone, l'efficacité et les effets indésirables sont identiques à ceux de la castration chirurgicale
- Effet « flare-up » en début de traitement nécessitant d'y adjoindre un anti-androgène pendant le premier mois

# Bloquer les androgènes circulants

- Les principaux produits sont: la leuproréline (énantone), la triptoréline (décapeptyl) et la goséréline (zoladex)
- Le freinage surrénalien: on peut utiliser les inhibiteurs de l'aromatase, l'efficacité est médiocre
- Les estrogènes à forte dose ils freinent la sécrétion de LH et donc la production de testostérone en raison de leur toxicité cardiovasculaire ils ne sont plus utilisés en première intention

# Les anti-androgènes

- Ils agissent au niveau des cellules cibles:
  - L'acétate de cyprotérone (androcur) c'est un antiandrogène stéroïdien qui agit en compétition avec la testostérone au niveau de ses récepteurs
  - Le flutamide (eulexine) est un anti-androgène non stéroïdien qui agit également en compétition
  - Le nilutamide (anandron)
  - Le bicalutamide (casodex)

# Traitement médical du cancer de la prostate

- Le traitement repose soit sur la castration seule soit sur l'association castration + anti-androgènes





# Immunothérapie

*Deux approches :*

## 1. immunothérapie passive

= utiliser des anticorps spécifiques d'antigènes exprimées par les cellules tumorales (cf thérapies ciblées)

## 2. immunothérapie active

= modifier l'immunité du patient afin qu'il puisse éliminer les cellules tumorales



# Immunothérapie active

- cytokines (IFN, IL2)  
indications : cancer du rein, mélanome,  
lymphome
- allogreffe de moelle  
indications : hémato +++ (cancer du rein)



# Thérapies ciblées

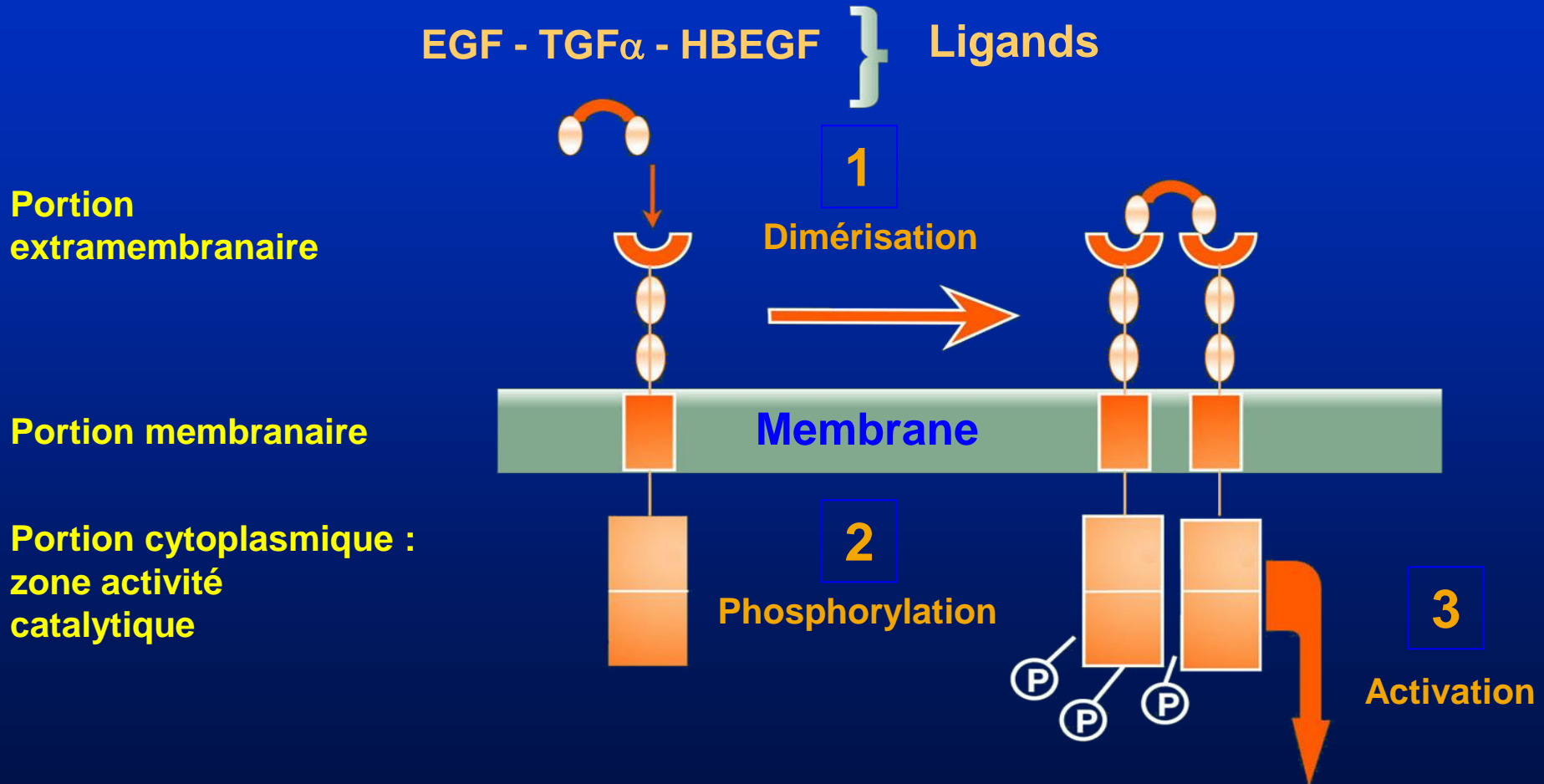
= développement de molécules ciblant les anomalies moléculaires impliquées dans la cancérogenèse

*exemple 1*

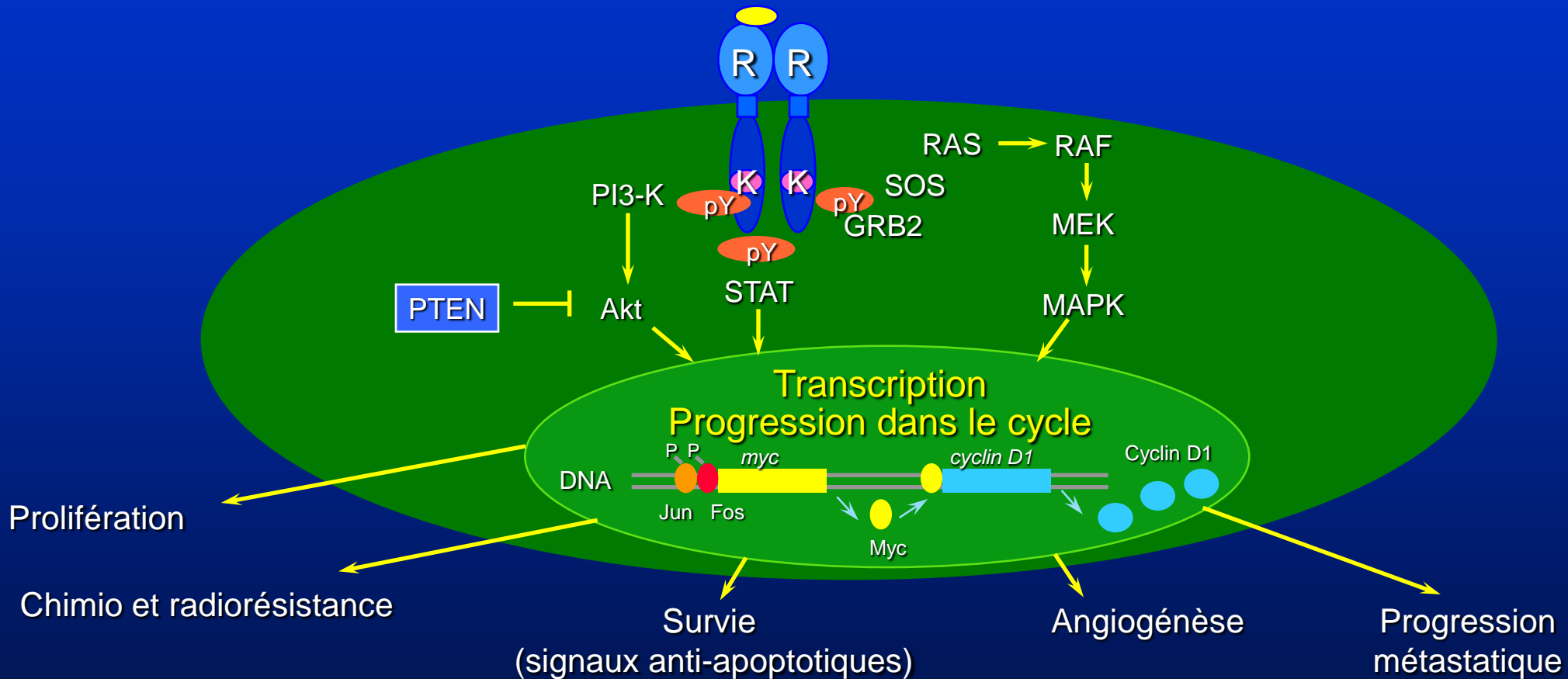
- facteurs de croissance & récepteurs
- cycle cellulaire
- apoptose
- invasion / angiogenèse



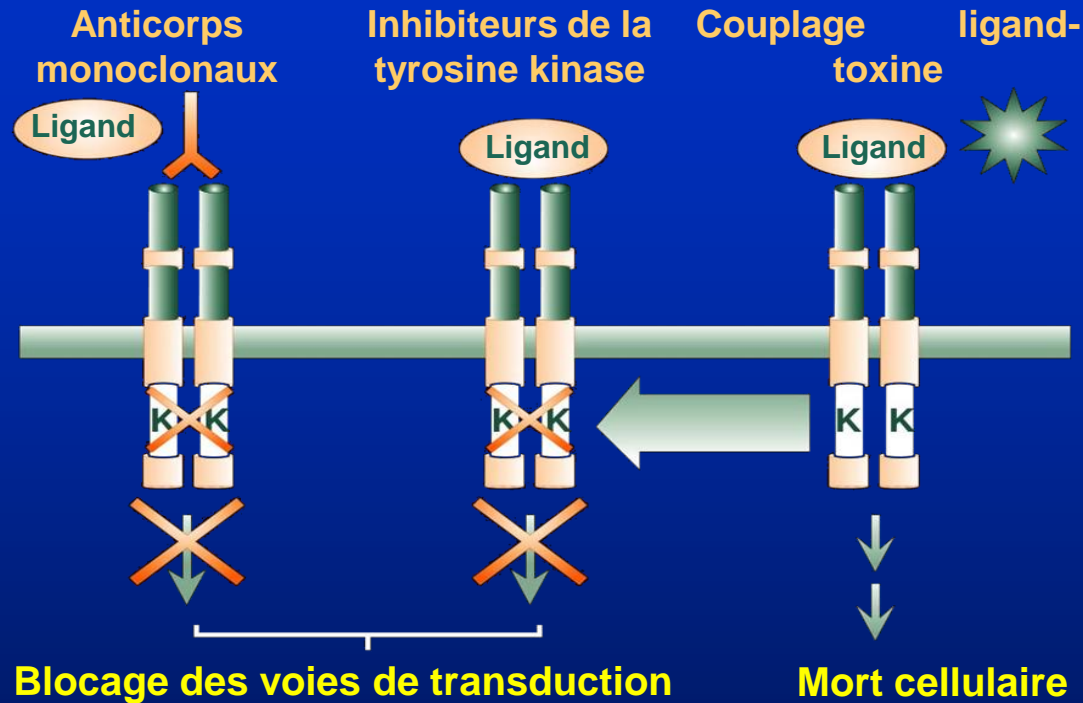
# Récepteurs famille EGFR



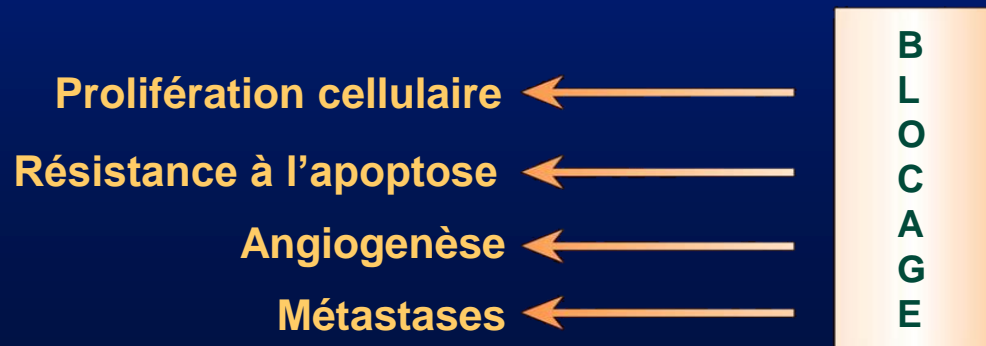
# Activation d'EGFR : un signal clé



# Stratégies anti-EGFR



+ stratégie anti-sens





# Thérapies ciblées

= développement de molécules ciblant les anomalies moléculaires impliquées dans la cancérogenèse

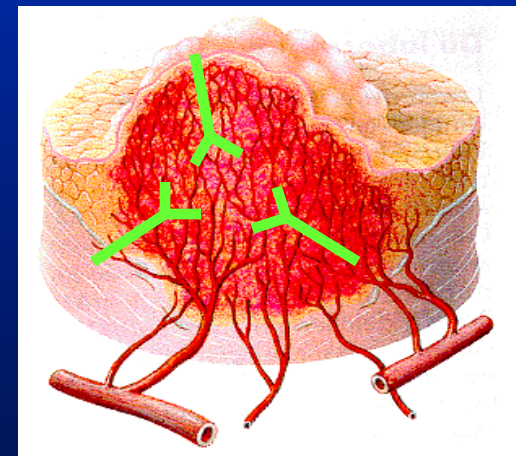
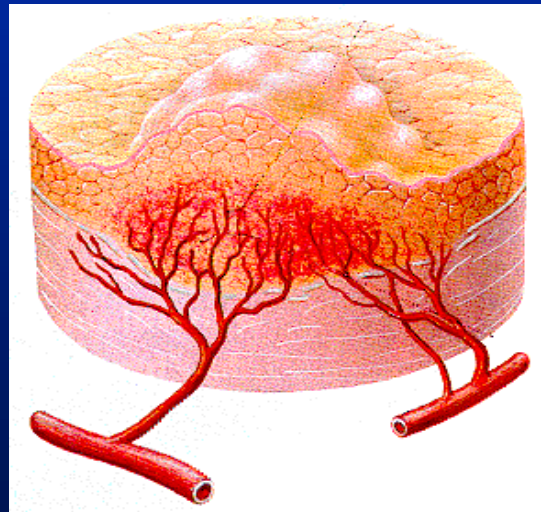
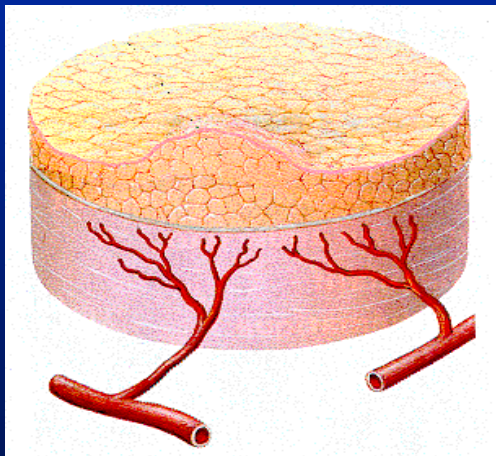
- facteurs de croissance & récepteurs
- cycle cellulaire
- apoptose
- invasion / angiogenèse

*exemple 2*

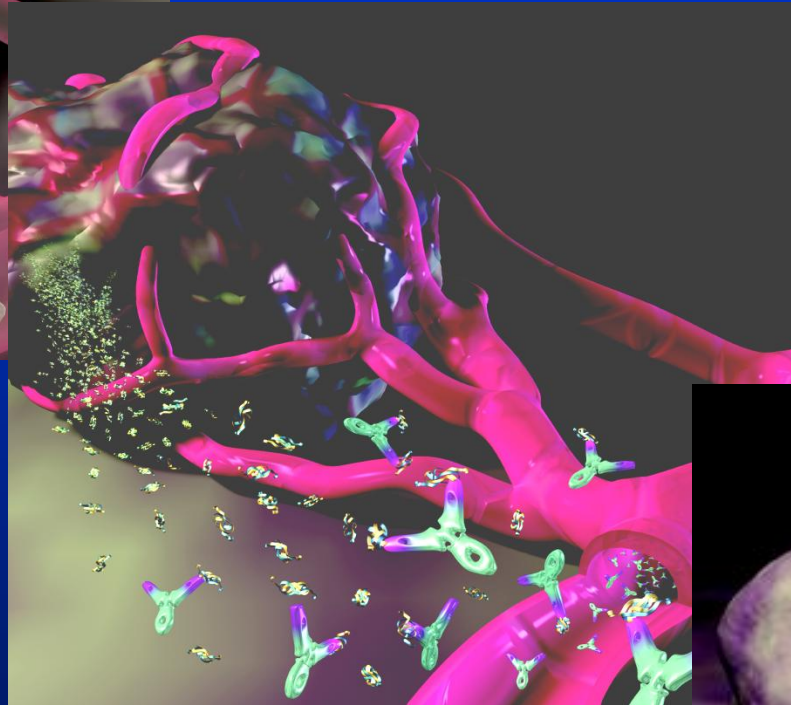
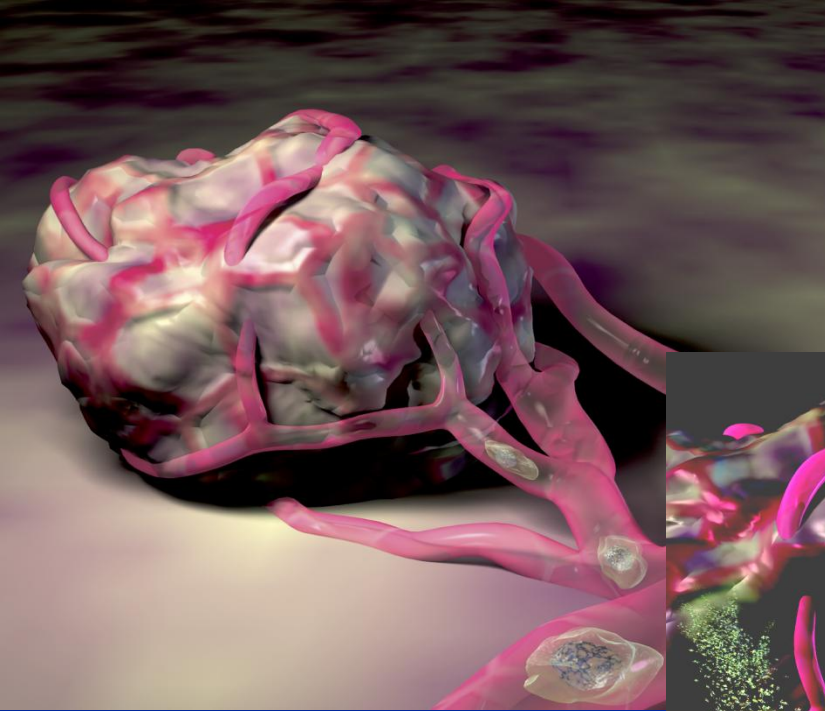


# Néoangiogenèse

La tumeur produit des signaux (dont le VEGF ) qui stimulent la prolifération des vaisseaux sanguins avoisinants







# Cas clinique: cancer du sein

# Madame PM

- Consulte car elle a noté une modification de l'aspect de son sein
- Elle a 55 ans et est ménopausée depuis trois ans
- Elle a eu ses premières règles à l'âge de 13 ans, trois enfants qu'elle a allaité trois mois chacun
- Elle a pris la pilule pendant 15 ans et ne poursuit pas de traitement hormonal de la ménopause
- Sa grand-mère paternelle a eu un cancer du sein

**QU'OBSERVEZ VOUS**







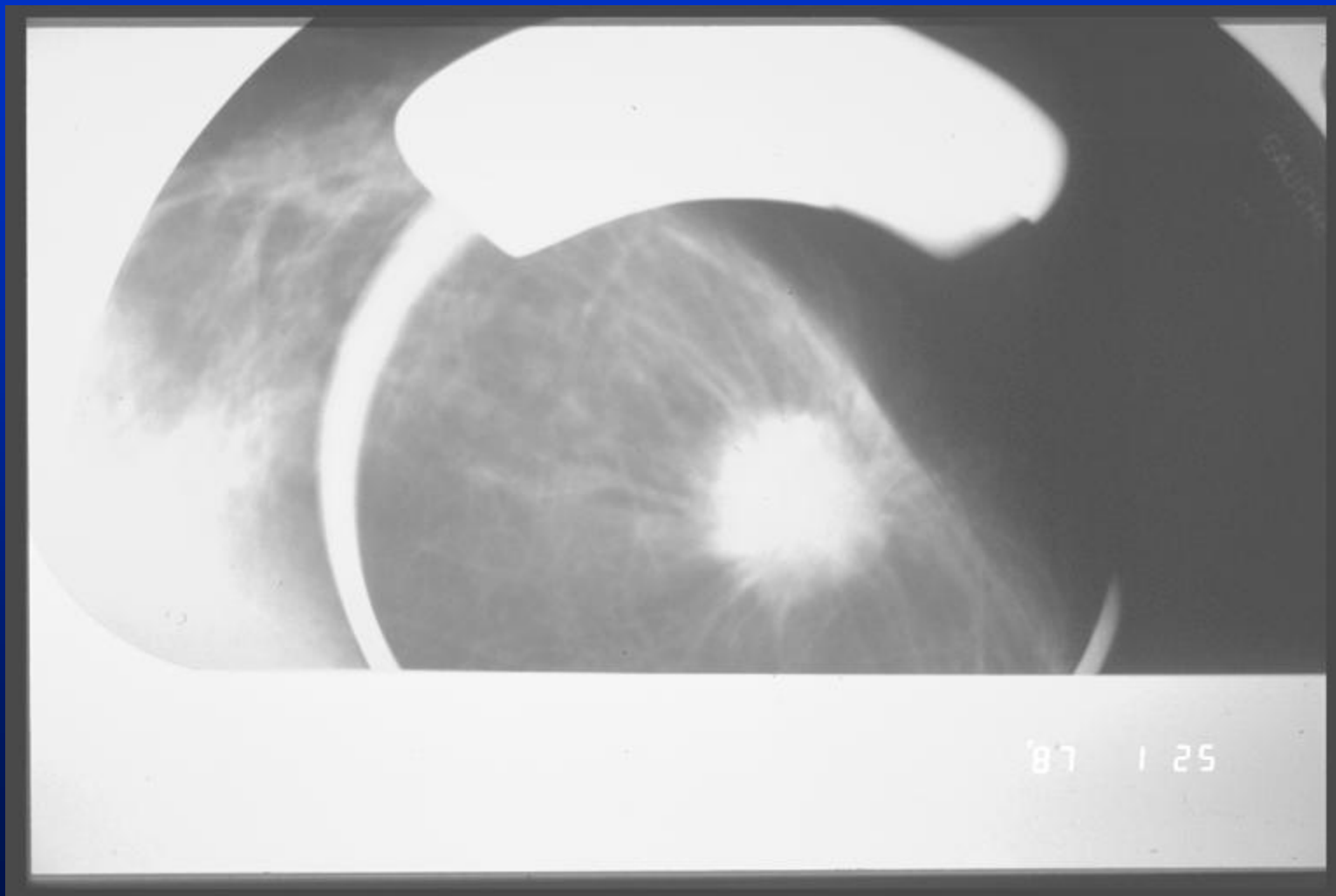
# Madame PM

- On note une rétraction cutanée
- À la palpation il existe un nodule palpable de 25 mm
- Que recherchez vous?
- Quels examens demandez vous?

# Madame PM

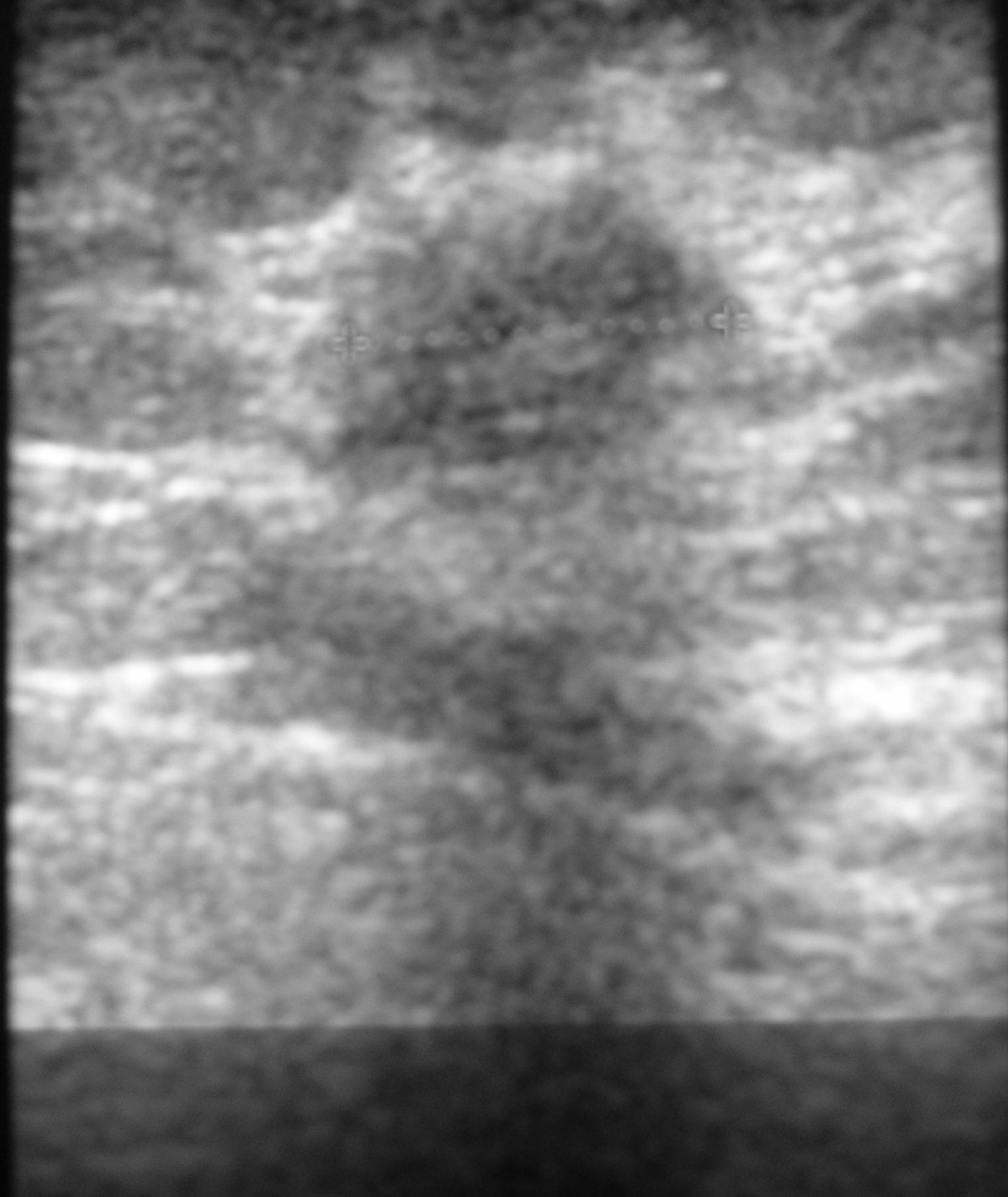
- Les aires ganglionnaires sont libres
- Il n'y a pas d'hépatomégalie, pas de masse tumorale perceptible par ailleurs
- Vous demandez une mammographie et une échographie
- Une microbiopsie est effectuée

Qu'observez-vous?

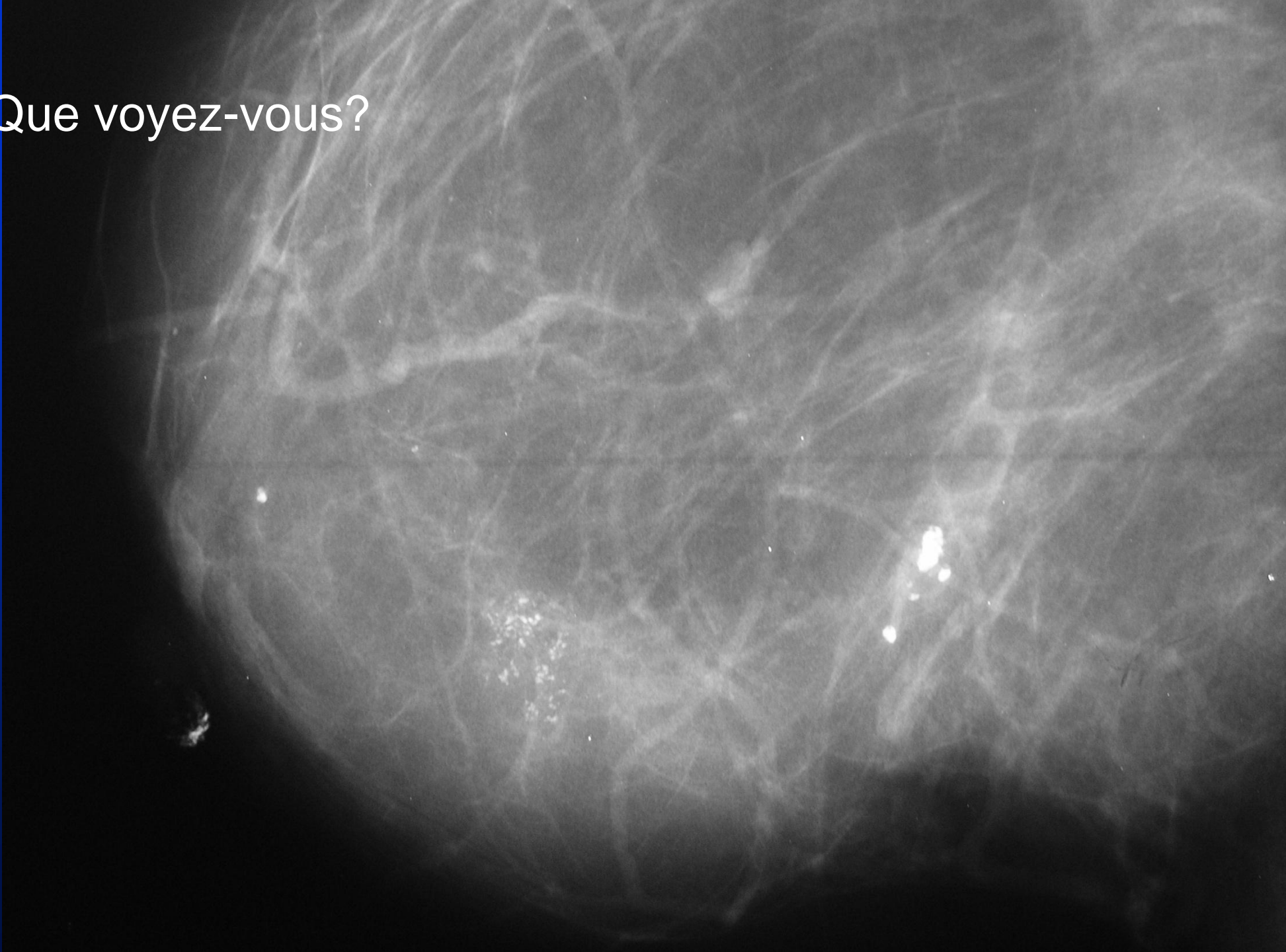




Décrivez  
l'image



Que voyez-vous?



# Madame PM

- Sa tumeur mesure 25 mm il n'y a pas d'adénopathie palpable, quel traitement local lui proposez vous?
- Il s'agit d'un adénocarcinome canalaire infiltrant de grade 2 sans emboles vasculaires, 2N+/8, RE + RP+, CerbB2 négatif
- Quels traitements complémentaires lui proposez vous?

# Traitements adjuvants

- Une chimiothérapie a été proposée associant :
  - 4' epidoxorubicine
  - Cyclophosphamide

pendant une durée de 3 mois à raison d'une cure toutes les trois semaines (4 cures) suivies de

- 4 cures de Docetaxel à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>
- À l'issue de la chimiothérapie une hormonothérapie a été instituée avec un inhibiteur de l'aromatase

# Madame PM

- Le traitement est terminé et une surveillance régulière est instituée
- Cinq ans après la fin des traitements elle se plaint de douleurs dorsales irradiant en ceinture
- Quels examens lui proposez vous?

# Madame PM

- La scintigraphie osseuse montre des foyers d'hyperfixation
- Les radiographies standards montrent un tassement vertébral
- L'IRM évoque une compression médullaire
- Quels sont les risques?







D

G

F. ANTERIEURE



D

F. POSTERIEURE

154

Ø



Tassements  
vertébraux  
métastatiques



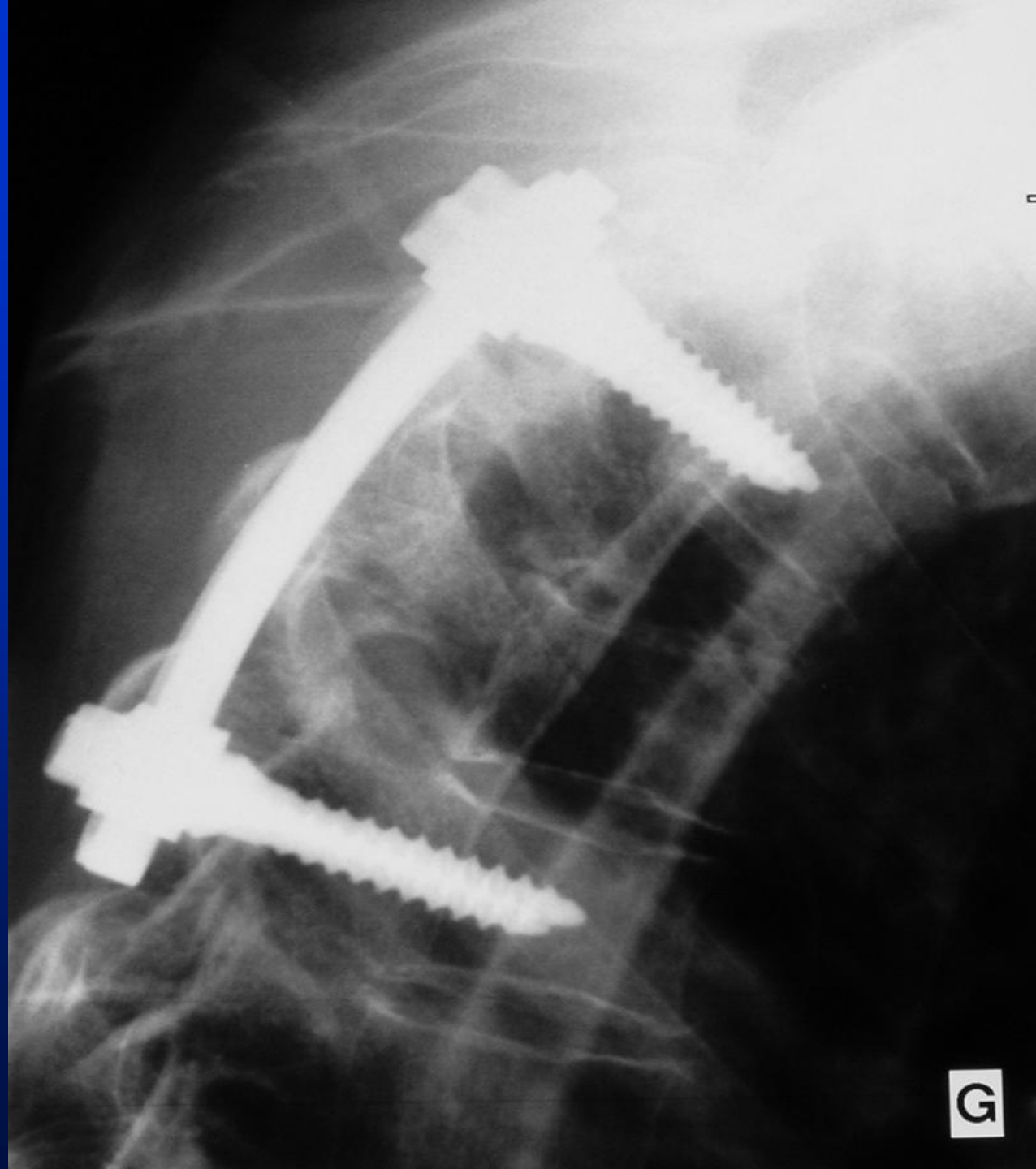
# Quels sont les risques?

- La compression médullaire: compression de nerfs par le processus tumoral et pouvant amener à une paralysie
- Les signes:
  - Des troubles sensitifs (paresthésies...)
  - Des troubles moteurs
  - Une douleur
- C'est une urgence!
- Comment y remédier?

# Comment y remédier

- Calmer la douleur: antalgiques
- Réduire l'inflammation produite par le processus tumoral: corticothérapie
- Empêcher la compression médullaire
  - Chirurgie
  - Radiothérapie
- Traiter le cancer par les traitements spécifiques: chimiothérapie, hormonothérapie, modificateurs de la réponse biologique

Matériel  
pour  
consolider  
le rachis





# Madame PM

- Une nouvelle chimiothérapie a été prescrite ainsi qu'un diphosphonate
- Une irradiation à visée antalgique a été proposée

## Cas clinique n°2

- Mme H. , 46 ans, se présente en consultation car elle a des selles noires depuis plusieurs semaines (=méléna).
- Une coloscopie est réalisée. Elle retrouve une tumeur de l'angle colique droit. La biopsie conclut à la présence d'un adénocarcinome liberkunien.



## Quel bilan faut-il faire ?

- bilan d'extension de la tumeur
  - coloscopie complète (autre tumeur ?)
  - recherche de métastases (foie - poumon)
- bilan d'opérabilité
- recherche d'antécédents familiaux (forme héréditaire ?)



CC2



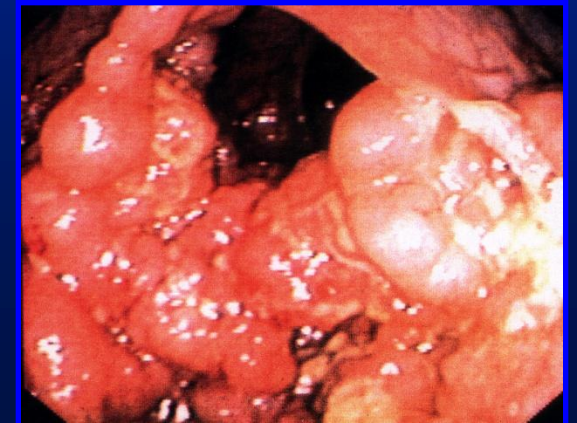
L'ensemble du bilan est normal

**S'agit-il d'une situation curable ?**

**OUI**

**Quels seront les principes du traitement ?**

1. chirurgie
2. chimiothérapie adjuvante
3. surveillance



CC2



Au cours de la surveillance, un bilan retrouve des métastases hépatiques :



**S'agit-il d'une situation curable ?**

CC2

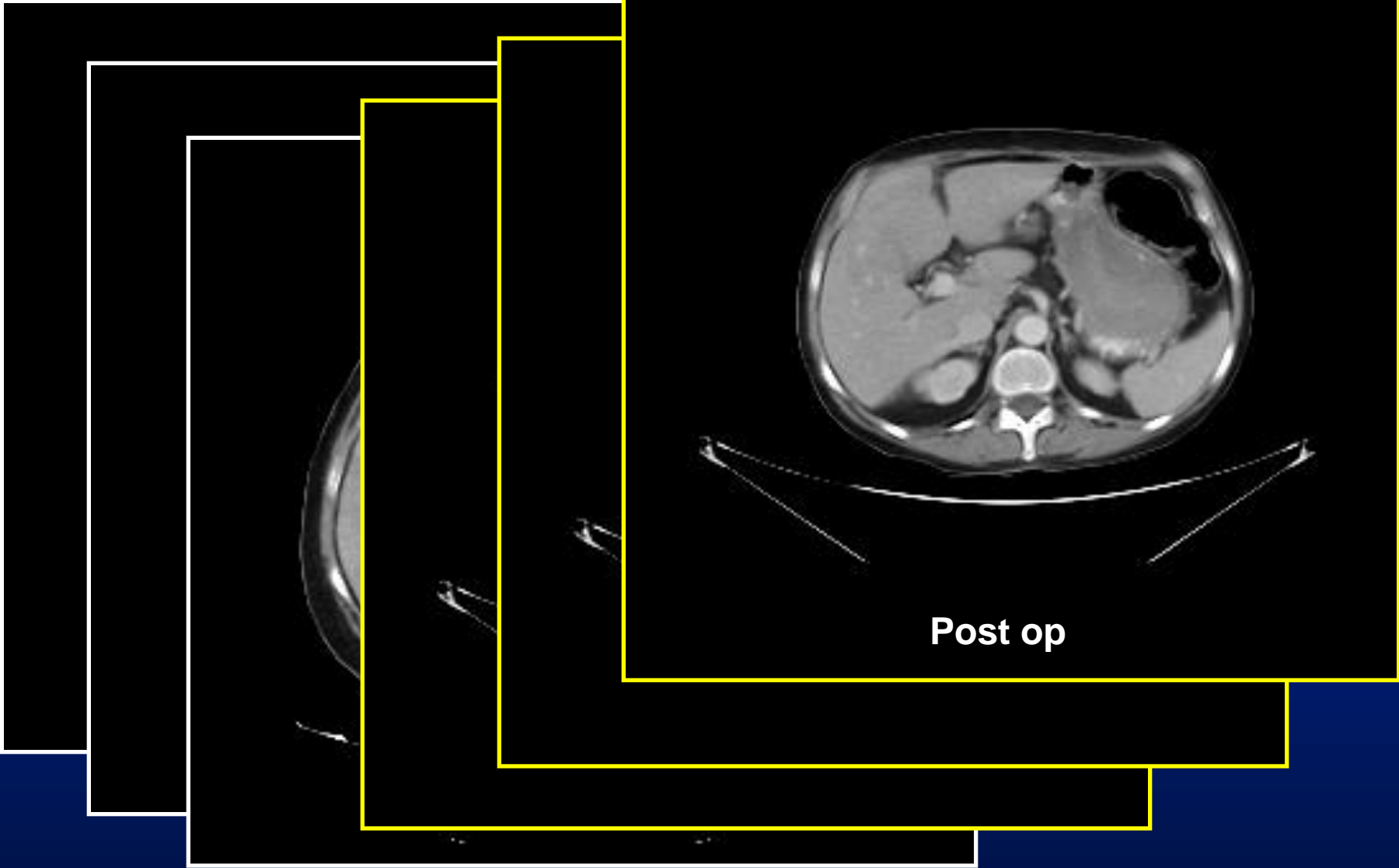


La situation est grave...  
mais pas désespérée !

**Objectif** : la guérison qui passe par l'obtention  
de l'opérabilité

**Moyen** : chimiothérapie néoadjuvante puis  
chirurgie puis surveillance !

CC2





# Remarques sur la chirurgie des métastases hépatiques

Elle est possible car :

- la segmentation hépatique est bien connue (peu de saignement)
- on peut opérer 80 % du foie en préservant sa fonction (si on conserve son architecture)
- le foie repousse

Elle est réalisable car :

- progrès de l'anesthésie
  - collaboration entre oncologues, chirurgiens et radiologues
- +++



CC2

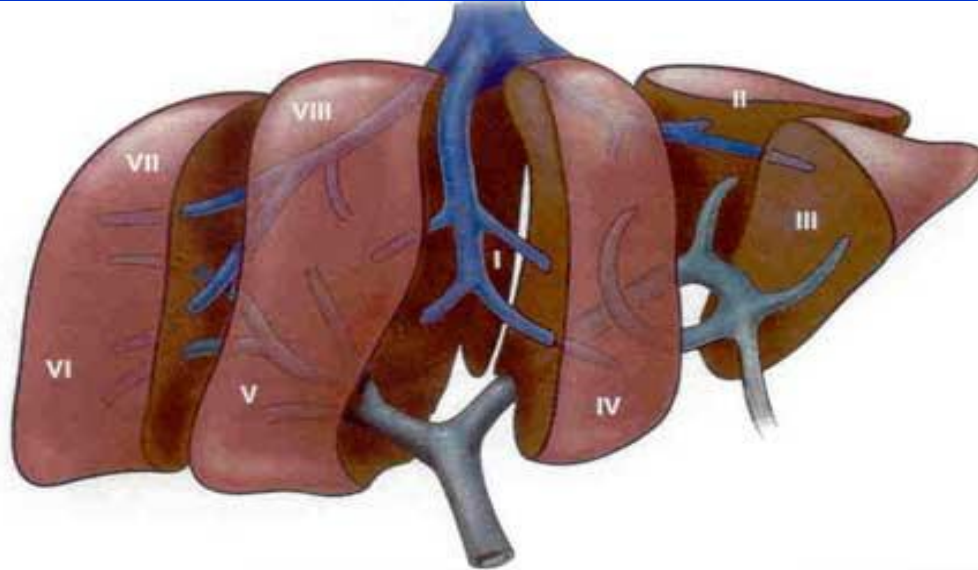
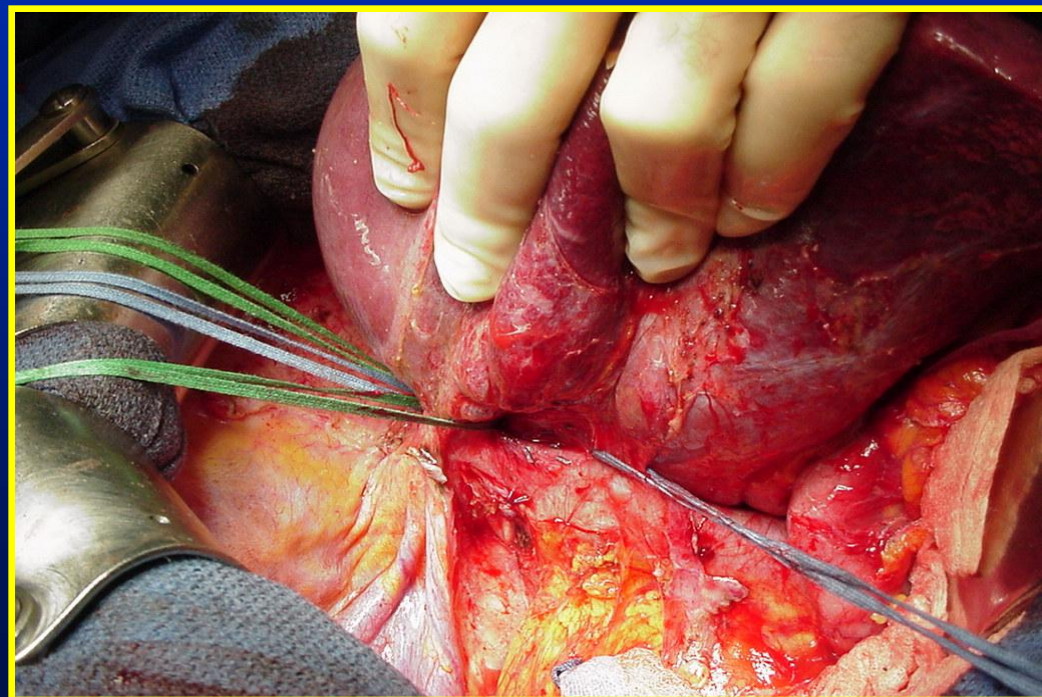
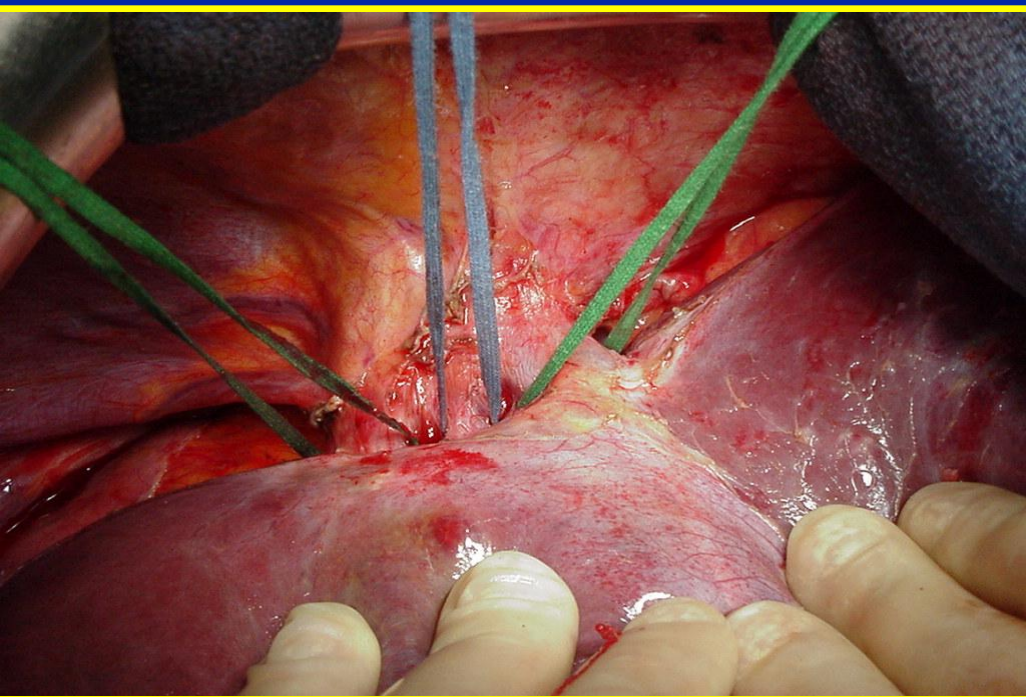


FIGURE 1. SEGMENTAL ANATOMY OF THE LIVER BASED ON THE COUINAUD CLASSIFICATION

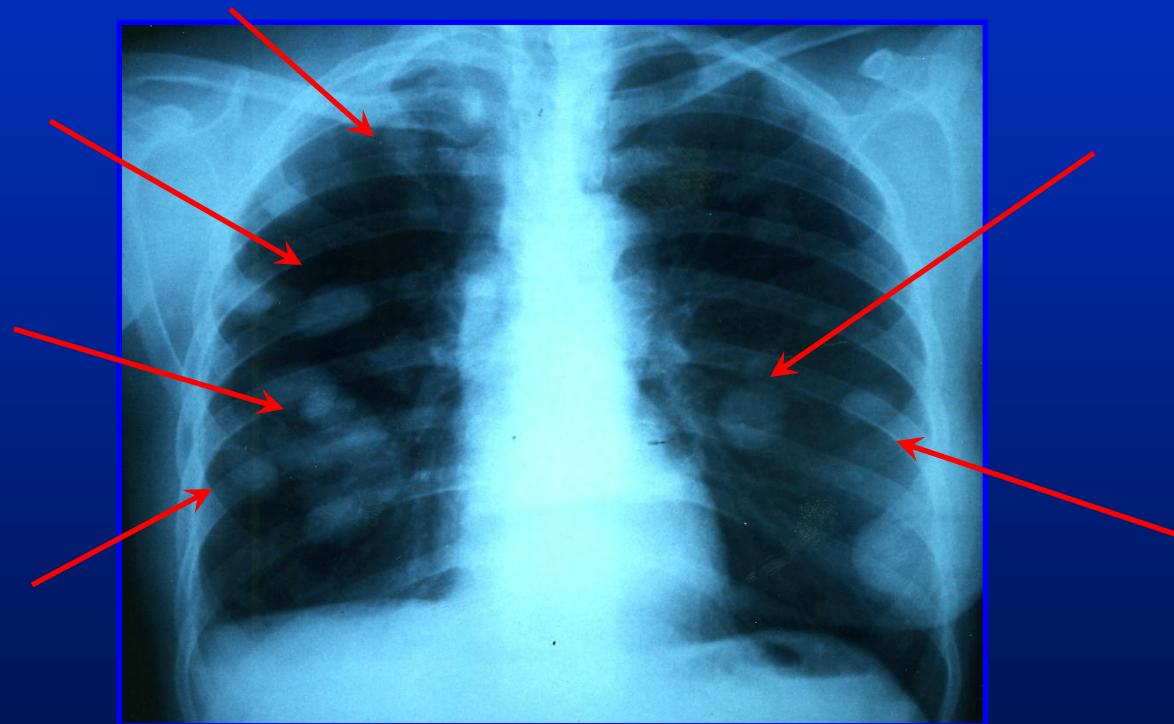


remerciements à M. Pocard (IGR) pour ces illustrations

CC2



Au cours de la surveillance, un bilan retrouve des métastases pulmonaires...



**S'agit-il d'une situation curable ?**

CC2



La situation n'est plus curable

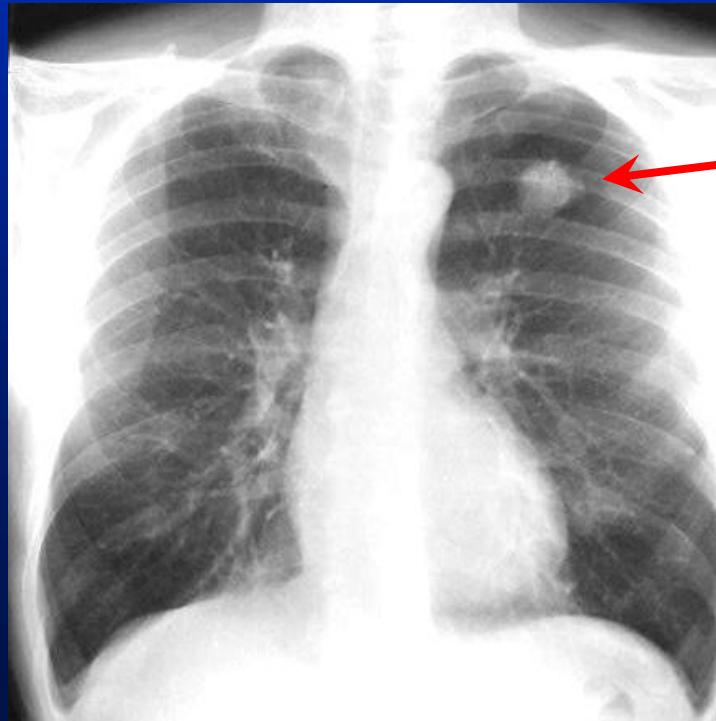
**Objectif** : obtenir une régression des lésions tumorales, améliorer la survie, améliorer la qualité de vie

**Moyen** : chimiothérapie mais aussi traitements symptomatiques +++



## Cas clinique n°3

- M. C, 63 ans, tabagique (50 PA) a réalisé une radiographie de Thorax :





**CC3**

Cliniquement, il présente une toux chronique, l'examen pulmonaire est normal par ailleurs et le poids est stable. Une radiographie réalisée un an auparavant était normale.

## **Quel faut-il faire ?**

Obtenir un diagnostic histologique +++

- fibroscopie bronchique avec biopsies
- biopsie sous scanner

CC3



La biopsie affirme le diagnostic  
d'adénocarcinome pulmonaire

**Quel bilan faut-il faire ?**



CC3



## Bilan d'extension

- évaluation du médiastin et du reste du poumon
- recherche de métastases hépatiques, surrenaliennes, osseuses ou cérébrales

## Bilan d'opérabilité

- évaluation de la fonction respiratoire +++
- état nutritionnel
- fonction hépatique

CC3



la lésion est unique,  
la fonction respiratoire est excellente

**S'agit-il d'une situation curable ?**

**OUI**

**Quels seront les principes du  
traitement ?**

1. chirurgie
2. chimiothérapie adjuvante
3. surveillance